

Características de la difusión cortical de los paroxismos originados en asta de Ammón: II.-Estimulación química

M. J. Azanza,* S. González Barón** y J. Teijeira,***

RESUMEN

Se ha realizado un estudio sistemático de la actividad bioeléctrica del asta de Ammón con estimulación química. Se han utilizado como estímulos cardiazol, acetilcolina y estriquina. Para cada tipo de fármaco se ha determinado el umbral de estimulación convulsiva y se han caracterizado las crisis bioeléctricas por su morfología, amplitud, frecuencia y ritmo. Observamos, como con estimulación mecánica, que corteza y sincroniza con asta de Ammón reflejando morfología similar al núcleo profundo. La difusión cortical se inicia en áreas occipitales siendo la influencia sobre el hemisferio homolateral. Los paroxismos focales de un asta de Ammón pueden transmitirse a la formación amónica contralateral siendo entonces asta de Ammón responsable de la difusión bilateral cortical. No obstante se observa también que siendo los paroxismos focales en un asta de Ammón la respuesta cortical alcanza ambos hemisferios. En este caso debemos considerar que la difusión bilateral cortical parte de una estructura intermedia entre asta de Ammón y corteza. Este hecho junto con el fenómeno común de que la generalización se da en fases de reclutamiento nos hace considerar la participación del cíngulo como estructura intermedia en la propagación de los paroxismos amónicos a corteza. La actividad crítica del asta de Ammón se propagaría al cíngulo homolateral, de aquí se transmitiría al cíngulo contralateral naciendo así la generalización cortical a nivel de cíngulo.

Los fenómenos de propagación coinciden con los descritos para estimulación mecánica. De aquí que las respuestas progresivas o de inmediata generalización no dependen ni del tipo de estímulo ni de las dosis de fármacos utilizados. Concluimos que esta variabilidad de las descargas depende de la situación de los electrodos según el eje anteroposterior. A medida que los electrodos están más retrasados rostrocaudalmente la morfología es, gradualmente, de potenciales más lentos y de mayor amplitud. La diferenciación histológica del asta de Ammón en un área de 3 mm es, por tanto, esencial para la propagación de la actividad paroxística, y la distribución de los componentes sinápticos y de los elementos interneuronales en la formación amónica es esencial para los tipos de morfología descritos.

* Dirección actual: Facultad de Ciencias, Universidad de Granada. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral de M. J. Azanza,

** Colaborador científico del C. S. I. C.

*** Colaborador Científico del C. S. I. C.

INTRODUCCIÓN

Una vez realizado el estudio de las características de la difusión cortical de los paroxismos originados en asta de Ammón y los fenómenos de propagación con la estimulación mecánica ⁴, decidimos repetir los experimentos utilizando estimulación química. Uno de los objetivos de este trabajo ha sido conseguir crisis mantenidas más largo tiempo que las registradas en la estimulación mecánica, a fin de poder estudiar las manifestaciones fisiológicas concomitantes más detalladamente, tratando paralelamente de conseguir respuestas de propagación progresiva, en vez de crisis generalizadas desde un principio tan frecuentes en la estimulación mecánica, con el fin de poder poner de manifiesto más claramente fenómenos de propagación. El segundo objetivo ha sido el análisis de fenómenos que podrían quedar enmascarados o poco patentes con la estimulación mecánica, para ello se ha escogido cardiazol, acetilcolina y estriquina. Cardiazol y estriquina porque siendo ambos convulsivantes actúan por mecanismos diferentes ^{1, 2, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 20} y acetilcolina por el carácter predominante colinérgico del hipocampo ¹⁵ que podía revelar alguna diferencia respecto de los fármacos anteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan datos tomados de 43 experimentos realizados en gatos de peso comprendido entre 1,7 y 3,7 Kg. Además de los electrodos ya descritos ⁴ hemos utilizado como electrodo de estimulación - registro simultáneos agujas dentales de inyección *.

Como agente estimulante de la actividad bioeléctrica se han utilizado tres ti-

pos de fármacos: cardiazol (Knoll A. G.); acetilcolina (cloruro de acetilcolina, Roche) y estriquina (sulfato de estriquina) aplicados directamente en el núcleo en estudio. La administración de los fármacos se hace por medio de una microjeringuilla que, provista de un sistema nonius, nos permite apreciaciones de hasta una diezmilésima de mililitro **. Como control de la acción de estos fármacos se ha administrado previamente, en un grupo de experimentos, suero fisiológico en unos casos y líquido cefalorraquídeo sintético en otros, con pH ajustado neutro. El líquido cefalorraquídeo se ha preparado siguiendo las instrucciones de Carmichel ⁸, (composición en gramos por litro: ClNa 0,1; Clk 0,25; Cl₂Ca 0,14; Cl₂Mg 0,11; CO₃HNa 1,76; PO₄-HNa₂ 0,07 CO(NH₂)₂ 0,13; glucosa 0,61).

Los experimentos se realizan de la forma señalada en ⁴.

RESULTADOS

1.—Administración de líquido cefalorraquídeo sintético (L.C.R.S.) y suero fisiológico (S. F.).

Sobre la sustancia blanca no se registra modificación de la actividad de base. En las proximidades de asta de Ammón pueden producirse alteraciones críticas, posiblemente por el efecto mecánico de difusión del líquido, en ráfaga de polipuntas en el área focal con depresión de la contralateral.

Dentro del asta de Ammón se observa alteración del E. E. G. cuando no hubo efecto mecánico previo en la introducción del electrodo. En algunos casos se observa lentificación transitoria in situ y lentificación homolateral cortical.

* Dental - Kanolen, Gleitschlitt (17 x 24 mm).

** N.º 263, M. The L. S. Starret Co., Athol, Massa, U. S. A.

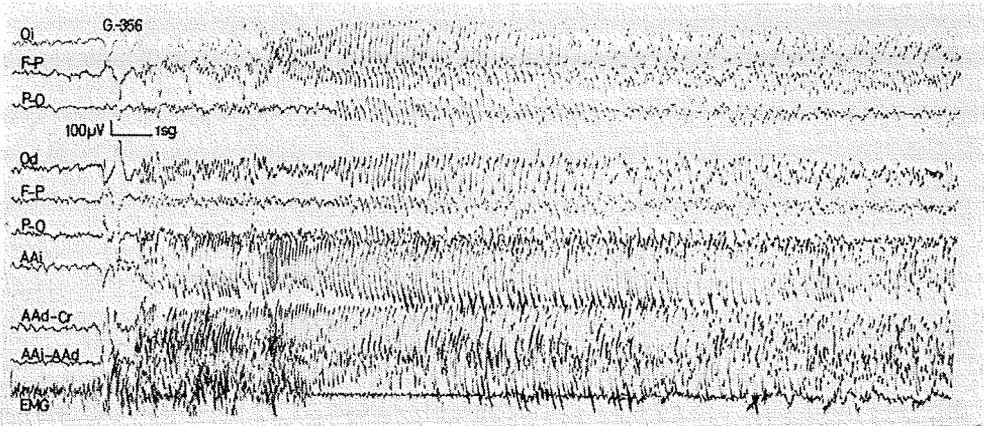


Figura 1.— Cardiazol en asta de Ammón derecho. Propagación contralateral inmediata y rápida generalización. Polipuntas de $A=350-400\mu V$, $f=15$ c.p.s.

Conocida la influencia de estas soluciones y considerando la independencia entre los efectos inducidos por las mismas y los debidos a los fármacos a ensayar, se decidió anular su administración previa con el fin de reducir el efecto mecánico de volúmen y su posible agresión sobre los tejidos.

2.—Administración de cardiazol (C). Relación dosis-efecto.

Las respuestas focal y general varían con las dosis administradas si bien en todas ellas y dentro de límites muy amplios

las respuestas bioeléctricas y la conducta son muy similares a las observadas con dosis pequeñas.

Con dosis de valor medio de 0,5 mg se originan descargas focales de potenciales agudos hipersincrónicos a intervalos variables sobre asta de Ammón; aproximadamente en 1 minuto empiezan a esbozarse en corteza bilateral y más tarde se manifiestan descargas de ondas agudas bilaterales sincrónicas con los brotes polipunta-onda del asta de Ammón. En asta de Ammón contralateral el efecto es más tardío y menos acusado que en corteza.

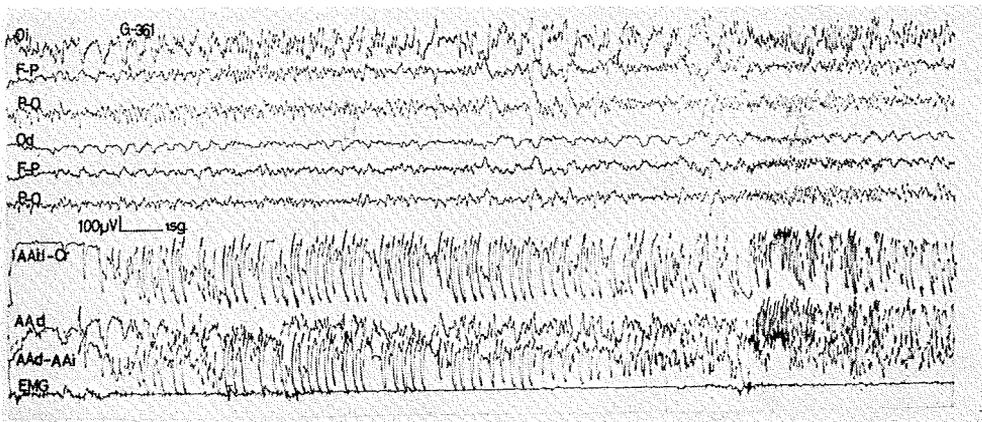


Figura 2.— Cardiazol en asta de Ammón izquierdo. Descargas paroxísticas focales en ondas agudas y complejos punta-onda. Fase reclusante y generalización,

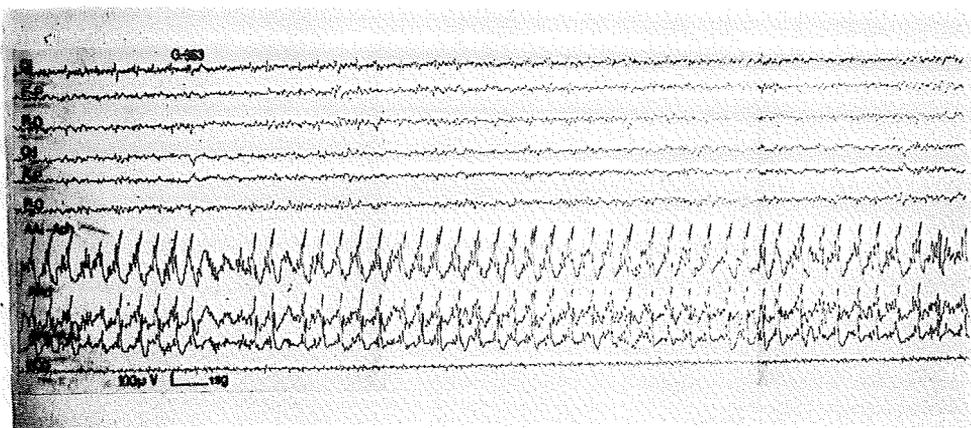


Figura 3.— Acetilcolina en asta de Ammónizquierdo. Polipuntas asociadas con ondas lentas, bilaterales, asimétricas, focales sin repercusión cortical.

Con dosis intermedias de 5 mg se originan también descargas focales con rápida transmisión contralateral y bilateral cortical y con características muy similares en morfología aunque más reiteradas que las anteriores, con ritmo reclusante de polipuntas de elevado voltaje y frecuencia variable.

Con dosis intermedias de valor medio de 15 mg se registran crisis generalizadas iniciándose aproximadamente a los 2 mi-

nutos con descargas de ondas agudas focales que pronto y sin interrupción son seguidas de descargas generalizadas con fase reclutante previa, sincrónica que afecta al asta de Ammón contralateral y es bilateral sobre corteza aunque con predominio homolateral. Esta fase reclutante rápida, hipersincrónica, es seguida de brotes de características mioclónicas pero sin manifestaciones motoras. La morfología de esta crisis es muy similar a la originada por estímulo mecánico.

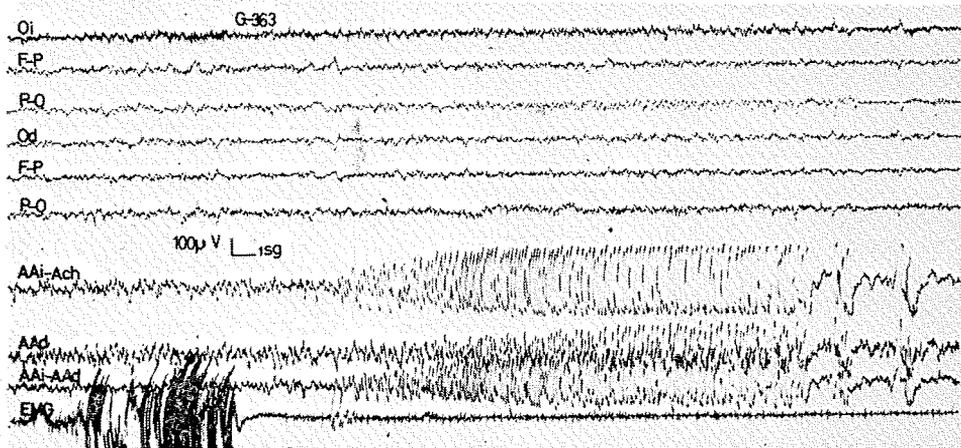


Figura 4.— Crisis tardía, bilateral asimétrica en asta de Ammón sin repercusión cortical, A=400 uV, F= 11 c.p.s.

Dosis altas de valor medio de 20 mg inducen descargas propagadas inmediatamente al asta de Ammón contralateral y con ritmo reclutante progresivo a corteza, la duración media de las crisis generalizadas es de 1 minuto (fig. 1). La actividad de polipunta profunda y cortical no se corresponde con actividad motora del animal que ausente en los períodos críticos sí se manifiesta en los intercríticos. En ciertos casos inicialmente las descargas son focales, de ondas agudas pasa a complejos punta-onda y en la fase final adquiere ritmo rápido reclutante con propagación bilateral cortical (fig. 2).

3.—Administración de acetilcolina (Ach). Relación dosis-efecto.

Con dosis bajas medias de 2,5 mg apenas se insinúan descargas.. A veces se recogen discretos cambios de ritmo hacia mayor regularidad, bilaterales en asta de Ammón y de frecuencia moderadamente alta. En los casos de mayor alteración ésta consiste en brotes de reclutamiento focales que esporádicamente se hacen bilaterales en asta de Ammón que a veces terminan en descargas generalizadas.

Con dosis altas de 15 mg se observa tendencia a la morfología regular en los primeros segundos y hacia los 2 minutos se registran polipuntas asociadas con ondas lentas, bilaterales, asimétricas, de larga duración sobre asta de Ammón sin repercusión cortical (fig. 3). Con intervalo de unas dos horas se registran nuevas crisis también asimétricas sin repercusión cortical, de unos 20 segundos de duración (fig. 4). En los diferentes fenómenos críticos los animales se encuentran relajados y a veces mayan con suavidad.

Con dosis medias de 5 mg se han realizado la mayoría de los experimentos ya que se consideraron las más idóneas. Con el fin de poner de manifiesto alguna posible relación entre respuesta y variabi-

lidad topográfica presentamos los resultados ordenados según las coordenadas de la localización de la lesión.

Coordenada H:2; AP:5; V:16. Con tiempos de latencia medios de 10 minutos se obtienen paroxismos continuos focales de ritmo reclutante inicial de 24 c.p.s. seguido de alguna punta-onda típica a 12 c.p.s. (fig. 5) Unos segundos después se originan brotes intermitentes muy próximos de frecuencia rápida con ondas lentas intercaladas y tardíamente descargas polipunta-onda irregulares (fig. 6). Esta actividad se mantiene con clara asimetría y con ausencia de ritmo reclutante en el asta de Ammón y corteza contralaterales. En las fases iniciales con actividad más lenta, no hay sincronización de los paroxismos siendo estos más atenuados tanto en corteza como en el asta de Ammón contralateral. Durante estos fenómenos críticos no hay efectos motores. Las crisis bioeléctricas cesan brusca y simultáneamente en todas las áreas. A lo largo de los registros pueden repetirse con características análogas a las descritas. A veces se organizan descargas tardías punta-onda generalizadas con casi ausencia del componente agudo y con movimientos clónicos discretos.

En otros casos las descargas iniciales son bilaterales en asta de Ammón y en fases de reclutamiento intercaladas se propagan a corteza afectando a ambos hemisferios (fig. 7). La actividad paroxística cesa bruscamente asistiéndose posteriormente a fenómenos de reclutamiento focal, de corta duración, con reclutamiento cortical homolateral. Esta actividad se puede repetir a lo largo del trazado registrándose finalmente generalización de la actividad. Pueden intercalarse asimismo fases con brotes focales amónicos de alto voltaje con temblores musculares sincrónicos con las descargas.

En todos los casos analizados durante el estado crítico se observa profundo relajamiento motor. Después de unas dos

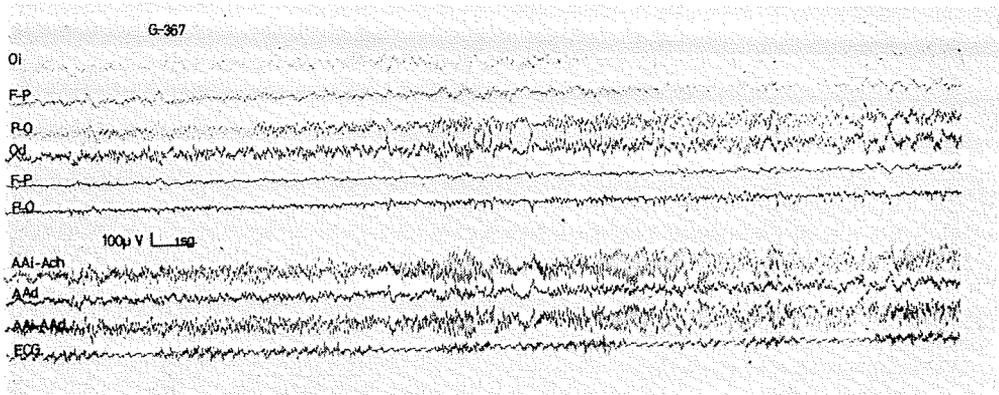


Figura 5.— Acetilcolina, 5 mg, en asta de Ammón izquierdo. Paroxismos focales continuos con depresión contralateral. Propagación cortical homolateral en área occipital contralateral. A=100-200 uV, f=24 c.p.s.

horas de registro, la actividad bioeléctrica recupera su ritmo normal inicial.

Coordenada H:2; AP:4,9; V:16,5. Con tiempos de latencia medios de 2 minutos se registra ritmo reclutante de 15 c. p. s. focal, con discreta repercusión contralateral en asta de Ammón y corteza en brotes discretos de polipuntas. En pocos segundos la transmisión contralateral en asta de Ammón es clara (fig. 8). Al cabo de unos 5 minutos, la actividad del asta de Ammón contralateral se

deprime. Posteriormente y en fases de reclutamiento relativamente lento alterando con polipunta-onda, la actividad paroxística se extiende a todas las áreas cerebrales manteniendo el predominio focal y la simetría cortical principalmente en la fase lenta. Con estas características la actividad se mantiene largo tiempo. Tardíamente se pueden producir numerosos brotes de morfología variable, reclutantes, lentos, bilaterales, de corta duración. Finalmente se registran ritmos reclutantes muy continuos, bipolares en as-

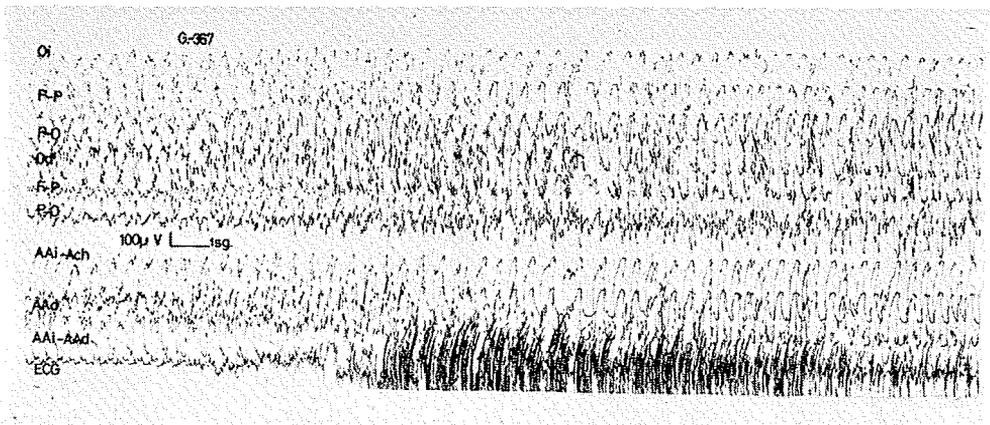


Figura 6.— Crisis tardía generalizada en polipuntas irregulares de A=400uV y f=2-3 c. p.s. en la fase final.

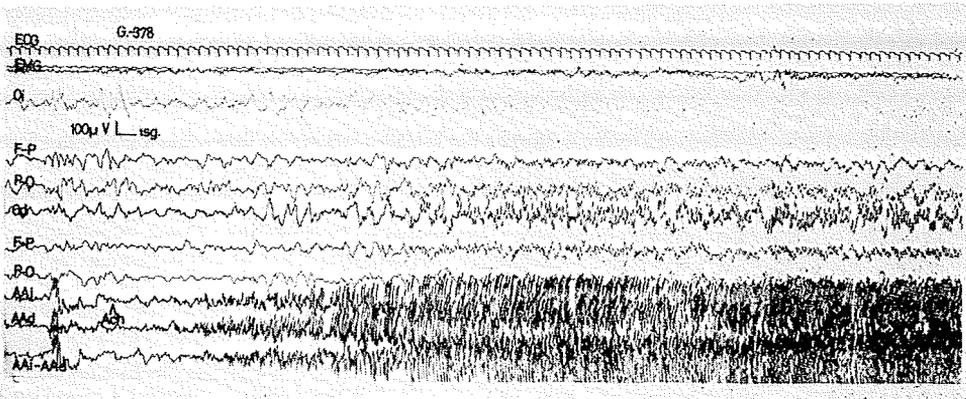


Figura 7.— Acetilcolina, 5 mg. en asta de Ammón izquierdo. Descargas bilaterales en asta de Ammón y propagación cortical en fases reclutantes. A=300uV, f=8 c.p.s.

ta de Ammón de morfología muy específica (fig. 9). No se registran descargas en punta-onda. Durante las fases críticas se observa profundo relajamiento motor.

Coordenada H:2; AP:4,9; V:16. Con tiempos de latencia aproximados de 1 minuto se observa reclutamiento típico focal que, progresivamente y en pocos segundos, se transmite al asta de Ammón contralateral y es bilateral en corteza que no llega a registrar la morfología de profundidad. Esporádicamente se recogen en

corteza ondas lentas. La actividad se organiza por lo tanto en brotes bien definidos intermitentes de reclutamiento. No se organizan paroxismos polipunta-onda.

En otros casos, las fases iniciales de reclutamiento son muy atenuadas, con descargas lentas hipersincrónicas se transmiten a corteza donde se presentan bilaterales. Se alternan con fases reclutantes sin repercusión cortical. Tardíamente pueden producirse descargas de ondas agudas hipersincrónicas bilaterales y crisis

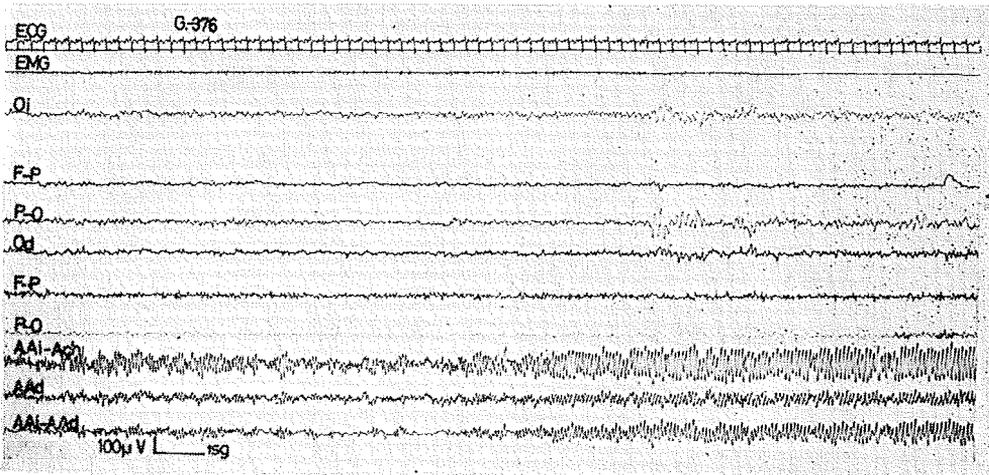


Figura 8.— Acetilcolina, 5 mg, en asta de Ammón izquierdo. Husos típicos de acetilcolina con discreta repercusión contralateral y muy discreta cortical. A= 100-200 uV, f= 15 c.p.s.

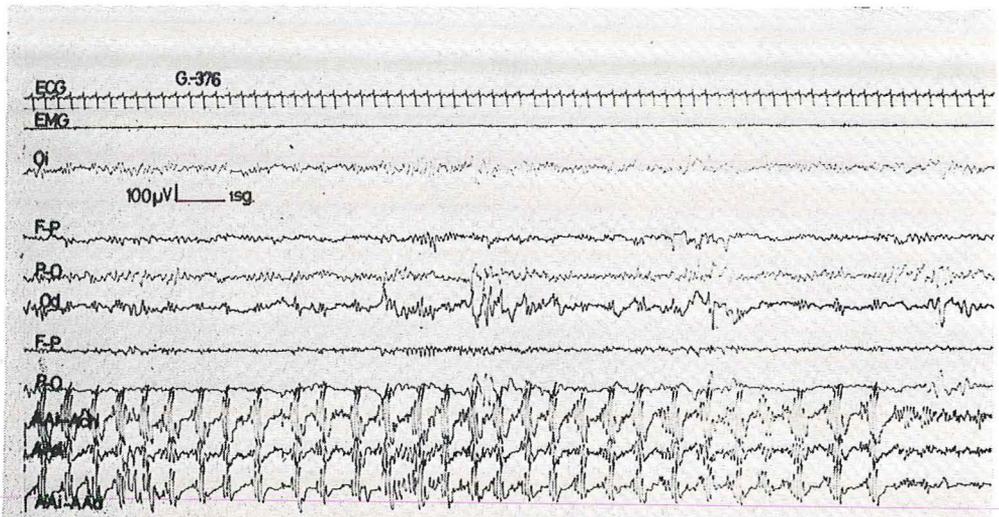


Figura 9.— Descarga tardía en brotes de ritmo reclutante bilaterales en asta de Ammón.

generalizadas de corta duración. En todos los casos se recupera el trazado normal inicial y en los fenómenos críticos se observa relajamiento motor.

Coordenada H:2; AP:4; V:17. Se produce reclutamiento focal con ondas lentas hipersincrónicas precedido de paroxismos continuos de puntas.

Coordenada H:2; AP:4; V:15. Con tiempos de latencia variables alrededor de los 5 minutos se registran brotes de ondas lentas seguidas de potenciales rápidos de frecuencia variable. Con todas las fases eléctricas típicas de la propagación se organizan crisis muy tardías de duración aproximada de 1 minuto. Pueden sucederse fases de crisis atípicas mantenidas de 1 a 2 minutos. Posteriormente se recupera la actividad basal. Inicialmente se presenta actividad motora continua fuerte y durante los períodos críticos se observa relajamiento muscular.

4.—Administración de estricnina.

En todos los experimentos se observa difusión y en consecuencia puntas típicas

de estricnina al pasar por las coordenadas sucesivas corticales. Se pueden formar así focos corticales que habrán de tenerse en cuenta.

Con unos 5 minutos de tiempo de latencia desde la administración de 0,21 mg de Estrictina se producen crisis inicialmente bilaterales en asta de Ammón con clara asimetría, de puntas atípicas focales y ondas lentas sincrónicas en el asta de Ammón contralateral. Progresivamente se registran puntas exclusivamente en corteza homolateral. No se observan alteraciones motoras.

Simultáneamente con la administración de 0,35 mg de estricnina en el asta de Ammón se inducen puntas típicas focales que aproximadamente en 1 minuto se propagan al asta de Ammón contralateral donde la morfología de puntas es menos típica. Con 2 minutos de latencia aproximadamente se propaga a corteza homolateral y área occipital de la contralateral donde las puntas son menos definidas. Posteriormente se mantienen descargas rápidas de ritmo reclutante alternando con pequeñas crisis generalizadas. En este estado la morfología varía

continuamente. Se observan convulsiones clónicas sincrónicas con los brotes críticos.

DISCUSIÓN

Se ha utilizado en este trabajo la estimulación química porque estimamos que permite una localización más fina del estímulo que la eléctrica, ya que el área de difusión de una solución es más fácil de controlar que la propagación de una descarga eléctrica. No obstante, el área afectada por la perfusión local de fármacos es también difícil de estimar y los datos bibliográficos son escasos. Influyen en la difusión las características anatómicas del área en estudio, la viscosidad de la solución, el peso molecular de la sustancia, la concentración, el volumen total del líquido inoculado, la velocidad de administración, y el tiempo transcurrido desde la administración al registro ¹².

Después de un estudio preliminar se utilizaron concentraciones de: cardiazol 0,1 mg / μ l; acetilcolina 0,8 mg / μ l; estriquina 0,07 mg / μ l, escogidas de entre las más concentradas por considerarse las más idóneas. Los volúmenes totales y la velocidad de administración varían para cada fármaco: el volumen mínimo de cardiazol es de 5 μ l (= 0,5 mg) y el medio es de 150 μ l (= 15 mg) a razón de 10 μ l/minuto. Con acetilcolina el mínimo de administración es de 3 μ l (= 2,5 mg) y las dosis medias son de 6,25 μ l (= 5 mg) ó de 5 μ l (= 4 mg) en 1 minuto, la administración máxima fue de 18,75 μ l (= 15 mg) a razón de 10 μ l/minuto. Con estriquina los valores medios son de 5 μ l (= 0,35 mg) en 1 minuto y los máximos son de 23 μ l (= 1,6 mg) a razón de 5 μ l/minuto. La pauta de administración se mantuvo sistemáticamente en las diferentes experiencias. Las cantidades de cardiazol y estriquina administradas en nuestras experiencias son

del mismo orden que las utilizadas por Baker ⁷. Bailey y col, ⁶, indican que 5 ml. de procaina al 0,2 % inyectada en lóbulos frontales se difundieron en un área de 7 x 4 mm., no se infiltró a otras estructuras y fue imposible detectarlo 1 hora después de la inyección. Según los datos de Delgado ¹², en la administración de suero fisiológico a razón de 16 μ l/minuto, con un volumen total de 1 ml se obtuvieron áreas máximas de difusión de 8 x 8 mm y 4 x 10 mm y áreas mínimas de 3 x 5 mm. Con administración a razón de 3,3 μ l/minuto obtuvo áreas de difusión menores. Según los datos de MacLean ¹⁹, con polvo azul Nilo en corteza, en volúmenes de 10 a 20 μ l la difusión fue en 40 minutos de 2 x 2 mm. En relación con la concentración de las soluciones indica los datos siguientes: para la administración de acetilcolina en el giro posterior del cíngulo en Macaca mulatta, concentraciones del 0,1% no fueron efectivas en dosis de 5 μ l pero cuando se utilizaron cantidades de 10 μ l se obtuvieron paroxismos típicos. Con dosis individuales de 1 μ l no se pudieron inducir variaciones incluso con concentraciones al 10%. No se observó efecto acumulativo por inyecciones de 1 μ l con intervalos de 1 minuto incluso alcanzando volúmenes totales de 20 μ l. Los controles mostraron que dicho área respondía con dosis unitarias de 5 μ l de acetilcolina al 1% inyectados en menos de 1 minuto. Soluciones de acetilcolina al 0,1 % no indujeron variaciones aún en volúmenes tan elevados como 100 μ l inyectados en un período de 2 minutos. Es interesante el hecho de que utilizando concentraciones de 1 ó el 10 % las diferencias en los efectos no son muy grandes lo cual parece indicar que una vez alcanzado cierto nivel, un factor de 10 en la dosis no aumenta la respuesta evocada. En este trabajo señala con especial énfasis la remarcada localización de las respuestas obtenidas siguiendo la técnica descrita puesto que en los datos biblio-

gráficos se observa con estímulo eléctrico o químico efectos semejantes de activación de las diferentes partes del sistema límbico y muy a menudo con propagación bilateral a diversas estructuras dentro del sistema ^{3, 10}. En contraste con estos resultados, Delgado obtiene actividad de gran amplitud totalmente restringida al área de inyección, sin difusión a otras estructuras del sistema y reproducible no solo en el mismo día sino en días sucesivos. En comparación con estos datos, el área de difusión alcanzada por nuestras soluciones en asta de Ammón podemos considerar que están por debajo de los 3×5 mm e incluso de los 2×2 mm. puesto que: cualquiera de las tres soluciones utilizadas está muy concentrada; la velocidad media de administración ha sido: cardiazol $10 \mu\text{l}/\text{minuto}$, acetilcolina $5 \mu\text{l}/\text{minuto}$, estri-
cnicina $5 \mu\text{l}/\text{minuto}$; los volúmenes medios inoculados han sido cardiazol $150 \mu\text{l}$, acetilcolina $5 \mu\text{l}$ y estri-
cnicina $5 \mu\text{l}$.

En nuestro caso, las experiencias son agudas y por tanto el tiempo transcurrido hasta el registro de fenómenos críticos es el tiempo de latencia correspondiente a cada fármaco ya que el electrodo de registro es simultáneamente aguja de administración.

Las ventajas fundamentales que encontramos con la estimulación química son las siguientes: a) Una vez establecida la pauta de administración se pueden conseguir respuestas progresivas como las obtenidas con dosis bajas de cardiazol o respuestas generalizadas con dosis acumulativas (figs. 1 y 2). Con estri-
cnicina se obtienen asimismo respuestas localizadas o generalizadas. Para cardiazol y estri-
cnicina se observa efecto acumulativo de dosis sucesivas, fenómeno que no se da en el caso de acetilcolina. Para este fármaco es necesario una dosis unitaria óptima que una vez determinada permite predicciones de las respuestas como con cardiazol o estri-
cnicina. Puede observarse

que en este sentido los datos expuestos se refieren fundamentalmente a dosis unitarias de 5 ó 4 mg. (figs. 5, 7 y 8). La ausencia de fenómeno acumulativo para dosis bajas de acetilcolina puede ser explicada por la elevada actividad colinesterásica del hipocampo descrita por Feldberg ¹⁵, para este autor la acetilcolina jugaría un papel particularmente significativo en la transmisión sináptica en el hipocampo. b) Las respuestas inducidas se mantienen largo tiempo lo que permite poner de manifiesto más fácilmente cambios electroencefalográficos, fisiológicos y de comportamiento. Como ya se indicó anteriormente en las crisis mecánicas y en las alteraciones por suero fisiológico o líquido cefalorraquídeo sintético no se han podido obtener variaciones fisiológicas de consideración debido a la corta duración de los paroxismos o a la discreta alteración del E. E. G. en comparación con las producidas para cualquiera de los fármacos utilizados.

Teniendo en cuenta la hipótesis de Chatfield y Púrpura ⁹, sobre la existencia de dos mecanismos corticales ambos colinérgicos, uno de los cuales (el más sensible a la atropina) es inhibidor del otro, podríamos explicar la larga duración de los paroxismos inducidos por los tres fármacos (de acción sináptica excitadora) en comparación con el tiempo, relativamente corto de mantenimiento de las descargas por estímulo mecánico. Existen datos que indican que la estimulación eléctrica o mecánica (McLean, ¹⁹) producen la liberación de acetilcolina o de una sustancia químicamente relacionada. Dada la inespecificidad de estos estímulos, pueden afectar tanto al sistema colinérgico excitador como al inhibidor de forma que un desequilibrio entre ambos, hacia el predominio del sistema inhibidor, produciría la depresión de la actividad paroxística. Comparativamente el estímulo con acetilcolina (mientras no sea totalmente destruída por la acetilcolinesterasa) o con cardiazol o es-

tricnina, puede ser más contínuo y fundamentalmente más específico, actuando exclusivamente sobre el sistema excitador. Chatfield y Púrpura ⁹, añaden que el sistema colinérgico inhibitor postulado incluye células de axón corto (del tipo II de Golgi). En comparación con el córtex que se diferencia filogenéticamente más tarde, el hipocampo es relativamente pobre en estos elementos. A medida que se asciende en la escalada filogenética el número de estas células aumenta en el hipocampo, y se ha observado que cuando se utiliza el estímulo eléctrico se requieren intensidades más altas progresivamente de rata a gato y a hombre. De acuerdo con esto, la ausencia de un sistema inhibitor bien desarrollado podría ser la base para explicar el hecho de que las descargas por aplicación de los tres fármacos se prolonguen más largo tiempo en asta de Ammón que en otras estructuras cerebrales ⁵, así como el bajo umbral de estimulación para dicha área.

El umbral de estimulación varía con el fármaco, correspondiendo el más bajo a estriknina. La pequeña cantidad que puede difundir en el desplazamiento del electrodo es suficiente para que aparezcan puntas típicas incluso a nivel cortical. Como dosis media para la actividad crítica se necesitan 0,3 mg. siendo las descargas paroxísticas inmediatas. Con acetilcolina la dosis media es de 4 ó 5 mg. y los tiempos de latencia oscilan de 1 a 5 minutos. Con cardiazol el umbral es más elevado; con dosis medias fraccionadas de 15 mg. es de 2 minutos. Respecto a esta característica es interesante el hecho de que siempre que hubo un fenómeno crítico por estímulo mecánico en el asta de Ammón, las respuestas posteriores por administración de fármacos se retrasaron considerablemente como si se produjera un fenómeno de bloqueo en la capacidad de generar paroxismos.

La fiabilidad por último, del uso de fármacos en solución, nos la dará la com-

paración con los resultados obtenidos por estímulo eléctrico o mecánico. Se cita frecuentemente que la aplicación de estímulo eléctrico de débil intensidad produce una propagación mínima a las diferentes áreas límbicas ¹⁷, y con estímulos más fuertes, la propagación se extiende al neocórtex y amplias estructuras subcorticales. Ahora bien, teniendo en cuenta que las señales bioeléctricas registradas en el E. E. G. son del orden de microvoltios y los impulsos utilizados para la estimulación son de milivoltios e incluso de voltios, la propagación de estas intensas señales eléctricas podría hacerse por vías no específicamente anatómicas. Los estímulos más idóneos serán por lo tanto: el mecánico, en el cual la propagación de la actividad se deberá exclusivamente a la estimulación de vías nerviosas conectadas anatómicamente y el químico, restringida su difusión al mínimo y cuando tenga acción sináptica específica. La variabilidad obtenida en la difusión de los paroxismos es similar a la descrita para el estímulo mecánico: a) leve modificación de la actividad basal con aumento de amplitud se obtiene con estímulo mecánico y con acetilcolina; b) actividad paroxística focal con leve influencia homolateral cortical se presenta con estímulo mecánico, acetilcolina (fig. 5) y estriknina; c) actividad bilateral en asta de Ammón es común para estímulo mecánico, cardiazol, acetilcolina (figs. 3, 4, 8 y 9) y estriknina; d) descargas iniciales focales con transmisión gradual contralateral y bilateral cortical se presenta con estímulo mecánico y cardiazol; e) generalización rápida es común a todos ellos, estriknina, con fases de reclutamiento previas en acetilcolina (figs. 6 y 7) y cardiazol (figs. 1 y 2).

Los fármacos administrados no provocan lesión activa permanente del tejido. Lo demuestra el hecho repetidamente comprobado de recuperación de la actividad basal inicial con ausencia de morfología irritativa o sincronización en ac-

tividad de sueño por la administración final de nembutal por vía intraperitoneal.

La morfología de las descargas depende notablemente del estímulo utilizado. Con cardiazol se registran potenciales agudos hipersincrónicos o bien complejos punta-onda irregulares (fig. 2). Con acetilcolina se observan husos muy típicos a veces con lentas ondas asociadas o en brotes lentos (figs. 5 y 8). Con estricnina se inducen potenciales agudos aislados o más continuos y en brotes hipersincrónicos mantenidos con gran rítmicidad. Nuestros resultados difieren en cuanto a cardiazol y coinciden en cuanto a estricnina de los citados por Baker y col.⁷, y coinciden en cuanto a acetilcolina con los descritos por MacLean¹⁹.

La generalización de las descargas se hace muy frecuentemente en fases de ritmo reclusante. La terminación de las mismas se hace bruscamente y es sincrónica para todas las áreas envueltas. Los fenómenos de propagación de la actividad paroxística del asta de Ammón son comunes para los tres fármacos. Se ob-

serva predominio del asta de Ammón focal sobre el área homóloga contralateral que muy frecuentemente se presenta deprimida. Se observa relación entre la naturaleza de la difusión cortical de los paroxismos amónicos con la localización topográfica del electrodo. A medida que el electrodo está más retrasado rostrocaudalmente, la morfología es, gradualmente, de potenciales más lentos y amplitud mayor. Así por ejemplo a la coordenada H: 2,5; AP: 5 a 6; V: 16 se corresponde actividad generalizada inmediatamente como la representada en las figuras 5 y 7. En la coordenada adelantada 0,5 mm. con relación a la anterior (AP: 4,5 a 5) la actividad bioeléctrica crítica se presenta localizada en asta de Ammón con influencia cortical discreta, siendo notable en fases de reclutamiento. Se corresponden con esta localización las figuras 2,8 y 9. En la coordenada adelantada 0,5 mm. en relación con la anterior (AP: 4 a 4,5) la actividad bioeléctrica crítica permanece totalmente localizada en asta de Ammón. Se corresponden con esta localización las figuras 3 y 4.

S U M M A R Y

Cortical diffusion characteristics of seizures induced at Cornu

Ammonis: II.-Chemical stimulation

We have studied the cortical diffusion characteristics of seizures induced at cornu Ammonis by topical application of: pentilenetetrazol (Metrazol), acetylcholine and stricnine. We have observed that cerebral cortex synchronise with cornu ammonis showing similar morphology, which is characteristic for the differents drugs applied. We have found similar characteristics in the cortical diffusion

to those described in a previous paper 4 for the mechanical stimulation. Hence we must conclude that the variability of the discharges depends onto the position of the electrode in the anteroposterior axes. As far as the electrodes are situated backwards the activity is slower with spikes of higher amplitude and without cortical propagation.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSEN P., J. C. ECCLES, Y. LOYNING y P. E. VOORHOEVE, *Nature*, 200: BCA-845, 1963.
2. ANDERSEN P., J. C. ECCLES y Y. LOYNING, *J. Neurophysiol.* 27, 608 - 619 1964 b.
3. ANDY O. J., y R. CHINN, *Neurology*, 7, 56, 1957.
4. AZANZA M. J., J. TEIJEIRA y S. GONZALEZ BARON, 1974 (en prensa).
5. AZANZA M. J., S. GONZALEZ BARON y J. TEIJEIRA.
6. BAILEY O. T., W. T. SMALL y F. D. INGRAHAM, *J. Neurosurg.*, 9, 21, 1952
7. BAKER W. W., M. KATKY y F. BENEDICT., *Exp. Neurol.*, 12, 136-145, 1965.
8. CARMICHAEL E. A., W. FELDBERG, y K. FLEISCHAUER, *J. Physiol. London*, 173-364, 1964.
9. CHATFIELD P. O., y D. P. PURPURA, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 6, 287-298, 1954.
10. CURTIS D. R., *Interen. J. Neuropharmacol.* 1, 239-250, 1962.
11. CURTIS D. R., *Pharmacol. Rev.*, 15, 332-342, 1963.
12. DELGADO J. M. R., *Arch. Pharmacodyn.*, 2, 161, 196.
13. ECCLES J. C., *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exptl. Pharmacol.*, 51, 300-430, 1961.
14. ECCLES J. C., E. SCHMIDT y W. D. WILLIS, *J. Physiol. London.*, 168, 500-530, 1963.
15. FELDBERG W., y M. VOGT, *J. Physiol.*, 107, 372-381, 1948.
16. GRUNDFEST M., *Federation Pro.*, 17, 1.005-1.018, 1958.
17. KAADA B. R., *Acta. Physiol. Scandinav.*, 24 (Suppl. 83), 1-285, 1951.
18. LEWIN J., y D. W. ESPLIN, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 132, 2451-50, 1961.
19. MACLEAN P. D., A. M. A. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 78, 113-127, 1957.
20. PURPURA D. P., y K. GRUNDFEST, *J. Neurophysiol.*, 20, 494-522, 1957.