

## **Efectos de focos epilépticos en la corteza visual de la rata sobre el aprendizaje pasivo de evitación \***

J. AQUINO-CÍAS, R. ANEIROS-RIBA, F. FERNÁNDEZ-YERO  
y N. HERNÁNDEZ-MESA

*Recibido en: Dic. 1971*

**ABSTRACT.** Using the modification of Bures and Buresova to the Kurts and Pearl methods, the effects of interictal epileptic discharges on a passive avoidance reflex (step through) was analysed. Seventy-seven albino rats were surgically prepared to apply sodium penicillin crystals on the surface of the visual cortex to produce an epileptic focus. The results were compared with the behavior of 41 surgically prepared but non-epileptic rats (control group). The features of the epileptic discharges and EEG records were noted 10 minutes before and after each exploratory reaction or retention test. The result showed differences in the orienting reaction, and in the immediate and delayed retention test between epileptic and non-epileptic rats. Thirty-six rats which learned under the activity of the epileptic focus, were subjected without the activation of the focus to a delayed retention test (24 hours later). This group of animals had a lower retention than the group of epileptic rats that remained epileptic during this test. The results are discussed on the basis of the electrophysiological, biochemical and pharmacological alteration that penicillin may produce on the central nervous system, interfering with the labial and stable phases of memory.

**RESUMEN.** Utilizando 118 ratas albinas de ambos sexos, 41 controles y 77 epilépticas, se estudió el efecto de focos penicilínicos del área visual de las mismas en un aprendizaje pasivo de evitación. Las características de las descargas y manifestaciones conductuales fueron similares a las de las fases interictales. Los animales fueron registrados electroencefalográficamente 10 minutos antes y después de cada prueba de aprendizaje y retención. Los resultados muestran diferencias significativas en la conducta ecológica, la retención inmediata y las 24 horas entre las ratas controles y epilépticas. Al ser dividido el grupo de ratas que aprendieron siendo epilépticas en dos subgrupos, uno al que se le volvió a aplicar penicilina G sódica (25 ratas) y otro al que no se le volvió a aplicar (36 ratas), a las 24 horas de su aprendizaje, se observaron diferencias significativas en la retención entre ambos grupos mostrando el grupo no epiléptico de 36 animales una retención más deficiente que las que fueron hechas epilépticas de nuevo. Los resultados se discuten en base a las alteraciones electrofisiológicas que producen las descargas anormales epilépticas sobre estructuras distantes, interrumpiendo los patrones normales de las descargas neuronales durante el proceso de aprendizaje y produciendo interferencias con los mecanismos de memoria a corto y largo plazo. Se sugiere la posibilidad de un aprendizaje dependiente situacional de las ratas epilépticas que aprenden durante las descargas focales.

\* Trabajo realizado en colaboración entre el Departamento de Neuroanatomía Funcional del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana, y el Instituto de Neurofisiología, Psicología, y Psiquiatría de la Academia de Ciencias de Cuba.

## INTRODUCCION

Es bien conocido, por las observaciones clínicas y pedagógicas, que las epilepsias producen trastornos severos en el aprendizaje, Lennox (1948), Castro y cols. (1960) y Kreindler (1965).

Pavlov (1964), Seino y Wada (1964), McGaugh y Madsen (1964), Wada (1964), Chocholova (1962 y 1966) y Bivens y Ray (1969), han demostrado experimentalmente deficiencias del aprendizaje en animales de distintas especies, utilizando diversos modelos de epilepsia experimental, los cuales se caracterizaron fundamentalmente por presentar crisis paroxísticas íctales y generalizadas.

En general, tanto los humanos como los animales con lesiones epilépticas focales presentan, durante la mayor parte de su vida, fases subclínicas denominadas interictales, durante las cuales su lesión se manifiesta electroencefalográficamente en forma de descargas esporádicas y aisladas, Jasper (1969). Sin embargo, aun en estas condiciones, es posible que durante estos períodos subclínicos, donde se desarrollan estas descargas anormales, se produzcan disturbios de los patrones normales del funcionamiento del sistema nervioso central que conduzcan a alteraciones de la conducta y del aprendizaje, Jasper (1964) y (1969), Cronwell (1970).

En la búsqueda de un modelo experimental que nos produjese el cuadro subclínico similar al de las manifestaciones interictales, decidimos provocar focos epilépticos por aplicación tópica de penicilina g sódica sobre la corteza visual de la rata debido a la baja susceptibilidad epileptogénica de esta región en los mamíferos, French y cols. (1956), Green y Naquet (1958), Gastaut y Fischer-Williams (1959) y Kreindler (1965), para estudiar su efecto en un aprendizaje pasivo de evitación.

## MATERIALES Y METODOS

Los experimentos fueron realizados en 118 ratas albinas de 159-200 gramos de peso, de ambos sexos. A todas ellas, previa anestesia con pentobarbital sódico intraperitoneal (40 mg/Kg), se les abrió en el cráneo un orificio de 4 mm de diámetro sobre la corteza occipital derecha o izquierda, dejando expuesta la duramadre a ese nivel y protegiendo a la misma y al tejido subyacente de la desecación con una gota de agar tibio.

A cada animal se le implantaron 3 electrodos (pequeños tornillos de acero inoxidable de 800 micras de diámetro y 2 mm de longitud): uno indiferente en la región

nasofrontal y uno epidural sobre cada corteza occipital. Los electrodos quedaron unidos con alambre de acero inoxidable a un socket situado sobre el cráneo, incluyéndose todo este sistema en una masa de acrílico dental; mediante las conexiones apropiadas los 3 electrodos quedaban unidos en el momento deseado con la entrada de un electroencefalógrafo.

Empleando la modificación de Bures y Buresová (1963) al método de Kurtz y Pearl (1960), se sometió a todos los animales a un aprendizaje pasivo de evitación. Para ello se utilizó una cámara especial que consta de un compartimiento "A" que comunica con otro compartimiento "B" oscuro y más pequeño ( $10 \times 10$  cm) cuyo piso puede ser electrificado; la comunicación entre ambos puede quedar interrumpida por una puertecilla en guillotina (Fig. 1). La técnica empleada con cada rata fue la siguiente:

A — El primer día de experimentación se dejó en libertad al animal en el centro del compartimiento "A", midiéndose a partir de ese momento durante 3 minutos el tiempo total que permanecía en el mismo. Si al culminar los 3 minutos la rata se encontraba en el compartimiento "B", se cerraba la puertecilla de comunicación y se estimulaba eléctricamente (60 cps. 20-30 v) las patas del animal a través del piso de forma ininterrumpida durante 1 min. Al terminar este tiempo de estimulación se levantaba la puertecilla (manteniendo la estimulación hasta que el animal abandonaba el compartimiento "B") comenzando a contar otros 3 minutos desde el instante en que el animal hacía su entrada en "A", midiendo el tiempo de permanencia del mismo en este compartimiento.

B — A las 24 horas de estimulación eléctrica se procedió a registrar nuevamente el tiempo de permanencia del animal en el compartimiento "A", en forma análoga a la descrita antes de la estimulación.

Del total de animales, 41 fueron utilizados como controles en todas las sesiones; a los 77 restantes se les provocó 30 ó 45 minutos antes de la primera prueba un foco epiléptico por aplicación de penicilina G sódica sobre la corteza occipital izquierda (36 animales) o la corteza occipital derecha (41 animales). El criterio de establecimiento del foco fue la aparición y persistencia de espigas epilépticas típicas en el electroencefalograma, descartándose todo animal que presentara alteraciones motoras visibles.

Se tomó como criterio de aprendizaje para cada una de las ratas de los grupos el haber permanecido en "A" en la prueba después del estímulo un tiempo mayor

de 3 desviaciones standard con respecto al tiempo promedio de permanencia en "A" antes de la estimulación eléctrica.

Antes de realizar la prueba a las 24 horas se dividió el grupo de animales, que habían aprendido bajo efectos del foco epiléptico, en dos subgrupos:

1 — Animales a los cuales no se les produjo un foco antes de esta prueba (foco alterno).

2 — Animales a los cuales se les volvió a aplicar penicilina G sódica sobre la corteza visual derecha e izquierda antes de la prueba.

El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de  $t$  de Student, considerándose como valores significativos aquellos en los cuales  $p$  fuera mayor de 0.95.

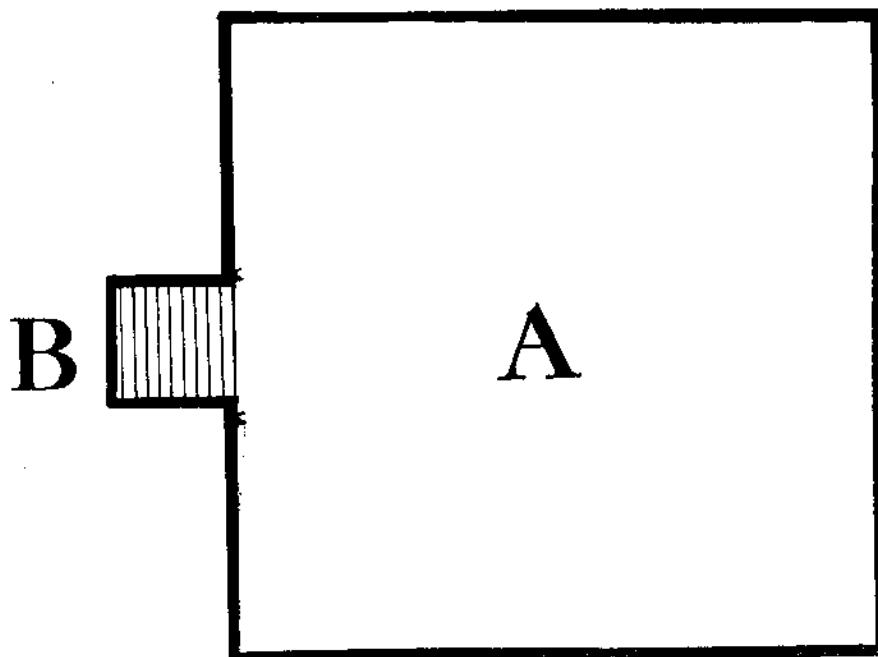


FIG. 1. Esquema que representa la cámara o aparato experimental donde fueron sometidas las ratas al aprendizaje pasivo de evitación. A) Representa al piso del compartimento grande iluminado y B) al compartimento pequeño, oscuro y de piso electrificable.

## RESULTADOS

Los registros electroencefalográficos realizados inmediatamente antes y después de cada sesión experimental fueron normales en los animales controles, mientras que en las ratas a las que se les aplicó penicilina sobre el área visual se apreciaron descargas epilépticas focales similares a las descritas por otros autores. Ajmone-Marsan (1966), Holubar (1966), Kreindler (1965), (Figs. 2, 3 y 4).

No se observaron en las ratas epilépticas manifestaciones clínicas de crisis generalizadas o de descargas que comprometieran la conducta motora de los animales en períodos de más de 3 horas.

Debido a que las ratas epilépticas con foco occipital derecho u occipital izquierdo se comportaron siempre a lo largo de todas las pruebas en forma semejante, no presentando diferencias significativas entre ambos, sus resultados fueron evaluados en conjunto.

*A — Prueba antes de la electroestimulación.*

Como muestra la Fig. 5, después de una breve actividad exploratoria inicial en el compartimiento "A", todos los animales pasaron al "B", permaneciendo en el mismo la mayor parte del tiempo sin abandonarlo. Esta es la respuesta ecológica característica de las ratas en esta situación; sin embargo los resultados muestran diferencias significativas ( $p > 0.975$ ) entre los animales controles y los epilépticos en el tiempo de permanencia en "A".

*B — Prueba de retención inmediata a la electroestimulación.*

Las ratas del grupo control permanecieron en "A" un tiempo promedio de 175 segundos a diferencia de las epilépticas, las cuales permanecieron 148.6 segundos, siendo estas diferencias significativas ( $p > 0.995$ ).

Utilizando el criterio de aprendizaje anteriormente mencionado, se separaron del análisis estadístico las ratas que no habían alcanzado criterio de aprendizaje adecuado, con el fin de homogeneizar las muestras controles y epilépticas para explorar la retención a las 24 horas, en tres grupos: 1) ratas controles (40 animales); 2) ratas que siguieron siendo epilépticas (25 animales) y 3) ratas que aprendieron siendo epilépticas y que no lo fueron a las 24 horas (36 animales).

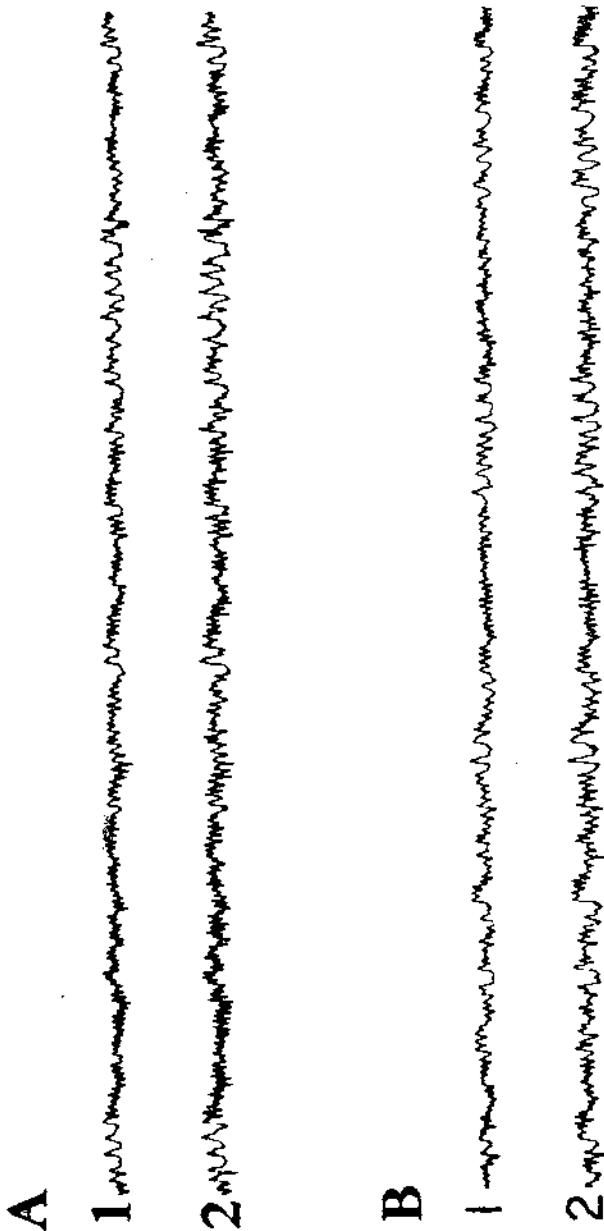
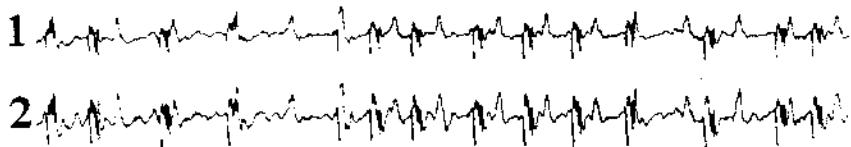


Fig. 2. Registro electroencefalográfico proveniente de la corteza visual de una rata del grupo control. A.-Registro durante el primer día. B.-Registro 24 horas después. 1. Corteza visual derecha. 2. Corteza visual izquierda. Calibración: 2 segs., 500 microvoltios.

A



B

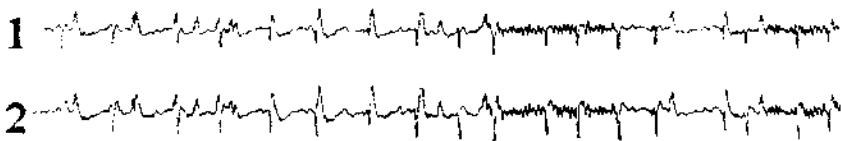


FIG. 3. Registro electroencefalográfico con electrodos monopolares provenientes de la corteza visual derecha (1) e izquierda (2) de una rata del grupo del foco diario. A.-Registro durante el primer día. B.-Registro durante el segundo día (24 horas más tarde). El foco primario en la corteza derecha. Calibración: 2 segs., 500 microvoltios.

Las muestras utilizadas no mostraron diferencias significativas con sus respectivos grupos de procedencia (Fig. 5).

Después de promediar los nuevos grupos formados de esta manera, se siguieron mostrando diferencias significativas ( $p > 0.995$ ) entre las ratas controles (ahora 40 animales) y las epilépticas (ahora 61 animales) con respecto a su conducta ecológica antes de la electroestimulación (Fig. 5).

#### C — Prueba de retención a las 24 horas.

En esta prueba los animales controles seleccionados permanecían un tiempo promedio de 134.7 segundos mientras que los animales epilépticos (25 animales) permanecían un tiempo promedio de 99 segundos. Estos resultados arrojaron diferencias significativas ( $p > 0.95$ ).

El grupo de 36 animales que aprendieron siendo epilépticos y que en esta prueba no se les provocó foco mostrando un electroencefalograma normal, permaneciendo en "A" un tiempo promedio de 59.78 segundos. Este grupo

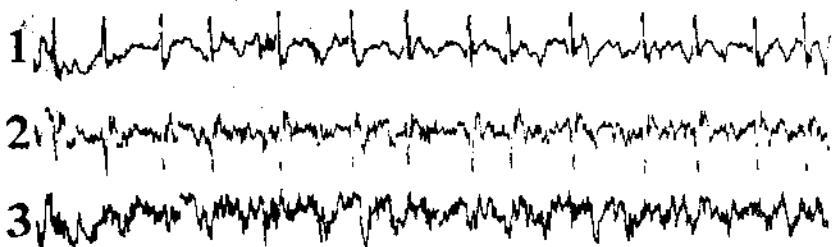
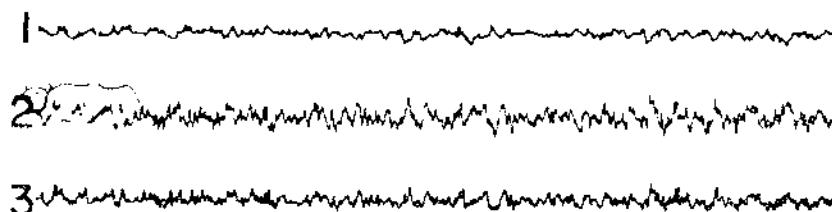
**A****B**

FIG. 4. Registro electroencefalográfico con electrodos monopolares localizados en la corteza visual derecha (1) e izquierda (2), de una rata del grupo del foco alterno. Registro diferencial de ambas cortezas occipitales (3). A.-Registro durante el primer día en el cual la rata aprendió bajo la acción del foco penicilínico. B.-24 horas más tarde, la rata fue examinada otra vez con un EEG aparentemente normal. Calibración: Igual a las figuras 1 y 2.

mostró diferencias significativas con respecto a los controles ( $p > 0.095$ ) y el grupo de 25 animales que se les provocó foco ( $p > 0.975$ ) (Fig. 6).

Tanto el grupo de las 36 ratas (foco alterno) como el de las 25 ratas (foco diario) mostraron diferencias significativas al compararse con los controles en la prueba antes de la electroestimulación, coincidiendo estos resultados con los mencionados anteriormente. No se hallaron diferencias al comparar los subgrupos de animales epilépticos todos los días y días alternos antes de la electroestimulación (Fig. 6).

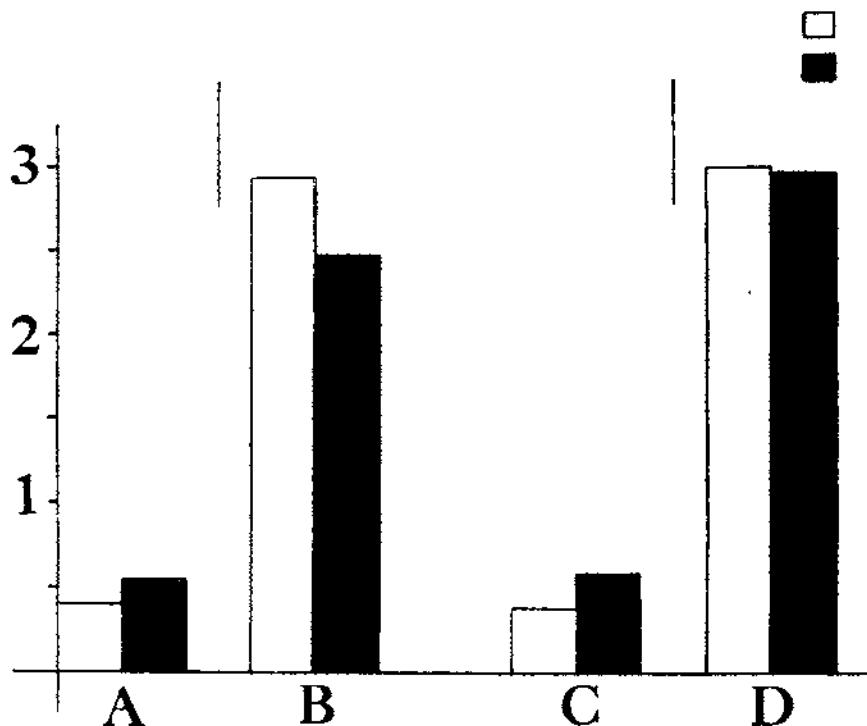


FIG. 5. Gráficas que muestran el tiempo promedio de permanencia en minutos, en el compartimiento grande, de las ratas controles operados y de las epilépticas. Las columnas blancas expresan el tiempo de permanencia de las 41 ratas controles y las columnas negras el de las 77 ratas epilépticas. A.-Prueba exploratoria inicial. B.-Prueba de retención inmediata. Existen diferencias significativas entre el tiempo de permanencia de las ratas y de las epilépticas, tanto en A como en B, C y D, expresan los mismos resultados, después de haber eliminado a las 17 ratas que no alcanzaron el criterio de aprendizaje establecido para la prueba de retención inmediata. Obsérvese que se mantienen las diferencias significativas en las pruebas exploratorias iniciales.

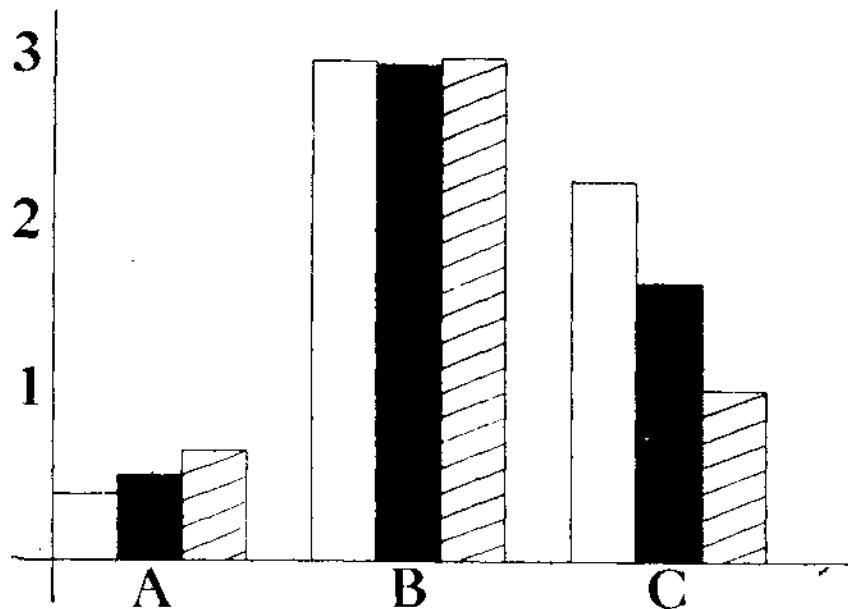


FIG. 6. Gráficas que muestran los resultados de los tiempos promedios de permanencia en el compartimiento grande, de las pruebas exploratorias iniciales (A), de la retención inmediata (B) y de la retención a las 24 horas (C). Las columnas blancas expresan el tiempo de las ratas controles, las negras el de las 25 ratas que fueron epilépticas en todas las pruebas y las rayadas el de las 36 ratas que fueron epilépticas en la exploración inicial (A) y retención inmediata (B) pero no en la prueba de retención a las 24 horas (C). En (A) existen diferencias significativas entre las ratas controles y ambos grupos de ratas epilépticas. En (B) no hay diferencias pues se seleccionó un grupo homogéneo de ratas que alcanzaron un criterio de aprendizaje muy similar. En (C) existen diferencias significativas entre los tres grupos. Obsérvese que el rendimiento es inferior en las ratas que dejan de ser epilépticas a las 24 horas (columna rayada).

## DISCUSION

Aparentemente las ratas controles y las epilépticas se comportaron de un modo similar en su conducta motora; sin embargo, los resultados muestran que existen diferencias significativas de la conducta ecológica entre ambos grupos de animales desde el punto de vista de su tiempo de permanencia en el compartimiento "A". Estas deficiencias pudieran ser comparables a las deficiencias motoras observadas por Castro y cols. (1960) y Chatrian y cols. (1970) en humanos epilépticos. Debido a que la aplicación tópica de penicilina afectó un área extensa (orificios de 4 mm) de la corteza visual de las ratas, consideramos que los focos afectaron tanto áreas específicas como asociativas. Esto sugiere la posibilidad de una alteración del procesamiento de la información visual a nivel de sus vías específicas y asociativas, bien sea porque ambas cortezas visuales se encuentran afectadas por la lesión epileptogénica (foco primario y su proyección contralateral) a través de conexiones transcallosas Choudhury et al. (1965), Colonnier y cols. (1969), y/o porque la proyección de las descargas epilépticas desde el área cortical pueden interferir con la información visual a nivel del cuerpo geniculado lateral ipsilateral al foco. Gross y cols. (1965) han demostrado que las lesiones corticales occipitales y del CGL, alteraban la realización de aprendizaje en ratas, sugiriendo la importancia de la corteza occipital en la conducta orientada dirigida por la información visual. Jasper y cols. (1962 y 1969), han señalado que las descargas focales del área visual se proyectan hacia el cuerpo geniculado lateral. Estos autores señalan también la existencia de proyecciones hacia núcleo pulvinar, formación reticular mesocefálica y núcleos intralaminares talámicos, lo que también nos hace pensar en la participación de las vías inespecíficas y asociativas interfiriendo el reflejo de orientación de las ratas epilépticas.

La prueba de retención inmediata demostró diferencias significativas entre las ratas controles y las epilépticas. Este resultado puede ser explicado en base a interferencias sobre los mecanismos iniciales lábiles de fijación de la memoria, en los que posibles circuitos reverberantes de conjuntos neuronales sean ocluidos y/o bloqueados por las descargas focales. John (1967) ha señalado la importancia que estos circuitos pudieran tener inicialmente en la fijación de la memoria; desde la descripción anatómica de estos circuitos por Lorente de Nò (1938), los mismos han sido propuestos como base estructural de la memoria por numerosos autores. Anteriormente hemos señalado que las vías específicas, asociativas e inespecíficas pueden ser afectadas por las proyecciones del foco primario; estas descargas anormales rompen los patrones temporo-espaciales normales de la información del sistema nervioso central, interfiriendo con los mecanismos del aprendizaje, Servit (1966), Jasper (1969).

Rennick et al. (1969) han observado en humanos epilépticos que durante la aparición de andanadas de espigas en el electroencefalograma, se deteriora la habilidad para realizar labores complejas sin que existan alteraciones motoras durante estas descargas. Essman (1968), ha demostrado que dosis convulsivantes de Metrazol en ratones produjeron alteraciones del aprendizaje pasivo de evitación, aun en condiciones tales en que los animales no mostraron manifestaciones motoras y clínicas evidentes. Chocholova (1962 y 1966), utilizando un modelo de aprendizaje similar al nuestro, demostró alteraciones del aprendizaje en ratas susceptibles que no mostraron crisis audiogénica después del estímulo sonoro, aunque las deficiencias en la retención no fueron tan pronunciadas como en las ratas que sufrieron la crisis.

Prince (1969), ha demostrado en las fases interictales que los focos penicilínicos corticales producen, hasta cierta distancia de los mismos (8 mm) y en la corteza homotópica contralateral, proyecciones que se caracterizan por generar en todas las capas de la corteza poderosos potenciales sinápticos inhibitorios de larga duración y amplitud. Señala que tales proyecciones a distintas regiones cerebrales trastornan la organización funcional integrativa normal del cerebro. Nosotros hemos observado respuestas anormales en regiones del SNC a donde proyectan los focos. (Ver Figs. 7, 8 y 9, Aquino-Cías y Anciro-Riba, datos no publicados.)

Ahora bien, las diferencias observadas entre las ratas epilépticas y las que dejan de serlo en la segunda prueba de retención a las 24 horas sugieren que la disminución del rendimiento en estas últimas sea debido a que estos animales, al dejar de ser epilépticos, se encuentran en la situación experimental en un estado funcional de su sistema nervioso central distinto a aquel en que recibieron la electroestimulación. Esto nos sugiere la posibilidad de un caso de aprendizaje dependiente de un estado general de actividad del sistema nervioso central, en el que las descargas epilépticas focales y sus proyecciones parecen tener un papel principal. Este tipo de aprendizaje dependiente de un estado general de actividad del sistema nervioso central ha sido demostrado por numerosos autores con diferentes drogas, Overton (1964), Holmgren (1964) y (1966), Bustamante y cols. (1968 y 1970) y en distintas situaciones experimentales John (1967); en el mismo, los mejores rendimientos se obtienen cuando las pruebas de retención son realizadas en las mismas condiciones iniciales específicas.

Por último, el que las ratas que presentaron foco epiléptico en todas las sesiones muestren rendimientos de retención menores al de las ratas controles durante la prueba a las 24 horas, nos sugiere que no sólo la actividad epiléptica subclínica interictal interfiere con la fase lábil inicial de la memoria determinando una retención

inmediata inferior a la de las ratas normales, sino que además interfiere con los mecanismos de la fase estable. Chitre y cols. (1964), ha demostrado disminuciones significativas del RNA cerebral producidas por la administración en dosis convulsivantes de pentilenetetrazol.

Barondes (1969), ha demostrado en ratones que fueron sometidos a un aprendizaje pasivo de evitación, que la administración de drogas inhibidoras de síntesis proteica produce una disminución de la retención mnémica a largo plazo (más de 6 horas), señalando como causa fundamental la interferencia producida en la síntesis de RNA neuronal, durante o pocos minutos después del entrenamiento. Compara estos resultados a los obtenidos por Morrell (1969), en que se demuestran posibles cambios de la síntesis y acumulo de RNA en las neuronas de los focos primarios y en espejos corticales. Sugiere que las alteraciones de la síntesis de RNA puede comenzar en el caso de los focos epilépticos poco tiempo después del establecimiento del foco primario.

Si asumimos que el foco epiléptico penicilínico cortical produce cambios similares no sólo sobre la corteza contralateral homóloga, sino sobre estructuras distantes del SNC, podemos concluir que cualquiera de los resultados anteriormente mencionados pudieran explicar las interferencias y disminución de la retención de nuestras ratas epilépticas.

Por último, quedaría otra alternativa para explicar este resultado. La penicilina al ser aplicada directamente a la corteza, aparte de provocar un foco epiléptico, difunde por el tejido nervioso y es absorbida por los vasos sanguíneos pudiendo llegar a distintas regiones del encéfalo cercanas y distantes; de esta forma actuaría no sólo como agente epileptógeno, sino como una droga, cuyas acciones bioquímicas y farmacológicas sobre el SNC hasta el momento no son bien conocidas. Esta acción pudiera también ser responsable de los trastornos observados en la retención de los animales analizados y hasta del aprendizaje dependiente situacional observado. Ayala y cols. (1970) le señalan a la penicilina una acción similar a la de la ouabaina sobre el tejido nervioso, sin embargo, a la penicilina pudiera achacársele una acción similar a la de la puromicina. Barondes (1970), ha demostrado que la puromicina es una sustancia con efectos epileptógenos cuando es aplicada tópicamente; tiene además efectos sobre el metabolismo y síntesis de proteínas del cerebro, y además puede interferir en los mecanismos de la fase estable y lábil de la memoria. La Difenil-hidantoina bloquea estos epileptógenos y los trastornos relacionados con la memoria.

## CONCLUSIONES

Utilizando como modelo experimental de aprendizaje, un reflejo pasivo de evitación en ratas, nuestros resultados demostraron una conducta refleja condicionada diferente a la de las normales, en ratas con lesiones epilépticas focales en su corteza visual. A pesar de que las descargas anormales estuvieron presentes en los registros electroencefalográficos, los animales se mantuvieron sin signos clínicos aparentes.

Las características conductuales que diferenciaron a las ratas epilépticas de las controles fueron las siguientes:

- 1 — Una respuesta diferente en sus reacciones de orientación, expresada por el mayor tiempo de permanencia de las ratas epilépticas en el compartimiento grande, durante la prueba exploratoria inicial.
- 2 -- Aunque algunas ratas epilépticas pueden aprender y mantener un rendimiento en las pruebas de retención inmediata y mediata similar al de las ratas normales, las diferencias observadas entre ambos grupos son altamente significativas. En las ratas epilépticas existe una mayor facilidad para el olvido tanto en las pruebas de retención inmediatas como en las de retención a las 24 horas de su aprendizaje.
- 3 — Las ratas epilépticas que alcanzaron el criterio de aprendizaje igual al de las normales, durante la retención inmediata, fueron divididas en dos subgrupos: A) Uno que se le volvía a activar el foco epiléptico y B) Otro al que no se le reactivaba el foco con penicilina previo a la prueba de retención a las 24 horas de su aprendizaje. Este último subgrupo mostró un rendimiento significativamente inferior al subgrupo de ratas que fueron hechas epilépticas en la prueba de las 24 horas. Estos resultados sugieren la posibilidad de un aprendizaje dependiente de la actividad epiléptica.

Producto de los datos obtenidos, es posible llegar a interpretaciones sobre las causas de las diferencias observadas en nuestros resultados. Concluimos que la fase lábil y la fase estable de la memoria de las ratas epilépticas fueron afectadas por las descargas interictales de los focos penicilínicos, ya que los rendimientos en todas las pruebas de retención fueron inferiores al de los mostrados por las ratas controles.

Como segunda alternativa en la interpretación de nuestros resultados, se sugiere que aparte de la acción de la penicilina como substancia epileptógena, esta droga puede tener efectos bioquímicos y farmacológicos que pudieran jugar algún papel en los cambios de conducta observada en las ratas epilépticas.

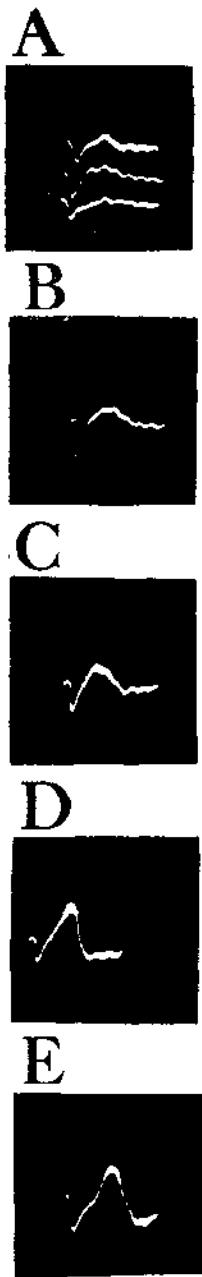


Fig. 7. Respuestas anormales de la corteza cerebral en el sitio de proyección de un foco epiléptico penicilínico. A) Registro monopolar oscilográfico de 3 potenciales evocados del área sensoromotora de la corteza del hemisferio derecho, provocados por la estimulación eléctrica del nervio ciático izquierdo. La frecuencia de estimulación fue de 0,4 por segundo, los pulsos rectangulares, de 0,5 milisegundos de duración y la intensidad constante. La positividad de los potenciales fue registrada hacia abajo y la negatividad hacia arriba. B) La misma situación experimental, excepto que 20 segundos antes se aplicaron cristales de penicilina G sólida en la corteza homóloga del hemisferio opuesto al registro. Obsérvese un aumento ligero del potencial evocado a punto de partida de su componente negativo. C) Registro cuarenta segundos más tarde. La respuesta evocada continúa creciendo y ya las diferencias son notables. D) y E), dos y 20 minutos después de aplicada la penicilina. Obsérvese que las respuestas evocadas han adquirido una amplitud y duración notable, comparadas con las respuestas controles. El componente negativo del potencial evocado es el que más crece y prolonga. La latencia no parece modificarse. Rata barbiturizada. Calibración: 75 milseg. 400 microvoltios. (Aguayo-Ciás y Aneiros-Riba, observaciones no publicadas).

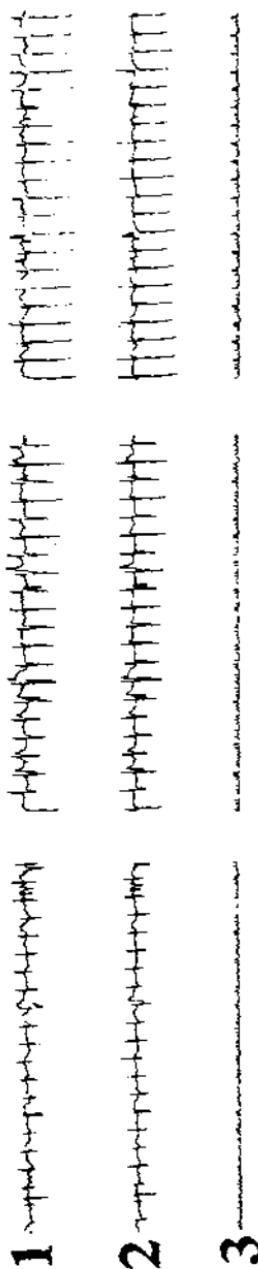


FIG. 8. A la derecha, se observa el registro monopolar electroencefalográfico de las respuestas evocadas transcallosas, registradas monopolarmente en la corteza sensoromotora del hemisferio izquierdo, (1), y a tres milímetros (en línea recta) caudalmente hacia el polo occipital (2). El registro inferior es el mismo que (1) pero sirve para obtener el potencial de corrientes continuas (DC) de la superficie cortical a través de un chopper electromecánico conectado a uno de los canales del electroencefalógrafo. La positividad está dirigida en (1) y (2) hacia arriba y la negatividad hacia abajo. En (3) está a la inversa para el potencial DC. Rata barbiturizada. La flecha indica el momento de aplicar en la corteza estimulada pequeños cristales de penicilina G. sódica. Al centro, obsérvese el crecimiento progresivo de las respuestas evocadas 20 segundos después de la aplicación de la penicilina. A la derecha, las respuestas evocadas han alcanzado una gran amplitud sobre todo sus componentes negativos. El potencial DC cortical no se modificó. Calibración: Para los canales 1 y 2, 5 segs. 300 mv. Calibración: Para el canal 3, 5 segs. 10 mv. (Aquino-Cias y Aneiros-Riba, observaciones no publicadas).

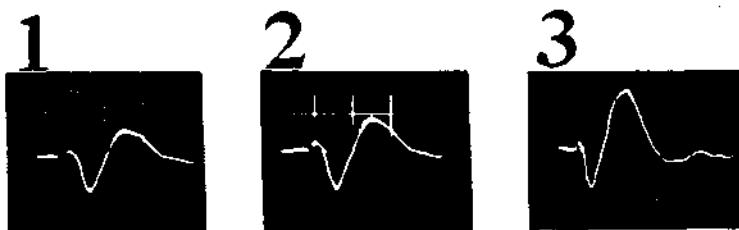


FIG. 9. El mismo experimento de la figura 8 registrado en el osciloscópio. 1) Potenciales evocados transcallosos de la corteza sensoromotora izquierda, registrados en el oscilógrafo. Estimnegatividad hacia arriba. 2) El mismo experimento, 20 segundos después de aplicar peniculación eléctrica de la corteza contralateral derecha con pulsos rectangulares a frecuencia de 0.5/segundo, duración de los pulsos 0.5 mseg. Registro monopolar, positividad hacia abajo cilina en la corteza del hemisferio estimulado eléctricamente. Obsérvese aumento discreto en amplitud de la respuesta evocada. 3) Respuestas evocadas 2 minutos después de aplicada la penicilina. Obsérvese que el componente positivo de la respuesta evocada ha crecido en amplitud y disminuido algo en duración. El crecimiento en amplitud del componente negativo es casi el doble o más de la amplitud del potencial evocado control. Rata barbiturizada con pentobarbital, 40 mg/kg. Calibración: 75 mseg., 300 microvoltios. (Aquino-Cías y Aneiros-Riba, observaciones no publicadas).

## REFERENCIAS

- AJMONC MARSAN C. Microstructure of mechanisms of seizure susceptibility In: Comparative and Cellular Pathophysiology of Epilepsy. 47-59 Ed. Z. Servit. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, 1966.
- AYALA G. F., L N S. and VASCONETTO C. Penicilin as Epileptogenic agent. Its effect on an isolated neuron. *Science* 167, 1257, 1970.
- BARONDES, S. H. The Mirror Focus and long-term memory storage. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies 371-374 Eds. H. H. Jasper; A. S. Ward and A. Pope. Little Brown, Boston, 1969.
- BARONDES, S. H. Cerebral protein synthesis inhibitors block long-term memory. *Internat. Review Neurobiol.* 12, 177, 1970.
- BIVENS L. W. and RAY O. S. Effects of electroconvulsive shock and strychnine sulfate on memory consolidation. Proceedings 5th International Congress of Neuro Psych. Pharmacology 1030-1034 Ed H. Brill, Excerpta Medica Foundation, Holanda, 1967.
- BURES J., BURESOVA O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 56, 268, 1963.
- BUSTAMANTE J. A., JORDÁN A., VILA M., GONZÁLEZ A. and INSUA A. State dependent learning in humans. *Physiol. and Behavior* 5, 793, 1970.
- BUSTAMANTE J. A., ROSELLÓ A., JORDAN A., PAREDERE E. and INSUA A. Learning and drugs. *Physiol. and Behavior* 3, 553, 1968.
- CASTRO P., SACRISTÁN J. M., MOYA G. y SANABRIA F. R. Síndromes epilépticos. Librería Científico-Médica Española, Madrid, 1960.

- COLONNIER M. and ROSSIGNOL S. Heterogeneity of the cerebral cortex in basic mechanisms of the Epilepsies 29-40 Eds. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope. Little Brown, Boston, 1969.
- CHATRIAN G. E., LETTICH E., MILLER L. H., GREEN J. R. and KUPFER C. Pattern-Sensitive Epilepsy. Part II (Clinical changes, tests of responsiveness and motor output, alterations of evoked potentials and therapeutic measures) *Epilepsia* 11, 151, 1970.
- CHITRE U. S., CHOPRA S. R. and TALVAR G. P. Changes in ribonucleic acid content of the brain during experimentally induced convulsions. *J. Neurochem.* 11, 338, 1964.
- CHOCHOLOVA L. Reflex and memory mechanisms in seizure pathology (Comparative study with special reference to the fat audiogenic seizure) In: Comparative and Cellular Pathophysiologic of Epilepsy 285-297 Ed. Z. Servit. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague.
- CHOWDHURY B. P., WHITTERIDGE D. and WILSON M. E. The function of the callosal connection of the visual cortex. *Quartely J. Exper. Physiol.* 50, 214, 1965.
- CRONWELL R. M. Distant effect of a focal epileptogenic process. *Brain Research* 18, 137, 1970.
- ESSMAN W. B. Retrograde amnesia in seizure-protected mice: behavioral and biochemical effect of Pentylenetetrazol. *Physiol. and Behavior* 3, 549, 1968.
- FRENCH U.D., GERNANDT B. E., LIVINGSTON R. B. Regional difference in seizure susceptibility in monkey cortex. *Arch. Neurol. Psychiatry* 75, 260, Chicago, 1956.
- GASTAUT H., FISCHER-WILLIAMS M. The pathophysiology of epileptic seizures. In: Handbook of Physiology, Section I (Neurophysiology), Vol. I, 329-363 Ed. J. Field, Williams and Wilkins, Baltimore, 1959.
- GROSS C. G., CHOROVER S. I., COHEN S. M. Caudate, cortical, hippocampal and dorsal thalamic lesions in rats: alternation and Hebb-Williams Maze Performance. *Neuropsychology* 3, 53, 1965.
- GREEN J. D. et NAQUET R. Etude de la propagation local et a distance des démarches épileptiques. Premier Congrès International des Sciences Neurologiques 225-249 VIIIe Réunion de la Ligue International Contre l'Epilepsie. Act. Med., Belg., 1958.
- HOLMGREN B. Conditioned avoidance reflex under pentobarbital. *Bol. Inst. Etud. Med. Biol.* 22, 21, México, 1964.
- HOLMGREN B. Drug dependent conditioned reflexes. In: Cortico-Subcortical relationships in sensory regulation 343-355. Ed. D. González Martín Academy of Sciences, Havana, 1966.
- HOLUBAR J. Different mode of activation of the penicilline and mirror foci in rats. In: Comparative and Cellular Pathophysiology of Epilepsy 204-213 Ed. Z. Servit. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, 1966.
- JASPER H. H., AJMONE MARSAN C. and STALE J. Corticofugal projections to the brain stem. *J.A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.* 67 155, 1952.
- JASPER H. H. Some Physiological Mechanisms involved in Epileptic automatisms. *Epilepsia* 5, 1, 1964.
- JASPER H. H. Mechanisms of propagation: extracellular studies. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies 421-438 Ed. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope, Little Brown, Boston, 1969.
- JOHN E. R. Mechanisms of Memory. Academic Press, New York, 1967.

- KREINDLER A. Experimental Epilepsy. *Progress in Brain Research* Vol. 19, 180-190 Elsevier, Amsterdam, 1965.
- KURTZ K. H., PEARL J. The effect of prior fear experience on adquired drive learning. *J. Comp. Physiol. and Psychol.*, 53, 201, 1960.
- LENNON G. Ciencia y convulsiones 54-63 El Atenco, B. Aires, 1948.
- LORENTE DE NO R. Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. *J. Neurophysiol.* 1, 207, 1938.
- MCGAUGH J. L. and MADSEN M. C. Amnesic and punishing effects of electroconvulsive shocks. *Science*, 144, 182, 1964.
- MORRELL F. Physiology and histochemistry of the mirror focus. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 357-370 Eds. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope. Little Brown, Boston, 1969.
- OVERTON D. A. State Dependent or "dissociated" learning with pentobarbital. *J. Comp. Physiol. and Psychol.* 57, 3, 1964.
- PAVLOV I. P. Selected Works 299-303 Ed. J. Gibbons, Foreign Publishing House, Moscú, 2nd. Imp. 1964.
- PRINCE D. A. Microelectrode studies of penicillin foci. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 320-328. Eds. H.H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope. Little Brown, Boston, 1969.
- RENNICK M., PÉREZ BORJA C., RODÍN E. A Transient mental deficits associated with recurrent prolonged epileptic clouded states. *Epilepsia* 10, 397, 1969.
- SEINO, M., WADA J. A. Chronic focal cortical epileptogenic lesion and behavior. Comparison of behavioral performance in monkeys with either epileptogenic or ablative unilateral lesion. *Epilepsia* 5, 321, 1964.
- SERVIT Z. Comparative and cellular pathology as method of research in the pathogenesis of epilepsy. In: *Comparative and Cellular Pathophysiology of Epilepsy* 7-15 Ed. Z. Servit. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences. Prague, 1966.
- WADA H. A. Longitudinal analysis of chronic epileptogenic brain process. In: *Epileptology, Clinical and Basic Aspects* 426-453 Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1964.