

BID. T 3529

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE LA
RESPUESTA A LAS RADIACIONES
IONIZANTES DEL FOCO EPILEPTICO POR
OXIDO DE COBALTO EN EL GATO.**

TESIS DOCTORAL

UMI Number: U602924

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602924

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

Memoria presentada por el Licenciado

en Medicina y Cirugía Don

VICENTE VANACLOCHA VANACLOCHA

para optar al grado de Doctor.

Dirigida por los Doctores:

Don JUAN LUIS BARCIA SALORIO

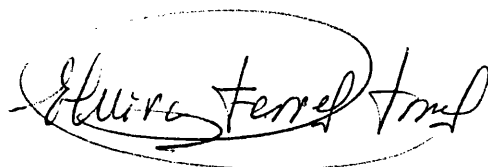
Doña ELVIRA FERRES TORRES

Director: Don JUAN LUIS BARCIA SALORIO, Catedrático de Neurocirugía de la
Facultad de Medicina de Valencia.

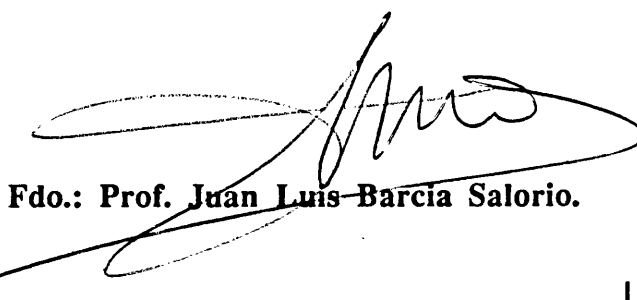
Co-Director: Doña ELVIRA FERRES TORRES, Catedrático de Anatomía de la
Facultad de Medicina de Valencia.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral: "ESTUDIO EXPERIMENTAL
SOBRE LA RESPUESTA A LAS RADIACIONES
IONIZANTES DEL FOCO EPILEPTICO POR ÓXIDO DE
COBALTO EN EL GATO" ha sido llevada a cabo bajo nuestra
dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. VICENTE
VANACLOCHA VANACLOCHA.

Valencia, Diciembre de 1.987.



Fdo: Prof. Elvira Ferrés Torres.



Fdo.: Prof. Juan Luis Barcia Salorio.

DEDICATORIA

A los animales, que pagan a precio de su sangre el avance de nuestra ciencia. Sean por siempre reconocidos, pues sus sufrimientos sirven para atajar nuestros males.

AGRADECIMIENTOS

A Don Juan Luis Barcia, por idear este trabajo, del que él es cerebro y yo sus simples manos.

A Doña Elvira Ferrés y a Don Victor Smith, por procurarme los locales en los que desarrollar mi trabajo y por enseñarme los rudimentos de la labor científica con gatos.

A Don Leopoldo López Gómez, por interpretar los estudios bioeléctricos.

A Don Alvaro Pascual-Leone por proporcionarme el aparataje para la práctica de la Cartografía Cerebral.

A Don Miguel Cerdá por su labor en el estudio histológico de las piezas.

A Don César Avellaneda, por encargarse del material técnico requerido en el presente trabajo.

A Don Vicente Belloch Zimmerman y a Don Juan Ciudad por su colaboración en la radiación de los animales.

Al Servicio de Farmacia, por procurarme los fármacos requeridos.

Al Doctor Boris, del Laboratorio Central, por proporcionarme el agente epileptógeno.

Al Servicio de Mantenimiento, por su labor en la mejora del habitáculo de los animales.

Al personal de la Sala de Neurocirugía y del Servicio de Cocina por su colaboración y apoyo incondicionales.

A Don Juan Modesto Espada por su ayuda inestimable.

A Don Juan Infante, encargado del cuidado de los animales.

A mis padres y hermanos, por haberse encargado de la ingrata y penosa tarea de procurarme tantos animales como hubo menester.

A mi novia, por haber sabido estar a mi lado en todos los baches en los que me sumieron los mil y un contratiempos sufridos y por haberme contagiado su entrañable amor a los animales.

En fin, a una miriada de amigos que han brindado su ayuda y sus servicios para suplir tantas necesidades derivadas de la falta de infraestructura de la Universidad Española de nuestros días.

A todos muchas gracias, y ojalá que los frutos de vuestra ayuda redunden en bien de la humanidad y en definitiva en vosotros mismos.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
1.1. LAS EPILEPSIAS.....	3
1.1.1. Introducción.....	3
1.1.2. Historia.....	6
1.1.3. Sinonimia.....	11
1.1.4. Concepto y definición.....	12
1.1.5. Epidemiología.....	14
1.1.5.1. <u>Prevalencia.....</u>	15
1.1.5.2. <u>Incidencia.....</u>	16
1.1.6. Clasificación.....	17
1.1.6.1. <u>Historia.....</u>	17
1.1.6.2. <u>Clasificaciones actuales.....</u>	18
1.1.7. Diagnóstico.....	20
1.1.7.1. <u>Historia clínica.....</u>	21
1.1.7.2. <u>Examen neurológico.....</u>	22
1.1.7.3. <u>Angiografía.....</u>	22
1.1.7.4. <u>Tomografía computada.....</u>	23
1.1.7.5. <u>Resonancia Magnética.....</u>	23
1.1.7.6. <u>Electroencefalografía.....</u>	24
1.1.7.6.1. <u>Registro EEG interictal.....</u>	24
1.1.7.6.2. <u>Registro EEG ictal.....</u>	25
1.1.7.7. <u>Cartografía cerebral.....</u>	26
1.1.7.8. <u>Electrocorticografía (ECoG).....</u>	26
1.1.7.9. <u>Estereoencefalografía (SEEG).....</u>	27
1.1.7.10. <u>Tomografía por emisión de positro-</u>	
<u>nes (PET).....</u>	28

1.1.7.11. <u>Tomografía computada por emisión</u> <u>de fotones (SPECT)</u>	29
1.1.7.12. <u>Magnetoencefalografía</u>	29
1.1.8. Tratamiento	30
1.1.8.1. <u>Historia</u>	30
1.1.8.2. <u>Tratamiento farmacológico</u>	33
1.1.8.3. <u>Tratamiento quirúrgico</u>	36
1.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA	39
1.2.1. Modelo ideal de epilepsia experimental	39
1.2.2. Modelos de epilepsia	40
1.2.3. Agentes epileptógenos	44
1.2.3.1. <u>Cobalto</u>	44
1.2.3.2. <u>Gel de alúmina</u>	49
1.2.3.3. <u>Acido túngstico</u>	51
1.2.3.4. <u>Hierro</u>	52
1.2.3.5. <u>Otros metales</u>	52
1.2.3.6. <u>Aplicación local de frío</u>	54
1.2.3.7. <u>Penicilina</u>	56
1.2.3.8. <u>Estricnina</u>	57
1.2.3.9. <u>Ouabaina</u>	59
1.2.3.10. <u>Estimulación eléctrica cerebral de</u> <u>baja intensidad</u>	60
1.2.4. Valoración de la aplicabilidad al ser humano	62

1.3. EFECTO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL____64

1.3.1. Introducción	64
1.3.2. Efectos sobre las neuronas	67
1.3.2.1. <u>Pericarion</u>	69
1.3.2.2. <u>Dendritas</u>	69
1.3.2.3. <u>Sinapsis</u>	70
1.3.3. Efectos sobre las células gliales	71
1.3.3.1. <u>Astrocitos</u>	72
1.3.3.2. <u>Oligodendrocitos</u>	74
1.3.3.3. <u>Microglia</u>	75
1.3.4. Efectos sobre la barrera hematoencefálica	75
1.3.5. Efectos sobre los vasos sanguíneos	76
1.3.6. Comportamiento del tejido conectivo de las áreas irradiadas	79
1.3.7. Respuesta de otras estructuras	79
1.3.8. Alteraciones funcionales	80
1.3.8.1. <u>Cambios de comportamiento</u>	80
1.3.8.2. <u>Cambios en la actividad bioeléctrica cerebral</u>	81
1.3.9. Factores coadyuvantes	82
1.3.9.1. <u>Factores patológicos preexistentes</u>	82
1.3.9.2. <u>Factores locales de los tejidos</u>	83
1.3.9.3. <u>Otros factores</u>	83
1.3.10. Respuestas morfológicas a las radiacio- nes ionizantes	84
1.3.10.1. <u>Radionecrosis aguda</u>	85

1.3.10.1.1. <i>Patogénesis</i>	86
1.3.10.2. <u>Radionecrosis diferida</u>	88
1.3.10.2.1. <i>Aspecto macroscópico</i>	89
1.3.10.2.2. <i>Aspecto microscópico</i>	90
1.3.10.2.3. <i>Historia natural</i>	97
1.3.10.2.4. <i>Patogénesis</i>	99

**1.4. MODELO DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL
CRONICA EN EL GATO POR OXIDO DE
COBALTO. RAZONES PARA SU ELECCION_103**

1.4.1. Por qué el gato como animal para el presente modelo experimental.....	103
1.4.2. Por qué un modelo crónico.....	105
1.4.3. Por qué un modelo de epilepsia focal.....	106
1.4.4. Por qué se eligió el córtex sensori-motor.....	106
1.4.5. Por qué un modelo con escasa repercusión clínica.....	107
1.4.6. Por qué no alteraciones histológicas.....	108
1.4.7. Por qué óxido de cobalto.....	108
1.4.8. Sistema de registro.....	109

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA._____115

2.1. REVISION HISTORICA_____116

2.2. HIPOTESIS DE TRABAJO_____121

2.3. OBJETIVOS_____123

3. MATERIAL Y METODO._____125

3.1. INTRODUCCION_____126

3.2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL_____127

3.2.1. Animal de experimentación_____127

3.2.2. Desarrollo del modelo experimental de
epilepsia focal_____130

3.2.2.1. Material_____130

3.2.2.2. Anestesia_____133

3.2.2.3. Acto operatorio_____138

3.2.2.4. Cuidados peroperatorios_____142

3.2.3. Controles de EEG_____143

3.2.3.1. Material_____144

3.2.3.2. Cronología de los registros_____145

3.2.3.3. Método_____145

3.2.4. Cartografía cerebral_____146

3.2.4.1. Material_____146

3.2.4.2. Cronología de los registros_____147

3.2.4.3. Método_____147

3.2.5. Irradiación	147
3.2.5.1. Fuente	148
3.2.5.2. Sistema de colimación adicional	148
3.2.5.3. Parámetros de irradiación	149
3.2.5.4. Anestesia	150
3.2.5.5. Fijación del animal	150
3.2.5.6. Localización del blanco a irradiar	151
3.2.5.7. Dosis	151
3.2.5.8. Cuidados postirradiación	152
3.2.6. Sacrificio	152
3.2.6.1. Método	153
3.2.6.2. Cronología	154
3.2.7. Necropsia	154
3.2.7.1. Método	155
3.2.8. Técnicas anatomo-patológicas	157
3.2.8.1. Inclusión en Paraplast	157
3.2.8.2. Método de Golgi	158
3.3. PARAMETROS EXPERIMENTALES	160
3.3.1. Parámetros clínicos	160
3.3.2. Parámetros electroencefalográficos	161
3.3.3. Parámetros anatomopatológicos	162
3.4. DINAMICA EXPERIMENTAL	163
3.4.1. Estructuración de los grupos experimentales	163
3.4.1.1. Grupos control	164

3.4.1.2. Grupos problema.....	166
3.4.2. Criterios de valoración.....	168
4. CASUISTICA EXPERIMENTAL.....	181
4.1. PROTOCOLOS EXPERIMENTALES.....	182
4.1.1. Grupo EC.....	182
4.1.2. Grupo EEG.....	186
4.1.3. Grupo ECQ.....	191
4.1.4. Grupo ECC.....	196
4.1.5. Grupo ER.....	201
4.1.6. Grupo EEA.....	209
4.1.7. Grupo EEC.....	224
4.1.8. Grupo EER.....	240
4.2. TABLAS.....	260
5. RESULTADOS.....	283
5.1. GRUPO EC.....	285
5.1.1. Parámetros clínicos.....	285
5.1.2. Parámetros anatomopatológicos.....	286
5.2. GRUPO EEG.....	288
5.2.1. Parámetros clínicos.....	289

5.2.2. Parámetros bioeléctricos	289
5.2.3. Parámetros anatomopatológicos	291
5.3. GRUPO ECQ	291
5.3.1. Parámetros clínicos	291
5.3.2. Parámetros bioeléctricos	292
5.3.3. Parámetros anatomopatológicos	292
5.4. GRUPO ECC	293
5.4.1. Parámetros clínicos	293
5.4.2. Parámetros bioeléctricos	293
5.4.3. Parámetros anatomopatológicos	294
5.5. GRUPO ER	294
5.5.1. Parámetros clínicos	294
5.5.2. Parámetros bioeléctricos	294
5.5.3. Parámetros anatomopatológicos	295
5.6. GRUPO EEA	295
5.6.1. Parámetros clínicos	295
5.6.2. Parámetros bioeléctricos	296
5.6.3. Parámetros anatomopatológicos	298
5.7. GRUPO EEC	301

5.7.1. Parámetros clínicos.....	301
5.7.2. Parámetros bioeléctricos.....	302
5.7.3. Parámetros anatomopatológicos.....	305
5.8. GRUPO EER.....	308
5.8.1. Parámetros clínicos.....	308
5.8.2. Parámetros bioeléctricos.....	309
5.8.3. Parámetros anatomopatológicos.....	310
6. DISCUSION.....	335
6.1. MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA FOCAL POR OXIDO DE COBALTO.....	336
6.2. INTERPRETACION DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS OBSERVADAS EN EL FOCO EPILEPTICO.....	340
6.3. INTERPRETACION DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN EL FOCO EPILEPTICO IRRADIADO.....	347
7. CONCLUSIONES.....	353
8. BIBLIOGRAFIA.....	357

1.- INTRODUCCION.

La irradiación estereotáctica de los focos epilépticos es un proceder terapéutico de reciente incorporación en el arsenal neuroquirúrgico. El fundamento básico sobre el que asienta el empleo de esta técnica en dichos síndromes morbosos deriva de las observaciones clínicas (BARCIA SALORIO y cols., 1985), que demuestran la curación de los focos epilépticos humanos sometidos a dicha modalidad de tratamiento. Sin embargo, y para nuestro conocimiento, no existe comprobación experimental alguna sobre los cambios morfológicos y funcionales que las radiaciones ionizantes desencadenan sobre los mismos, lo cual constituye la meta de nuestro estudio.

Así pues, este primer capítulo será estructurado en cuatro apartados. En primer lugar, una revisión somera de las epilepsias como cuadro sindrómico en el humano. Luego, pasaremos a estudiar los distintos modelos experimentales de esta enfermedad, así como los agentes epileptógenos más sobresalientes. Seguidamente será analizada la acción de las radiaciones ionizantes sobre el sistema nervioso central, haciendo especial hincapié en el cortex cerebral. Por último describiremos detalladamente el modelo experimental de epilepsia focal en el gato por óxido de cobalto, analizando el porqué de la elección dados los objetivos del presente trabajo.

1.1.- LAS EPILEPSIAS.

1.1.1. INTRODUCCION.

Epilepsia... expresión que desde siempre ha suscitado horror, temor, maldición, entrañando un verdadero ostracismo social. Ha visto reunirse en torno a ella, como ninguna otra enfermedad humana, la superstición y la ignorancia. Reconocida desde siempre como muy frecuente, ocupa un lugar a parte entre las enfermedades conocidas por el gran público. Ciertamente no existe otra afección que haya sido y siga siendo objeto de tantos prejuicios, tan falsos como persistentes.

Fue considerada, en general, como un mal satánico y sobrenatural hasta el siglo XVIII, en que parece renacer el concepto hipocrático de que, al igual que otras enfermedades, tiene su origen en causas naturales.

Durante mucho tiempo se limitó a la crisis de Grand Mal y representaba "La enfermedad Sagrada", "Enfermedad Divina" o "Mal Funesto". La dolencia era considerada como una posesión por un demonio, que actuaba ocupando el lugar del paciente y desencadenando la actividad extrema de la crisis tonico-clónica.

Para darnos una idea de las dificultades que ha conllevado y sigue conllevando su estudio y tratamiento, citaremos al Dr. Oliver Wendel HOLMES, profesor de la Universidad de Harvard, quien en 1860 declaraba: "Si tuviese que enseñarle a un estudiante las dificultades para llegar a la verdad mediante la experimentación médica, le haría leer la historia de la epilepsia". Por su parte TEMKIN (1945) escribió: "En la batalla entre los conceptos mágico y científico, el segundo ha vencido poco a poco al primero en el mundo Occidental, pero la lucha fue larga y azarosa y la epilepsia ocupó en ella una de

las posiciones clave". Las concepciones que la humanidad ha tenido de esta enfermedad a lo largo de la historia, y los caminos por los que se alcanzaron los conocimientos actuales, constituyen un fascinante estudio. No fue sino hasta el siglo pasado cuando la superstición dejó paso a un tratamiento eficaz, y todavía hoy nos queda mucho que resolver.

Ninguna otra alteración de las funciones del cerebro ha enseñado más a cerca de la organización y comportamiento del mismo, ni tampoco ha sido sometida a un estudio experimental tan intenso como continuo. Las manifestaciones epilépticas son únicas para proporcionar al neurobiólogo un conjunto de oportunidades en las que examinar los mecanismos neuronales íntimos, al tiempo que permiten fructíferas aproximaciones al análisis de la estructura y función de las células nerviosas así como de factores bioquímicos, genéticos y ambientales contribuyentes en los procesos de sincronización normales y patológicos. No es, por tanto, de extrañar que la investigación sobre sus mecanismos básicos se haya correlacionado tan estrechamente con el desarrollo histórico de la investigación neurológica en general.

Hay una gran variedad de manifestaciones clínicas y electroencefalográficas en el hombre (JASPER y KERSHMAN, 1941; LENNOX, 1960). Esto se debe a las características funcionales de los circuitos neuronales primariamente envueltos en su patrón de difusión y a la naturaleza de la alteración epiléptica en sí misma, es decir, del grado de sincronización y del número de células nerviosas afectas. Sin embargo deben de existir factores comunes envueltos en los mecanismos básicos de todas ellas, a pesar de la asombrosa variedad de sus manifestaciones clínicas y electroencefalográficas y sus múltiples mecanismos para su inducción o precipitación.

Las lesiones neuropatológicas parecen ser tan variadas como las manifestaciones clínicas. Es esta la razón por la que esta enfermedad no puede ser considerada más que como un cuadro sindrómico que engloba a muchas entidades nosológicas. Al menos en la mitad de los casos humanos la verdadera causa permanece

desconocida y en muchos otros ésta o éstas simplemente se suponen. La predisposición hereditaria parece claramente establecida, pero probablemente no es más importante que en muchas otras patologías (enfermedades cardiovasculares, por ejemplo) y menos claramente establecida que para otras alteraciones del sistema nervioso, tales como la ataxia de Friederich o la Corea de Huntington (LENNOX, 1960).

Tres son las razones por las cuales sigue ocupando un papel muy importante en el mundo de la medicina.

En primer lugar por su frecuencia. En este sentido los estudios arrojan diferentes cifras, en función del área geográfica y de los investigadores que lo hayan realizado. Así, la prevalencia en la población norteamericana se encuentra alrededor del 3.7 por mil habitantes (KURLAND, 1959). Por su parte POND y cols. (1960) hablan del 6.2 por mil en Inglaterra, mientras que para BREWIS y cols. (1966) sería del 5.5 por mil en la misma colectividad. No obstante se admite en general que en la población mundial pueda ser de alrededor 5 por mil (ROBB, 1975).

En segundo lugar por la gravedad socio-laboral que conllevan. El epiléptico está sometido a un mayor riesgo de accidentes de tráfico y laborales, en razón de las crisis. Esto se agrava más si se tiene en cuenta que la mayoría son pacientes jóvenes, que se han incorporado recientemente al mundo laboral o están a punto de hacerlo, y su enfermedad se va a convertir en una carga para ellos. Por otra parte existe siempre el peligro de la muerte, bien sea por asfixia al tragarse algún objeto contenido en la boca (ej.: chicle, prótesis dental, etc. o incluso la misma lengua), o bien por la evolución a un status epilepticus.

En tercer lugar, ROBB (1975) estima que un 20% de estos pacientes no pueden ser controlados con tratamiento médico, a pesar de los fármacos y técnicas de control introducidos en los últimos años, como la monitorización del nivel plasmático de antiepilépticos, por lo que se impone la búsqueda de otras soluciones terapéuticas. En este

sentido, cree que al menos un 10% podrían obtener algún beneficio de someterse a tratamiento quirúrgico, fundamentalmente en las epilepsias focales.

1.1.2. HISTORIA.

Es una de las calamidades que han afectado a la humanidad desde más antiguo. Posiblemente ha afligido al género humano desde sus orígenes más remotos, encontrándose ya descripciones de ella 2000 años antes de Cristo. Fue considerada en principio como la tortura humana dimanada de la acción de los astros sobre el hombre, como un castigo divino por faltas cometidas, como la posesión por un demonio, y como tantas otras cosas relacionadas con la superstición y la magia.

No es sino en la escuela Hipocrática donde se inicia la batalla entre las concepciones mágica y científica. Uno de sus libros, escrito hacia el año 400 antes de Cristo, bajo el título de "La Enfermedad Sagrada", es una de las primeras monografías que se conocen sobre esta entidad nosológica. El autor o autores de esa obra atacan la superstición popular, a los magos, a los brujos y a los charlatanes, que la calificaban de "Sagrada". El pretendido carácter sagrado lo describen como una tapadera que oculta la ignorancia y las prácticas fraudulentas. Opinaban que no era más sagrada que las demás enfermedades, que como muchas de ellas tenía un carácter hereditario y que su causa residía en el cerebro, una inundación cerebral supérflua de flema (uno de los cuatro humores). Sostenían, además, que debía ser tratada con dieta y fármacos y no con magia.

Por desgracia, persistió durante mucho tiempo la mitología que la rodeaba, incluyendo su supuesta relación con la locura y la idea de que podía deberse a la influencia del ciclo lunar, originando una rica literatura astrológica a lo largo de los siglos, e incluso en nuestros días.

El epiléptico era considerado como sucio y todo lo que tocaba se convertía automáticamente en demoníaco. Se creía que era posible mantener lejos al demonio escupiéndole, y evitar así el contagio. El concepto mágico, según el cual era una enfermedad contagiosa constituyó uno de los factores que convertían en desgracia la vida de estos desdichados, imponiéndoles un estigma social. Estos intentaban ocultar su dolencia, y para ello cuando sentían próxima la crisis, corrían a su casa o a un lugar desierto y se tapaban la cabeza, motivo por el cual no era rara durante la crisis la muerte por asfixia.

A pesar de los avances conceptuales, las convulsiones precedidas por un aura o por contracturas musculares localizadas sin pérdida de conciencia, se atribuían a un origen periférico. Manipulaciones tales como atar una ligadura alrededor del miembro afecto, con la finalidad de "postponer la crisis", no eran raras.

Concepciones más precisas sobre la localización y mecanismos fisiológicos de las crisis hubieron de esperar hasta el florecimiento intelectual del Renacimiento. Con él aparece el método científico experimental y empieza a aplicarse al estudio del SNC. Sin embargo todavía CHAULIAC (1363) opina que las convulsiones se deben a un exceso de humedad.

No es hasta el siglo XVII cuando Thomas WILLIS de Oxford declara que todas las crisis tenían su origen en el cerebro y que los movimientos se debían a reacciones bioquímicas ocurridas en el seno del sistema nervioso central. Con ello sentaba los cimientos para la definición clásica que haría de la epilepsia John Hughlings JACKSON casi dos siglos más tarde, en 1873, como "una serie de descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la substancia gris".

Por aquel entonces Sir Charles LOCOCK (1857) publicó el efecto antiepiléptico de la administración de 10 gramos de bromuro potásico tres veces al día,

acabando así, según manifestaba LENNOX (1960), "con la desesperanza en la que durante diez mil años se había visto inmerso el epiléptico".

Con el desarrollo de los conceptos de la acción refleja, ciertas formas de epilepsia fueron atribuidas a un origen periférico (BROWN-SEQUARD, 1869; HALL, 1850). Su causa se buscó en la periferia, donde el aura o el inicio de la crisis se presentaba. La convulsión se atribuía a un aumento de la excitabilidad refleja a nivel de la médula espinal y tronco de encéfalo. Muchos eran los que en esta época creían que el tallo cerebral era el responsable de ciertos tipos de crisis, especialmente de las generalizadas con pérdida de conciencia. KUSSMAUL y TENNER (1859), por ejemplo, defendían que el origen de los ataques debía de buscarse en zonas excitables del cerebro ubicadas por detrás del tálamo óptico".

El córtex cerebral no fue reconocido como la fuente de la actividad epiléptica hasta que FRITSCH y HITZIG (1870) y FERRIER (1873) demostraron su excitabilidad eléctrica, mostrando que podían provocarse no solo movimientos sino también convulsiones parciales y/o generalizadas mediante la estimulación de ciertas áreas corticales en animales de experimentación. Esto marcó el inicio de la verdadera experimentación animal en las epilepsias.

En 1875 CATON logró demostrar que el sistema nervioso podía producir impulsos eléctricos. Otros como DANILEWSKY (1876) y BECK (1890) en experiencias con animales pudieron también comprobarlo, sin embargo los resultados fueron inconstantes y los métodos empleados tan rudimentarios que se dudó de ellos y fueron contradichos y posteriormente olvidados.

En 1880 ECHEVERRIA publica un artículo, "El matrimonio y la herencia epiléptica", sosteniendo la tesis del factor herencia en el mal comicial, apoyado en una copiosa estadística de casos observados en niños. Por su parte BROWN-

SEQUARD en (1871) expone el resultado de sus célebres experiencias en cobayos afectados de epilepsia adquirida procreadores de hijos espontáneamente epilépticos.

Las grandes aportaciones doctrinales, fueron obra de CHARCOT (1886) y PIERRE-MARIE (1921) mientras que JACKSON (1931) publica su monumental estudio clínico sobre esta enfermedad.

HUNT (1921) atrajo la atención sobre los mecanismos inhibitorios, afirmando: "Hay muchos hechos en los fenómenos convulsivos y en otros fenómenos paroxísticos que sugieren una pérdida de los mecanismos de inhibición". Opina, además, que estos mecanismos podrían estar relacionados con las neuronas de tipo Golgi II.

Es en el año 1924 cuando un psiquiatra de Jena, Hans BERGER, consigue por primera vez la imagen gráfica de los potenciales eléctricos del cerebro humano a través de la piel intacta, mediante un galvanómetro de cuerda y agujas de plata para la derivación. Este es el avance más significativo de la historia de esta enfermedad, por cuanto permitió la demostración de que las crisis se encontraban asociadas con cambios en la actividad bioeléctrica cerebral. La posibilidad de registrar estos cambios a partir de electrodos colocados en el cuero cabelludo, sin necesidad de tener que recurrir a una intervención quirúrgica, revolucionó los procedimientos diagnósticos e hizo posible la detección de signos eléctricos de epilepsia latente, aún y en ausencia de manifestaciones clínicas (JASPER y KERSHMAN, 1941; LENNOX, GIBBS y GIBBS, 1936). De la misma magnitud fue el ímpetu dado a los estudios electrofisiológicos del cerebro en el hombre y en el animal de experimentación, en su comportamiento normal, sueño y vigilia, y para el estudio objetivo de las epilepsias clínicas, así como de las crisis inducidas experimentalmente. Pronto se obtuvieron un gran número de nuevos conocimientos empíricos que fueron de gran utilidad en la localización del foco y en la clasificación de las diferentes formas de epilepsia y sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Las publicaciones de BERGER levantaron gran oposición por parte de los fisiólogos y neurólogos de su tiempo. Fue a partir de los trabajos del fisiólogo inglés ADRIAN (1934) cuando se aceptó sin reparos el descubrimiento del austríaco, es decir, la existencia de una actividad rítmica del cerebro humano en reposo.

KORNMÜLLER (1932) obtuvo diferencias de potencial en la actividad eléctrica de diferentes áreas del córtex cerebral por medio de las derivaciones directas del mismo, logrando por primera vez describir una descarga.

TONNIES y KORNMÜLLER (1933) comunican los primeros registros obtenidos directamente del cerebro humano en el curso de intervenciones quirúrgicas.

GIBBS, DAVIS y LENNOX (1935) establecen la relación entre la punta onda a 3 ciclos por segundo y el Petit Mal.

WALTER (1936) establece la técnica de localización de los tumores cerebrales e introduce el estroboscopio industrial en el estudio de los efectos de la luz intermitente, que junto con el analizador automático de frecuencias permitió estudiar más a fondo la inducción directa o armónica en los humanos normales y en los afectos de mal comicial.

Vemos pues que el descubrimiento del electroencefalograma facilitó la distinción entre epilepsia y otros procesos morbosos, ofreciendo además una prueba visual de las teorías de John Hughlings JACKSON (1873). Desde entonces las técnicas diagnósticas han tendido no solo a confirmar la existencia de la enfermedad, sino también a localizar el origen de la misma, con el fin de eliminar el tejido patológico y curarla realmente. Con esta finalidad se buscaron nuevas modalidades más o menos agresivas, más o menos invasivas, destinadas a obtener mejores registros. Así se difundieron técnicas como los registros con electrodos corticales (ECoG) o profundos (SEEG) que, a pesar de precisar de un acto quirúrgico para su implantación, se han mostrado como un

método escasamente lesivo para el tejido cerebral y altamente eficaz en la localización del área epileptógena (BARCIA SALORIO y cols., 1984). Sin embargo el futuro parece residir en la tomografía de emisión de positrones (PET) como indicativo del metabolismo neuronal (ENGEL, 1984). El estudio de las alteraciones metabólicas de la neurona epiléptica o incluso de su campo magnético, podrían convertirse en el método no invasivo ideal para la localización del foco (BARTH, 1984). No obstante, estas técnicas se encuentran todavía en fase experimental.

Quizás en un futuro no muy lejano la localización del foco o focos pueda efectuarse con seguridad y en todos o en casi todos los enfermos, utilizando para ello técnicas completamente incruentas. Entonces, la conjunción de la PET con un sistema de estereotaxia funcional, como ya se ha efectuado para la tomografía computada (BARCIA SALORIO y cols., 1982), como método incruento para la localización de las zonas de hiperactividad metabólica neuronal, junto a métodos no invasivos de tratamiento, como la irradiación focal estereotáctica, podrían constituir el proceder terapéutico de elección.

1.1.3. SINONIMIA.

La palabra epilepsia (del griego epilambaein, coger violentamente por sorpresa), expresa la manera insospechada y brusca de la aparición de los ataques. Sin embargo, aunque "epilepsia" y "epiléptico" se empleaban en los primeros tiempos para designar tanto a las crisis como a las personas que las padecían, la primera no significaba la entidad nosológica en sí, a la que los médicos solían referirse como "Enfermedad Sagrada" (Morbus Divinivus). Esta designación nació de la creencia común, desde la más remota antigüedad hasta un pasado reciente, de que se trataba de un fenómeno más o

menos dependiente de lo sobrenatural y considerado como un castigo divino por los pecados cometidos o como la posesión por espíritus.

Conócese también como MORBUS COMITIALIS (del latín comitia, asambleas públicas de los romanos, que eran disueltas tan pronto como alguno de sus componentes se veía afecto por una crisis); MAL DIVINO o MAL SANTO, porque se consideraba como una enfermedad enviada por Dios en castigo por algún pecado; ENFERMEDAD LUNATICA, pues se creía que guardaba relación con las fases de la Luna; ENFERMEDAD HERCULEA, porque la padeció Hércules y MAL DE SAN PABLO, porque la aquejó el apóstol de los gentiles.

Otras denominaciones con interés histórico son: "Enfermedad de las caídas", "Haut mal", "Morbus sacer", "Enfermedad de San Juan" y "Enfermedad de San Valentín".

1.1.4. CONCEPTO Y DEFINICION.

En el estudio de las epilepsias se han cometido dos grandes errores. El primero radica en haberlas considerado como una única entidad nosológica, cuando en realidad se trata de un cuadro sindrómico al que pueden abocar multitud procesos morbosos. Así, más que de epilepsia, debe de hablarse en plural, las epilepsias. Estas presentan manifestaciones clínicas y bioeléctricas muy polimorfas, cuyas etiologías y modalidades evolutivas son extraordinariamente variables y variadas. El segundo error aparece al ser definida clásicamente como una manifestación convulsiva, mientras que hoy en día se tiende a adoptar una definición basada en la fisiopatología de la misma, iniciada a finales del siglo pasado por John Hughlings JACKSON (1873), al manifestar que era debida a la alteración del ritmo de descarga neuronal.

Entre las deficiencias más antiguas, datando de la época griega: "Es un ataque de la mente y del sentido conjuntamente, con caída brusca, en algunos casos con convulsiones, en otros, sin embargo, sin ellas". Bajo tan amplias definiciones muchas crisis pueden presentarse que no son realmente comiciales, ni justifican un diagnóstico de epilepsia, estrictamente considerado.

En el siglo XVI Ambrosio PARE (1564) la define como una "sorpresa o retención de todos los sentidos".

La primera definición realmente desprendida de la magia, de la superstición y de la especulación es la que da John Hughlings JACKSON (1873): "La epilepsia son una serie de descargas ocasionales súbitas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris" y "la crisis epiléptica es un estado desencadenado por una descarga neuronal excesiva y anormal en el seno del SNC".

Según BARRAQUER FERRE y cols. (1940), "es siempre la exteriorización clínica de una alteración orgánica, muchas veces adquirida y determinada por un agente extrínseco, como los traumatismos craneales y las toxiinfecciones. Pero otras veces la alteración patológica encefálica será el resultado de una imperfección ectodérmica embrional que conlleva de manera innegable un encadenamiento familiar hereditario".

Para POU SERRADELL (1978) consiste en una afección del encéfalo que se manifiesta por accesos repetidos de pérdida de conciencia acompañados con frecuencia de convulsiones tónicas y clónicas, y por descargas hipersincrónicas de determinados grupos neuronales registradas electroencefalográficamente, gozando el paciente, a menudo, de completo bienestar durante los periodos intercríticos.

BARRAQUER BORDAS (1974) las define como manifestaciones paroxísticas y recurrentes, de una descarga o sucesión de descargas neuronales excesivas,

que pueden ocurrir en múltiples estructuras encefálicas y obedecer a situaciones muy diversas. La clínica puede ser muy variada y afectar o no a la conciencia, a la motilidad, al tono muscular, a la sensibilidad, a las diferentes esferas sensoriales, al sistema vegetativo y a la vida psíquica. Todo tipo de expresión clínica es pues posible y es en sí misma contingente.

EPILEPSIA es toda afección, cualquiera que sea su etiología, caracterizada por la repetición de crisis epilépticas, dando por supuesto que los síntomas clínicos o paraclínicos, eventualmente observados en el intervalo de las crisis, sean contingentes.

CRISIS EPILEPTICA: manifestación clínica de la hiperactividad paroxística de un grupo de neuronas cerebrales. Puede manifestarse por una modificación brusca del estado de conciencia, por fenómenos motores y/o sensitivos inapropiados, o por una alteración de la respuesta del individuo a su entorno.

No se consideran como sinónimos crisis epiléptica y epilepsia. La primera es un fenómeno agudo, enteramente transitorio. La segunda es una afección crónica, constituida por la repetición, en el curso de los años de crisis epilépticas.

1.1.5. EPIDEMIOLOGIA.

Resulta difícil su estudio, puesto que esta enfermedad se oculta con gran frecuencia, siendo la acumulación de datos estadísticos fiables dificultosa y poco digna de crédito.

La **PREVALENCIA** indica la relación entre las personas que sufren un proceso patológico particular y el total de la población sometida a estudio. Suele expresarse como un porcentaje.

Por **INCIDENCIA** se entiende el número de nuevos casos dentro de una población y durante un determinado periodo de tiempo. También suele expresarse como un porcentaje. Sirve para evaluar el riesgo de presentación de una enfermedad.

1.1.5.1. Prevalencia.

Se trata de un cuadro sindrómico presente en todas las áreas y grupos étnicos del globo terrestre. Las cifras más bajas corresponden a Japón (SATO, 1964) con 1,5 por mil, mientras que las más altas son para Africa y Sudamérica con 15 a 30 por mil (AALL-JILEK, 1965; GOMEZ y cols., 1978; OSUNTOKUN y cols., 1982).

Hay mayoría de varones, aunque no hay acuerdo sobre la proporción exacta para los distintos sexos.

La revisión de POND, BIDWELL y STEIN (1960) en Inglaterra, fue extensa y ofreció una prevalencia del 6,2/1000, mientras que en Norteamérica para KURTZKE y cols. (1973) sería de alrededor de 4 a 6/1000. Resaltaron de nuevo que todos los porcentajes deben de considerarse como estimaciones mínimas. Aceptando como cifra razonable la de 5/1000, es probable que en Estados Unidos existan alrededor de un millón de epilépticos. La **EPILEPSY FOUNDATION OF AMERICA** y el **INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISEASES AND STROKE** de Norteamérica sugieren cifras más altas, de hasta 4 millones de personas con alguna forma de epilepsia (BASIC STATISTICS ON THE EPILEPSIES, 1975). El número de

pacientes epilépticos es superior al de aquellos con cualquier otra enfermedad neurológica grave, a excepción quizás de los procesos cerebrovasculares.

OLLER-DAURELLA y cols. (1978) admiten como cifra media de prevalencia en un país con un nivel social y económico como el nuestro, el porcentaje de 6 a 7 epilépticos por cada 1000 habitantes.

1.1.5.2. Incidencia.

POND, BIDWELL y STEIN (1960) refieren en Inglaterra un índice de aparición de nuevos casos del 0,7 por 1000 al año.

En nuestro país las cifras oscilan alrededor de un 0,5 por 1000 y año (OLLER -DAURELLA y cols., 1978).

Por lo que respecta a la aparición de la afección, lo hace en los tres primeros años de la vida en aproximadamente una cuarta parte de los casos (26,5%), siendo especialmente notable durante el primero. Cerca del 50% tienen su inicio entre los 3 y los 19 años (53,2%), repartidos en partes sensiblemente iguales entre los 3 y 6 años, los 7 y los 11 y los 12 y 19. Por último, una quinta parte (20,6%), se inician en la edad adulta, después de los 19 años, descendiendo progresivamente el número de nuevos casos con la edad. Así en el adulto joven (19 a 44 años) comienzan el 4% de las mismas, y en el viejo (más de 65 años) solo el 0,8% (OLLER-DAURELLA, 1978).

1.1.6 CLASIFICACION DE LAS EPILEPSIAS.

Todavía no ha sido propuesto un esquema suficientemente adecuado y simple que tenga en cuenta muchos de los hechos sintomáticos, etiológicos, fisiológicos y de otra naturaleza, que confluyen en las epilepsias.

Quizás lo más importante sería la creación de una clasificación ampliamente aceptada, lo cual permitiría una uniformidad de designación y criterios. Con tal clasificación se reduciría la confusión existente en el momento presente al comparar los datos clínicos, terapéuticos y epidemiológicos de los diferentes grupos de trabajo repartidos a lo largo del mundo.

1.1.6.1. Historia.

Desde tiempos de GALENO se empleaba el término "idiopático" para todos los tipos de crisis, excepción hecha quizás de la epilepsia postraumática, ricamente documentada ya en la escuela Hipocrática.

Sin embargo no es sino DELASIAUVE quien en 1854 las divide en:

- 1) **Idiopáticas o esenciales**, cuya base era un trastorno sin base anatómica.
- 2) **Sintomáticas**, en las cuales existía una lesión demostrable en el SNC.

3) **Simpáticas**, asociadas con una afectación secundaria del cerebro por patologías sistémicas o ubicadas en otro lugar del organismo.

La electroencefalografía añadió una nueva dimensión a la evaluación y clasificación de las epilepsias, comenzando por correlaciones basadas en disrritmias cerebrales paroxísticas y progresando a estudios relacionados con la localización y difusión de las descargas.

PENFIELD y JASPERS (1954) desarrollaron una clasificación en la cual se insistía en grado sumo sobre el lugar anat mico de origen de la crisis. Incluyen tres categorías:

1) **Crisis cerebrales focales** (aquellas que tienen su inicio en el córtex cerebral).

2) **Crisis centroencefálicas** (aquellas que se originan en las áreas subcorticales).

3) **Crisis no localizadas** (aquellas en las cuales el origen de la crisis era desconocido).

1.1.6.2. Clasificaciones actuales.

Como vemos en el pasado se intentaron numerosas clasificaciones, pero todos los autores cometieron en mayor o menor grado el error de confundir la clasificación de las epilepsias con la clasificación de las crisis epilépticas consideradas aisladamente.

Las clasificaciones actuales, aparte de la distinción entre formas etiológicas primitivas y secundarias o sintomáticas, no se apoyan en criterios únicos y es por ello que existe cierta confusión. En general se dividen en formas parciales o focales, y en formas generalizadas. Estas últimas se subdividen en aquellas causadas por lesiones cerebrales difusas o multifocales (epilepsias generalizadas secundarias) y en aquellas de causa desconocida (epilepsias generalizadas primarias), con un tercer subgrupo de epilepsias generalizadas indeterminadas.

Sobre la base de los datos clínicos y electroencefalográficos, junto a datos anatomopatológicos, edad de aparición y etiológicos, GASTAUT intentó en 1969 aunar en un solo todos los criterios de clasificación que se habían dado hasta entonces, cabiéndole el honor y la satisfacción de ser aceptada por los diferentes Comites Internacionales, tanto neurológicos, como neuroquirúrgicos, neurofisiológicos y ligas antiepilépticas. Con el tiempo tal clasificación ha sufrido algunas variaciones, aunque en aspectos parciales, sin modificarse su esencia.

Nosotros preferimos la **clasificación de LOISEAU y cols. (1985)**, que corresponde a la clasificación original de GASTAUT (1969) pero actualizada:

a) **Epilépsias generalizadas primarias.** Corresponden a grandes rasgos a las formas idiopáticas centroencefálicas esenciales.

b) **Epilepsias generalizadas secundarias.** En ellas la enfermedad es presumiblemente secundaria a una lesión orgánica cerebral difusa.

c) **Epilepsias generalizadas indeterminadas.** Se manifiestan únicamente por crisis generalizadas desde un primer momento y su etiología es indetectable. Una gran proporción de los pacientes solo presentan crisis tonico-clónicas. Algunos pueden reconocerse como portadores de una epilepsia generalizada primaria y ser

clasificados como tales. Estudiando otros de manera adecuada se ha comprobado la presencia de una epilepsia parcial. Queda entonces un gran grupo en el que no se descubre ningún elemento orgánico, metabólico y/o constitucional, y en el que tampoco se reconoce una etiología precisa (o incluso imprecisa). Estos pacientes son estudiados de forma incompleta o van más allá de nuestro nivel actual de conocimientos.

d) Epilepsias parciales (focales, locales). Esta categoría incluye a los enfermos cuyas crisis son el resultado de una alteración de una parte concreta de cerebro. Se pueden establecer subcategorías sobre datos clínicos o anatómicos.

e) Epilepsias inclasificables. Aquí se han agrupado los casos no incluidos en los apartados anteriores, sea por falta de información sobre el enfermo o de conocimientos teóricos.

1.1.7. DIAGNOSTICO.

Se sospechará por las manifestaciones clínicas, confirmándose con la electroencefalografía. La forma sintomática se podrá diagnosticar por los métodos típicos de cada proceso causante: radiografía simple, neumoencefalografía, arteriografía y tomografía computada, etc.

Finalmente, veremos los métodos de diagnóstico de localización del foco epiléptico más sofisticados y vigentes en la actualidad: Electrocorticografía, estereoelectroencefalografía, etc., junto a otros como la Resonancia Magnética, la Tomografía de Emisión Positrónica y la Magnetoencefalografía, que amenazan con revolucionar este campo.

1.1.7.1. Historia clínica.

Es indispensable, pues a través de ella vamos a tener una idea del tipo de crisis que sufre el enfermo, lo que va a permitir orientar "estratégicamente" el registro de las mismas. Además nos será de utilidad para decidir qué tipo de activaciones serán las más adecuadas, a qué hora del día es más fácil obtener un registro crítico, si esta exploración electroencefalográfica deberá ser muy prolongada o no, y si merece la pena someter al enfermo a una noche de privación del sueño antes del estudio EEG. Por ejemplo, si la historia clínica hace pensar en las ausencias típicas, la hiperventilación será el principal estímulo a utilizar para obtener un trazado crítico, y si el registro resulta negativo, un nuevo examen en las primeras horas del día puede ser fructífero. Si del interrogatorio se deduce que el enfermo ha presentado mioclonías masivas, la fotoestimulación va a ser nuestra mejor arma, y será preciso insistir en ella repetidas veces, con ciertos intervalos, para poder registrar el acceso, que podrá documentarse con un registro miográfico simultáneo previamente preparado. En el caso de crisis tónicas, una noche de privación de sueño favorecerá un registro en sueño fisiológico, situación en que es más fácil registrar dicho tipo de accesos.

También del interrogatorio deduciremos la necesidad o no de suprimir la medicación antes del registro, medida que debe adoptarse siempre durante el menor tiempo posible y con las máximas precauciones, por la posibilidad de instauración de un status epilepticus.

1.7.1.2. Examen neurológico.

Es imprescindible para orientar la investigación etiológica, y de modo especial en aquellos casos en los que pueda realizarse un tratamiento causal. Nos referimos, principalmente, a los aquellos en los que la epilepsia pueda ser sintomática de un proceso evolutivo endocraneal, que requiera otro tratamiento distinto que el de una simple prevención de las crisis. Por otra parte, nos puede poner sobre la pista de toda una serie de procesos no evolutivos, y que oscilan desde la lesión cerebral mínima hasta graves procesos malformativos. De sus resultados puede deducirse la necesidad de someter al enfermo a otros exámenes complementarios, que van desde los análisis de laboratorio hasta las técnicas neuroradiológicas habituales y la tomografía computada.

1.1.7.3. Angiografía.

En ocasiones permite el diagnóstico de la existencia de aneurismas, MAV o tumores que habían pasado desapercibidos clínicamente. Con esta técnica, estudiando la distribución de la arteria cerebral media, WADDINGTON (1970) demuestra una oclusión de pequeñas ramas al área motora y/o premotora. Sin embargo VERMESS y cols. (1972) encuentran una pobre correlación entre los hallazgos angiográficos y la localización del foco epiléptico.

1.1.7.4. Tomografía computada.

Proporciona, sin riesgos ni molestias, los datos etiológicos que aportaba en otro tiempo la neuroradiología convencional, con muchas más dificultades, costes, y peligros. Hasta tal punto es así que podemos concluir que, en nuestros días, el examen de un paciente afecto de epilepsia debería de comportar sistemáticamente un examen escanográfico, además del interrogatorio y el registro EEG indispensables para establecer el diagnóstico positivo y situar cada caso en una de las categorías de la clasificación de las epilepsias. Reviste un interés manifiesto en todas las epilepsias parciales cuya etiología no es evidente, principalmente las que aparecen en el adulto.

Constituye actualmente la prueba diagnóstica de elección tanto por su carácter incruento como por la riqueza de hallazgos, fundamental para evaluar el tamaño ventricular, el grado de atrofia cerebral, tumores, hemorragias, lesiones intraventriculares, y atrofia del asta temporal. BOGDANOFF y cols. (1975) encuentran un 35% de lesiones en un grupo de pacientes con epilepsia focal (quiste porencefálico, atrofia cerebral difusa, hemiatrofia cerebral, atrofia cortical focal, neoplasias, hidrocefalia e hipoplasia cerebelosa).

1.1.7.5. Resonancia magnética.

Se encuentra en fase de estudio por sus posibles aplicaciones en la epilepsia. Permite la visualización de las áreas de gliosis. Es posible que en unos pocos años, y con la mejora de su capacidad de resolución, permita el hacer estimaciones sobre los patrones regionales del flujo sanguíneo cerebral (SINGER y CROOKS, 1983)

permitiendo con ello la identificación del foco epiléptico. El flujo sanguíneo cerebral en las áreas que rodean éste debe ser inferior en el periodo intercrítico, siendo entonces, por tanto, el mejor momento para practicar los estudios (OLDENDORF, 1984).

1.1.7.6. Electroencefalografía.

El tratamiento neuroquirúrgico de la epilepsia parcial o focal depende de la demostración de que las crisis se originan en un área circunscrita del cerebro que puede ser extirpada sin provocar secuelas indeseables. El ideal consiste en la identificación inequívoca en el EEG del comienzo focal de la descarga ictal en el registro de una crisis espontánea. Sin embargo, frecuentemente, el EEG muestra solo actividad epiléptica interictal. Así pues, el segundo método diagnóstico consiste en el registro de descargas epilépticas interictales, siempre que su localización concuerde con los fenómenos ictales clínicos y complementarios (signos neurológicos y neurorradiológicos). Estos generalmente confirman los datos del EEG, pero su fiabilidad como indicadores del área de comienzo de la crisis es menor, pues la zona de máximo daño cerebral estructural no necesariamente coincide con el lugar de origen de las crisis, lo que indica la necesidad del diagnóstico electroencefalográfico de localización.

1.1.7.6.1. Registro EEG Interictal.

El área en que repetidos registros EEG muestran potenciales epilépticos interictales, corresponde al lugar de origen más probable de las crisis espontáneas del paciente. Sin embargo, los registros en el cuero cabelludo, sobre todo cuando se obtiene

solo la actividad interictal, proporcionan tan solo una información limitada acerca de la actividad epiléptica real. Ello se debe a que solo una parte del córtex cerebral es accesible a los registros convencionales, siendo inaccesibles la superficie inferomedial de los hemisferios y el fondo de los surcos. Por otra parte, hay que señalar el factor biofísico dependiente del tamaño de la superficie generadora que produce una punta-onda. COOPER y cols. (1965) demuestran que el registro de un potencial cortical depende, no tanto de su amplitud como de la sincronización en un área cortical mínima de unos 6 cm².

1.1.7.6.2. Registro EEG ictal.

El registro de una crisis espontánea proporciona teóricamente la mejor evidencia diagnóstica de la localización del área epileptógena. Ello, sin embargo, no es fácilmente practicable, puesto que las crisis son por definición fenómenos ocasionales, y usualmente, los registros ictales se hallan desvirtuados por la presencia de artefactos. Estos inconvenientes pueden ser reducidos mediante ciertos procedimientos: registros prologados, precipitación de las crisis (pentilenetrazol), telemetría, monitorización con o sin ordenador, y registros corticales y profundos.

La interpretación del EEG ictal depende de la detección de la actividad ictal más precoz, que usualmente consiste ritmos rápidos de bajo voltaje. Estos gradualmente disminuyen de frecuencia y aumentan en amplitud a medida que se propagan a regiones adyacentes. Los datos electroencefalográficos deben, en todo, caso completarse con los procedentes de la observación de las crisis clínicas.

1.1.7.7. Cartografía cerebral.

Básicamente consiste en la representación bidimensional con escalas de color de la actividad bioeléctrica del cerebro. Para ello un computador efectúa una conversión simultánea del tipo de transformada de Fourier rápida de las secuencias bioeléctricas registradas a partir de un electroencefalógrafo de 16 o más canales (ETEVENON, 1985). El sistema permite la visualización de mapas de las distintas actividades (delta, theta, alfa y beta) por separado, evitando así errores debidos a sumaciones (THICKBROOM, 1984).

Es de gran utilidad para poner de relieve no solo el foco en sí, sino también sus dimensiones. Además permite un seguimiento temporal de la actividad del mismo, así como de sus irradiaciones y la posible creación de focos secundarios (GIORGI, 1985).

1.1.7.8. Electrocorticografía (ECoG).

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia se basa en la localización del foco epiléptico, pero, en esta tarea, la electroencefalografía convencional puede ofrecer resultados ambiguos que frecuentemente discrepan del cuadro clínico. Esto suele suceder en el caso de descargas bilaterales, simétricas y sincrónicas.

La técnica de la ECoG consiste en implantar un número variable de electrodos corticales, a través de agujeros de trépano, en diferentes áreas cerebrales, a fin de estudiar las condiciones bioeléctricas del foco epiléptico (BARCIA SALORIO y cols.,

1984). Estos se dejan in situ durante un periodo aproximado de 10 días para efectuar los registros y pruebas de activación correspondientes (fotoestimulación, sueño, etc.).

1.1.7.9. *Estereoelectroencefalografía (SEEG).*

En una primera fase se realiza un estudio detallado de EEG convencional, lo que permite determinar las áreas cerebrales de interés que justifican un estudio más selectivo. Seguidamente se efectúa una ECoG mediante la implantación de electrodos corticales en el espacio subaracnoideo a través de dos agujeros de trépano coronales, situando los electrodos en las áreas de interés indicadas por el EEG. Del estudio de los registros de ECoG se desprende el área subcortical a explorar más detalladamente mediante electrodos profundos o SEEG, lo que permite determinar los límites exactos del foco epiléptico.

Los electrodos de la SEEG se implantan a través de dos agujeros de trépano mediante un aparato de estereotaxia, seleccionando el blanco y la posición de los mismos a fin de cubrir completamente el área a estudiar. Cada uno de ellos posee siete contactos.

Los electrodos se sitúan bilateralmente y de forma simétrica, manteniéndose in situ durante un periodo aproximado de 2 semanas, para la obtención de los trazados de SEEG bajo distintas condiciones.

1.1.7.10. Tomografía de emisión positrónica (PET).

Es la técnica que permite el estudio analítico no invasivo de la fisiología local de los tejidos. La fuente son positrones, que son electrones cargados positivamente, emitidos por ciertos núcleos inestables en su paso a estables (MAZZIOTA, 1984). Se han efectuado un gran número de estudios en pacientes epilépticos usando 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG), con el fin de determinar el consumo local de este monosacárido. En enfermos afectados de epilepsia parcial compleja, que son candidatos a cirugía, el hallazgo de áreas con hipometabolismo ha sido constante (77%) en el periodo intercrítico (PHELPS, 1981). Tales áreas han sido correlacionadas con la sintomatología clínica y con los hallazgos electroencefalográficos y operatorios.

Dado que es capaz de determinar cambios bioquímicos funcionales, será posible en un futuro el estudiar los estados patológicos mucho antes de que el proceso alcance alteraciones de tipo anatómico, haciéndose con ello visibles por métodos diagnósticos convencionales (FRACKOWIAK y cols., 1981; KUHL y cols., 1980). En este sentido la información obtenida vía PET puede mejorar el conocimiento y comprensión de los mecanismos bioquímicos subyacentes relacionados con la neuropatología humana.

Consigue una resolución espacial de 10 mm., siendo el límite teórico de la misma de alrededor de unos milímetros (KUHL y cols., 1982).

Su combinación con el EEG en cuero cabelludo ha obviado la necesidad de registros profundos en ciertos pacientes candidatos a cirugía por epilepsia refractaria a tratamiento médico (ENGEL y cols., 1982).

Puede ser de ayuda en la localización del foco cuando los registros de electroencefalografía convencional son inconsistentes y a su vez el EEG puede verificar el carácter epileptógeno de las áreas de hipometabolismo halladas con el PET (ENGEL y cols., 1982). Por otra parte se ha observado una gran correlación entre estas áreas de hipometabolismo y la presencia de anomalías de tipo anatomopatológico en la pieza quirúrgica, si bien es interesante el destacar que las primeras suelen ser mayores que la lesión en sí, identificada anatomopatológicamente (ENGEL y cols., 1982). Esto quizás pudiese deberse a que el foco produjese una depresión de la actividad de las neuronas circundantes.

1.1.7.11. Tomografía computada de emisión de fotones (SPECT).

Permite la medición del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) tras la inhalación de Xenox 133. Con esta nueva técnica se ha podido ver el aumento del mismo en el foco durante la crisis y la disminución en el periodo intercrítico (BONTE, 1983). Su ventaja sobre la PET es su menor coste.

1.1.7.12. Magnetoencefalografía (MEG).

Las descargas intercríticas registradas en el EEG producen campos magnéticos extracraneales, que pueden ser registrados por la magnetoencefalografía. Esta técnica puede conseguir la localización tridimensional de focos epilépticos durante el periodo intercrítico con mayor seguridad que el EEG, quizás porque los campos magnéticos no son distorsionados ni atenuados por el hueso de la calota craneal (BARTH,

1984). De esta forma, nuevas preguntas podrán plantearse sobre la estabilidad a largo plazo del foco, y la presencia o ausencia del mismo ante la existencia de grafoelementos benignos en un paciente clínicamente no epiléptico.

1.1.8. TRATAMIENTO.

1.1.8.1. *Historia.*

Ha cambiado de acuerdo con las concepciones dominantes en cada época sobre esta enfermedad y las causas de la misma.

Ya en las primeras civilizaciones, periodo Neolítico europeo (BROCA, 1874) e Incas en Perú (BELLO, 1925), las trepanaciones craneales eran practicadas con el supuesto fin de dejar escapar el espíritu causante de las crisis, existiendo evidencia de que hubo supervivencia en algunos casos.

Las contribuciones de la escuela hipocrática al tratamiento de las lesiones de la cabeza, originaron una amplia literatura que se refería a los aspectos quirúrgicos de las epilepsias postraumáticas, habiendo indicaciones para trepanar en el lado opuesto a las convulsiones.

La cirugía se eclipsa en la Edad Media, resurgiendo de nuevo en tiempos de CHAULIAC (1363) y Ambrosio PARE (1564). En esta época la mayoría de las trepanaciones fueron practicadas sobre abscesos y fracturas, y así BERENGARIO A CARPI (1518) opera un paciente con ataques epilépticos, con el resultado de la

evacuación de un absceso y DURETUS (1665) cura otro caso de epilepsia por fractura con hundimiento.

Desde el renacimiento se recoge la experiencia de numerosos cirujanos que treparon en casos de epilepsia sintomática (Percival POTT, 1775; Juan Luis PETIT, 1774; LARREY, 1829; Astley COOPER, 1836; WELLS, 1812; HEYMAN, 1831; BILLINGS, 1862), y aunque el progreso del tratamiento quirúrgico presentó sus altos y sus bajos, el problema de las crisis permaneció en realidad sin resolverse.

A pesar de todos los cuidados que se prodigaban, las intervenciones de la época preslisteriana estaban asociadas con una mortalidad de un 50%, debido fundamentalmente a problemas de tipo infeccioso. El proceder operatorio nunca pudo obtener resultados de interés hasta la aplicación de las medidas de asepsia y antisepsia y del desarrollo de las técnicas de localización del foco, a lo largo del último cuarto de siglo pasado.

En 1857 SIEVEKING recomienda el extracto de muérdago. La razón para utilizar tal remedio terapéutico fue que esta planta se adhiere a los árboles y no cae, y por lo tanto la ingesta de este preparado evitaría que el paciente cayese durante la crisis. En este mismo año LOCOCK (1857) presenta los buenos resultados por él obtenidos con la administración de bromuros a los epilépticos. Afirma que los había administrado como un afrodisíaco, pues creía que la crisis se encontraba relacionada con la excitación sexual. Aparentemente no penso en el efecto depresor de estos compuestos químicos sobre las neuronas del SNC.

La era moderna comienza con MACEWEN (1888), que publica 21 casos de epilepsia con absceso cerebral y KEEN en el mismo año 3 casos más, siendo uno de ellos la extirpación de una cicatriz cerebral.

HORSLEY (1886) efectuó craniotomías para tratar casos de epilepsia postraumática. Demostró con sus intervenciones que en la epilepsia focal era posible encontrar un área cerebral responsable de las crisis, y cuya excisión podía curar la enfermedad.

KRAUSE en 1912 presenta 54 intervenciones en pacientes afectados de epilepsia jacksoniana. En este mismo año HAUPTMANN introduce el fenobarbital como antiepiléptico, revolucionando el tratamiento de esta enfermedad.

FOERSTER y PENFIELD (1930) definen las bases estructurales del tratamiento quirúrgico de la epilepsia postraumática.

FOERSTER y ALTENBURGER (1935) resaltan la importancia de reproducir la crisis espontánea o su aura mediante la estimulación eléctrica introperatoria del córtex cerebral, más que confiar en los atlas y en las referencias anatómicas.

ROWE y WATTS (1936) publican 20 casos de extirpación de cicatrices corticodurales, con un 15% de curaciones y un 50% de mejorías.

En 1938 MERRIT y PUTNAM (1938a) presentan la Difenilhidantoina sódica o Dilantina como fármaco anticonvulsivo, siendo desde entonces uno de los fármacos antiepilépticos más utilizados.

La trimetadona, un compuesto analgésico, fue introducida como antiepiléptico por RICHARDS y EVERETT en 1944, empleándose para el Petit Mal, para el cual se muestra particularmente eficaz.

La destrucción de las vías de difusión de la descarga epiléptica fue introducida por SPIEGEL y WYCIS en 1958.

La estimulación del córtex cerebelar introducida por COOPER y cols., (1976) se propagó rápidamente, pero pronto cayó en descrédito.

En 1962 BONDUELLE y cols. y LORGÛE publicaron por separado la efectividad de la carbamacepina como agente antiepiléptico.

El ácido Valproivo fue sintetizado hace un siglo, y utilizado como disolvente orgánico. Tan solo en la década de los sesenta fueron descubiertas sus propiedades antiepilépticas, tal y como publicaron MEUNIER y cols. (1963).

Durante el siglo transcurrido desde que JACKSON (1873) desarrollara sus teorías, se han añadido conocimientos de índole fisiológica y química, que han sido incorporados al cuerpo de conocimientos acerca de las epilepsias y que han proporcionado las bases para la terapéutica de hoy en día.

1.1.8.3. Tratamiento farmacológico.

Es difícil y en algunos pacientes puede presentar problemas, pero debe de prescribirse tan pronto como se establezca el diagnóstico. En la mayoría de los casos suele ser suficiente con un solo fármaco, pero si la medicación es parcialmente efectiva en el control de la frecuencia y/o severidad de las crisis, pueden administrarse fármacos adicionales. Sin embargo la tendencia actual es a la monoterapia siempre que ésta sea factible, por cuanto la asociación de dos o más productos puede dar lugar a interacciones de tipo medicamentoso que resten eficacia, además del mayor peligro de efectos secundarios e indeseables.

La medicación debe de ser administrada según las dosis estándar calculadas de acuerdo con el peso y/o la superficie corporal del enfermo. La dosis podrá ir siendo incrementada lentamente hasta que se controle la sintomatología o se alcancen niveles tóxicos, en cuyo caso habrá que cambiar de fármaco o pensar en asociar otro. Las

crisis habrán de eliminarse, sin provocar obnubilación ni somnolencia, con el fin de evitar un descenso del redimiento intelectual, que dificultaría la escolarización de los pacientes jóvenes. En cualquier caso es de gran importancia el control de los niveles plasmáticos alcanzados por el agente terapéutico administrado, pues pueden haber problemas de absorción o sobredosis.

Básicamente se utilizan los siguientes fármacos:

- 1) **Barbitúricos**, como el fenobarbital.
- 2) **Hidantoínas**, eficaces en cualquier tipo de epilepsia, dando buenos resultados en los casos rebeldes asociadas a los barbitúricos.
- 3) **Primidona**, útil en las epilepsias psicomotoras.
- 4) **Tridiona y etosuximida**, se emplean en el Petit Mal.
- 5) **Fenurona**, utilizada en las crisis focales temporales.
- 6) **ACTH**, de utilidad en la hipsaritmia o tic de salam.

En caso de que se retire un fármaco, la reducción será gradual, en un periodo de una a dos semanas. El nuevo fármaco debe de ser prescrito a dosis completa, mientras que el inicial va siendo reducido poco a poco.

La medicación deberá de usarse hasta aproximadamente de dos a cuatro años después del último ataque. Entonces se iniciará un periodo de reducción gradual bajo control estricto.

Administrados por vía oral, los agentes anticonvulsivantes varían extraordinariamente en cuanto a su velocidad de absorción. La fenitoina y la carbamacepina se absorben lentamente en un periodo de 4 a 12 horas, en tanto que el valproato sódico y el fenobarbital lo hacen con mayor rapidez. Tanto la fenitoina como el

diacepam se absorben a ritmo muy lento por vía intramuscular por lo que por esta vía resultan ineficaces para el tratamiento de los episodios de status epilépticus.

En plasma la mayoría de ellos se fijan ávidamente a las proteínas. La fenitoína y el valproato experimentan una fijación del 90% y la carbamacepina, del 70-80%. Como quiera que solo la fracción libre se halla en equilibrio con el cerebro, parece lógico determinar los niveles salivales, por cuanto la saliva representa un ultrafiltrado del plasma que contiene exclusivamente las sustancias no fijadas.

Generalmente son eliminados del plasma por vía del metabolismo hepático. En el caso de la fenitoína, los mecanismos responsables tienden a saturarse con facilidad, creando una relación no lineal entre dosis y concentración sérica. Si bien los metabolitos de esta última parecen inactivos, los de la primidona y la carbamacepina poseen propiedades antiepilépticas y contribuyen al efecto farmacológico. La velocidad de eliminación de estos fármacos determina su vida media en el plasma, siendo importante para establecer los intervalos de dosificación de cada agente en concreto. La fenitoína y el fenobarbital poseen una vida media prolongada (48 y 100 a 150 horas, respectivamente), de modo que pueden ser administrados una vez al día. Para el valproato y la carbamacepina oscila entre 8 y 24 horas. En teoría, por lo tanto, estos agentes deberían administrarse como mínimo tres veces al día, con objeto de evitar fluctuaciones importantes de sus niveles sanguíneos. La vida media es asimismo importante para determinar el tiempo necesario para que se alcancen nuevos niveles de estabilización después de una modificación de la posología. La prolongada vida media que presentan el fenobarbital y la fenitoína significa que puede transcurrir hasta una semana antes de que se alcancen los mismos.

1.1.8.3. Tratamiento quirúrgico.

En enfermos con epilepsia ha de hacerse un gran esfuerzo diagnóstico con vistas a identificar aquellos en los cuales la causa es una lesión estructural localizada, como una atrofia focal, una cicatriz o una lesión ocupante de espacio. En estos casos, obviamente, el acercamiento terapéutico es el dictado por la patología de base. En otros, sin embargo, se debe de reconocer que la causa de las crisis y la extensión del foco varían ampliamente y representan un amplio espectro. En algunos pacientes el mismo puede estar exquisitamente localizado, en otros el córtex epileptógeno puede ser extenso, difuso, bilateral o multifocal. Muchos enfermos con lesiones extensas no son, probablemente, susceptibles de tratamiento quirúrgico, pero aquellos con focos pequeños y localizados son candidatos excelentes a la resección quirúrgica. Desgraciadamente la mayoría caen entre estos dos extremos.

El número de pacientes epilépticos cuyos ataques no se pueden controlar mediante las formas habituales de tratamiento farmacológico es relativamente grande. Muchos de ellos podrían beneficiarse de un mejor tratamiento médico, incluyendo las técnicas clínicofarmacológicas más avanzadas, pero la mayoría no se verá completamente libre de crisis (PORTER y cols., 1977). Por ello merecen ser considerados para la alternativa quirúrgica.

La infrautilización del tratamiento quirúrgico de la epilepsia depende probablemente de la aceptación de que el tratamiento médico es más eficaz de lo que realmente es, de la necesidad de costosos equipos especializados para estudiar a los pacientes y realizar los procedimientos quirúrgicos adecuados, y de la deficiente formación del médico de asistencia primaria sobre el valor del mismo (WARD, 1983).

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son:

a) **Control de las crisis.** El objetivo fundamental es la eliminación o cuanto menos el control de las mismas.

b) **Mejora del funcionalismo y del comportamiento.** El tratamiento quirúrgico puede mejorar alteraciones neurológicas sutiles relacionadas con eventos interictales. El foco epiléptico no permanece quiescente en los periodos intercríticos, sino que emite de forma continua señales anómalas. En algunos circuitos la presencia de estas descargas interictales puede alterar su función normal. De hecho estos enfermos pueden estar afectos de alteraciones mentales y del comportamiento graves, del tipo de psicosis epilépticas o de psicosis marginales (JAKOVLJEVIC, 1985).

c) **Prevención de la génesis de focos secundarios.**

Los criterios básicos para seleccionar a un posible candidato a una **intervención** con vistas a controlar su epilepsia son (GREEN, 1951; McNAUGHTON y RASMUSSEN, 1975; ROSSI, 1980; LOPEZ-GOMEZ y cols., 1981):

a) **Crisis refractarias a tratamiento medicamentoso** correctamente administrado. Debe de haber sido demostrado que el tratamiento médico intensivo con agentes antiepilépticos, verificado mediante un adecuado control de dichos fármacos en plasma sanguíneo, es ineficaz para controlar las crisis, hasta el punto de no permitir el desarrollo de una vida normal. El periodo de espera será de cinco años antes de proceder a la intervención.

b) **Identificación tridimensional perfecta del foco epiléptico,** siendo confirmados los datos a partir de diferentes procederes diagnósticos (WARD, 1983).

c) **Ubicación en una zona dispensable y quirúrgicamente abordable,** de tal modo que pueda ser extirpada sin que queden déficits neurológicos residuales irreversibles o incompatibles con el desarrollo de una vida normal.

d) **Estado general del paciente** tal que pueda soportar el trauma quirúrgico.

e) **Cerebro maduro**, dado que con el paso de los años y la maduración del SNC suele mejorar la sintomatología que se inició en épocas precoces de la vida. En cualquier caso no se recomienda intervenir antes de los 10 años de edad, excepto casos excepcionales.

No se van a abordar las diferentes técnicas quirúrgicas, lo cual requeriría todo un volumen, sino tan solo se esbozarán, a grandes rasgos, las distintas vías de actuación (ROSSI, 1980) (Figura 1).

En primer lugar, la exéresis de la patología primaria responsable del síndrome epiléptico, y de la zona cerebral a partir de la cual se origina la descarga epiléptica, y que, en su conjunto forman el denominado "complejo lesional-funcional epileptógeno" (terapéutica ablativa). En ciertos casos, el componente lesional del complejo puede pasar inadvertido, por lo que la resección quirúrgica debe actuar sólo sobre el componente funcional o zona epileptógena.

En segundo lugar, la interrupción de las vías de propagación de las descargas epilépticas desde su lugar de origen o foco epiléptico (terapéutica disruptiva).

En tercer lugar, el incremento del umbral epileptógeno mediante lesiones cerebrales o estimulación eléctrica cerebelosa.

Cada una de estas vías de actuación exige requisitos diferentes. El primero precisa de una epilepsia parcial; un complejo epileptogénico lesional funcional único, de localización precisa y conocida, y cuya exéresis esté exenta de complicaciones. Para el segundo, es indispensable el conocer las vías de propagación de la descarga epiléptica y que su lesión esté exenta así mismo de efectos secundarios. El tercero no necesita, en términos generales, de ningún tipo de requisito especial, pudiendo aplicarse

en casi todos los casos. De todos ellos, el primer método es el ideal, por cuanto que de su consecución puede seguirse la completa remisión de la sintomatología epiléptica.

1.2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA.

Pasaremos a continuación al estudio somero de los distintos modelos experimentales de epilepsia. No se pretende hacer una revisión exhaustiva, lo que requeriría todo un volumen, sino antes bien, dar una visión de conjunto.

1.2.1. MODELO IDEAL DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL.

Según WADA (1976) el modelo ideal de epilepsia experimental debería cumplir las siguientes condiciones:

1) Control experimental preciso sobre la anatomía, en términos de área así como de tamaño de la lesión epileptógena, que debe de ser creada sin introducir patología destructiva.

2) Control experimental preciso sobre la cronología del desarrollo de las crisis.

3) Rapida precipitación de las crisis por un evento discreto e identificable experimentalmente.

4) Desarrollo eventual de un estado de crisis recurrentes espontáneas, simulando los patrones electroclínicos previamente establecidos o incluso un status epiléptico, si el animal no es sometido a tratamiento.

5) Evidencia en el modelo de persistencia, progresión (como se demuestra en la condición precedente) o remisión de la patofisiología subyacente, como en el caso de ciertas epilepsias humanas, sin que se les administre tratamiento alguno.

Hasta la fecha se carece de tal modelo ideal de epilepsia, a pesar de que han sido muchos los desarrollados con el paso de los años y, de hecho, una recopilación de las técnicas que sirven para provocar una amplia gama de los mismos ha sido publicada por PURPURA, PENRY, TOWER y WOODBURY (1972). Estos cumplen algunas de las condiciones pero no todas. A continuación pasaremos a hacer una revisión somera de los distintos modelos, para analizar posteriormente los agentes epileptógenos de mayor relevancia.

1.2.2. MODELOS DE EPILEPSIA.

Dado lo complejo de las epilepsias en el humano y la imposibilidad por razones obvias, de experimentar con personas, los investigadores han desarrollado multitud de modelos experimentales de esta enfermedad. En ellos unas veces se ha intentado estudiar el fenómeno en su globalidad, pero la mayoría de las veces se ha tratado de simplificar los planteamientos con el fin de reducir el número de variables a intervenir y con ello facilitar la elaboración e interpretación de los datos obtenidos

Básicamente todos se basan en provocar mediante un agente, que calificaremos de epileptógeno, una lesión. Esta tendrá mayores o menores

semejanzas con las observadas en las epilepsias humanas y **cuyas características básicas son** (WESTRUM y cols., 1964):

1) Muerte neuronal, con despoblación parcial de células nerviosas.

2) Gliosis, con o sin edema glial asociado.

3) Edema de las dendritas, con pérdida de arborización y de espinas sinápticas.

4) Infiltración por elementos celulares de tipo inflamatorio.

Cada modelo provocará algunas de estas lesiones, y ocasionalmente, todas ellas.

Según el substrato con el que se opera, podrán ser con el animal completo, en rodajas aisladas de córtex cerebral o en cultivos de tejidos.

Según su duración podrán ser agudos, semicrónicos o crónicos.

En función de la extensión de la lesión podrán ser focales o generalizados.

Por el tipo de respuesta clínica serán de tipo Grand Mal o de tipo Petit Mal.

Básicamente los modelos de epilepsia corrientemente empleados pueden ser clasificados en:

1) Modelos con metales epileptógenos.

2) Modelos con antagonistas metabólicos.

- 3) Estimulación eléctrica aguda.**
- 4) Estimulación eléctrica crónica.**
- 5) Modelos bioquímicos: microiontoforesis.**
- 6) Modelos en cultivos de tejidos.**
- 7) Modelos para estudios farmacológicos.**
- 8) Modelos morfológicos.**
- 9) Modelos ontogenéticos.**
- 10) Modelos naturales.**

Los modelos con metales epileptógenos se basan en la aplicación en el córtex cerebral de ciertos metales. Es uno de los métodos más utilizados para conseguir una epilepsia focal. Existen multitud de ellos, algunos de los cuales serán revisados en el próximo capítulo dedicado a los agentes epileptógenos. Todos ellos desencadenan una lesión de tipo histológico, por lo que son modelos semicrónicos o crónicos.

Los modelos con antagonistas metabólicos se basan en el empleo de ciertos fármacos que actúan como antagonistas de algunos neurotransmisores o como agentes lesivos de la membrana celular. No suelen provocar lesión sino tan solo alteraciones funcionales, por lo que se trata de modelos de tipo agudo.

La estimulación eléctrica aguda y la crónica han servido para estudiar el funcionalismo del foco epiléptico completamente libre de lesiones de tipo histológico.

Los modelos bioquímicos han sido de gran utilidad para investigar la dinámica de los neurotransmisores y la posible lesión selectiva de ciertos tipos de

neuronas inhibitoras en el seno del foco epiléptico. Para ello se ha utilizado la microiontoforesis de ciertos agentes epileptógenos, fundamentalmente metales.

Los modelos en cultivos de tejidos se han efectuado con células nerviosas aisladas, permitiendo el estudio de la neurona epiléptica y sus alteraciones al nivel de la membrana celular.

Los modelos para estudios farmacológicos han sido desarrollados con el fin de testar posibles nuevos fármacos antiepilépticos. Para ello se provoca un foco experimental con un metal epileptógeno y se comprueba el umbral cardiazólico antes y después de administrar el fármaco en estudio.

Los modelos morfológicos son aquellos que intentan reproducir las lesiones que se observan en el tejido epiléptico humano. Actualmente se usan poco, dado que los otros métodos son más sencillos y provocan lesiones hasta cierto punto equiparables con las de la epilepsia humana.

Los modelos ontogénicos parten de que la mayoría de las epilepsias humanas se presentan antes de la edad adulta. Por ello se ha intentado el estudio de la fenomenología epiléptica en las distintas fases de maduración del SNC.

Existen un buen número de modelos naturales de epilepsia, incluyendo el del ratón bamboleante (tottering mice) (NOEBELS y SIDMAN, 1979), otras razas de ratones (SUZUKI, 1976), epilepsia audiogénica en ratones y ratas (COLLINS, 1972), el gallo epiléptico fotosensible (CRAWFORD, 1970), perros con crisis generalizadas (EDMONDS y cols., 1979) y monos con epilepsia fotosensible tales como el Papio papio (KILLAM y cols. 1966) o el Papio cinocephalus (CORCORAN y cols., 1981). La disponibilidad de tales modelos naturales de epilepsia determinada genéticamente es altamente relevante para la determinación del papel de los genes en ciertos tipos de mal comicial en el humano. Sin embargo, el estudio de estos modelos plantea ciertos

problemas, dado que los animales de una misma especie pueden mostrar patrones electroclínicos distintos, lo cual dificulta la metódica experimental al no existir uniformidad de todos los casos en estudio (LÖSCHER, 1985).

1.2.3. AGENTES EPILEPTOGENOS.

Muchos son los existentes epileptógenos y sería vano querer detenerse en todos ellos por cuanto escapa a las pretensiones de este trabajo.

A continuación serán sometidos a estudio aquellos de mayor relevancia para nosotros, por cuanto han sido o hubiesen podido ser utilizados en el presente estudio.

1.2.3.1. Cobalto.

En 1960 KOPELOFF publicó que la implantación de cobalto metálico puro a nivel del córtex cerebral del ratón era capaz de desencadenar un cuadro de epilepsia crónica. DOW y cols. (1962) lo aplicaron extensivamente en la rata, para posteriormente ser utilizado en el gato (HENJYOJI y DOW, 1965).

Sus efectos epileptógenos son particularmente acusados en la rata, animal que es más resistente a la alumina (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983).

Su rapidez de acción es llamativa. Hay un inicio muy precoz de las descargas epileptiformes homo y heterolaterales (MUTANI, 1967a). Se ha visto que en el gato el foco primario se presenta de 6 a 8 horas tras colocar este agente a nivel cortical, y que el foco secundario muestra actividad eléctrica independiente en menos de 24 horas

(MAYERSDORF, 1971). No obstante, cuando se destruye el foco primario, el secundario desaparece espontáneamente, a no ser que el proceso se encuentre ya muy cronificado (MUTANI, 1967b). Las convulsiones se presentan pronto: entre 24 horas y 2 semanas, siendo su desaparición también precoz: entre 4 días y 4 semanas. La generalización secundaria de las crisis es rara en la rata, y algo más frecuente en el gato (25%).

Todas las formas del metal, ya sea en polvo, en gelatina o en forma sólida, son capaces de desencadenar fenómenos epilépticos (HARTMAN y cols., 1974).

Muchos de los estudios publicados empleando este agente tratan de los eventos electrofisiológicos inducidos por esta técnica. Es más limitado el número de datos referentes a las crisis clínicas y a su historia natural. En la rata (DOW y cols. 1962) se presentan crisis de movimientos clónicos del hemicuerpo contralateral a la segunda semana de la implantación. Tan solo persisten 1 ó 2 días, y las crisis generalizadas no hacen su aparición más que en unos pocos animales. Las espigas en el EEG se presentan entre los 10 y 20 días, pero su intensidad decrece en un plazo de 4 a 6 semanas, con la subsecuente desaparición gradual de la actividad electroencefalográfica de tipo epiléptico. DAWSON y HOLMES (1966), empleando cantidades relativamente grandes de cobalto en el córtex de la rata, encuentran que las crisis de tipo Jacksoniano empiezan a presentarse a las 24 horas y siguen aumentando de frecuencia hasta el decimo día, para decaer posteriormente. En el gato, HENJOYJI y DOW (1965) comunicaron que las crisis se presentan espontáneamente o pueden ser provocadas en un plazo de 30 horas tras la intervención, siendo focales y de tipo clónico.

Desde el punto de vista bioquímico, el cobalto, al igual que el manganeso y el cadmio, bloquean los canales de calcio de la neurona (HAGIWARA y TAKASHI, 1967), sabiéndose que la alteración de dichos canales se encuentra asociada con actividad epileptógena (FERNANDEZ MOLINA, 1985). El mecanismo de

epileptogénesis de estos metales no es de tipo sináptico, sino por la aparición de potenciales de calcio a nivel de las dendritas, donde predominan sobre los de sodio. A nivel del soma es al contrario. Se ha observado que existe un edema masivo de las dendritas y de los astrocitos, con mínimos cambios en otros elementos de la neurona, y por ello se sugiere que estos constituyen el punto de movimientos anómalos del componente hídrico, iniciados por una regulación anómala de la homeostasis iónica (BUTLER, 1976). La vulnerabilidad selectiva de las dendritas a los cambios citopatológicos inducidos por el cobalto es resaltado por el hecho de que los áxones se encuentran casi totalmente respetados (BUTLER 1976). Provoca, además, un aumento de espacio intercelular, con proliferación glial y pérdida de las espinas sinápticas (NAKAMURA y cols., 1981).

Parece probable que el paso de este metal al interior de las neuronas no sea un simple proceso de difusión, sino que se encuentre relacionado, en cierta manera, con el estado de actividad de la membrana celular (DEWAR y cols., 1972).

Aunque se trata de un proceso fundamentalmente destructivo, parece ir acompañado de ciertos fenómenos excitatorios (DOW y cols. 1972).

Cuando es colocado a nivel del córtex, el lugar de inicio de la descarga epiléptica inducida se encuentra ubicado en los agregados neuronales de las capas más altas del mismo (WILLMORE y cols. 1975). La lesión debe de alcanzar cierta profundidad para provocar la aparición de la espiga (spike) en el EEG (DOW y cols., 1962). Por otra parte se ha sugerido que el lugar responsable de las descargas reside en la periferia del área lesionada (HENJOYJI y DOW, 1965) y que el retirar el cobalto no ejercería ninguna actividad sobre estas neuronas mínimamente lesionadas (HARTMAN y cols., 1974). Parece pues tratarse de un modelo crónico y su larga duración solo sería reversible si este agente fuese retirado antes del décimo al duodécimo día de su implantación (HOCHERMAN y REICHENTHAL, 1963).

Su epileptogenicidad no se encuentra relacionada con la baja solubilidad de este metal, pues en su forma sólida es casi tan activo como en polvo. Un efecto puramente mecánico y una acción a través de una cicatriz epileptógena han sido discutidos y excluidos (HENJOYJI y DOW, 1965; CESA BIANCHI, 1967; MUTANI, 1967a). La ruptura de la barrera hematoencefálica puede fácilmente descartarse, pues muchos implantes metálicos del mismo tamaño, forma y localización no consiguieron reducir los niveles de actividad convulsiva. Un efecto de necrosis, gliosis y fibrosis puede también eliminarse, pues hay otros compuestos metálicos que producen una respuesta histológica similar, sin poseer actividad epileptógena (PAYAN, 1967).

Tras su aplicación a nivel cortical, pocos cambios fueron observados en términos de comportamiento, aspecto o peso de los animales. En las primeras 30 horas del postoperatorio las crisis se presentaron espontáneamente o pudieron ser provocadas en el 80% de los gatos (HENJOYJI y DOW, 1965).

La fotoestimulación en los periodos intercríticos desencadena alteraciones epileptiformes del trazado, sobre todo a frecuencias de 6 a 8 ciclos por segundo, pudiendo desencadenar crisis de tipo tonico-clónico (MUTANI, 1967b). Aplicado en forma de polvo sobre el córtex cerebral provoca, durante los primeros días, un patrón de necrosis coagulativa, sin reacción aparente alrededor del foco (DOW y cols. 1962; HENJOYJI y DOW, 1965; ENGEL, 1968). Esta destrucción celular es progresiva y afecta a todos los elementos celulares. Una infiltración por células pequeñas y un aumento de la vascularización son evidentes tan solo tras 11 días. Al final de la segunda semana, el córtex exhibe una reacción inflamatoria alrededor de la lesión, pudiendo presentarse espigas aisladas e incluso crisis clínicas cuando ésta todavía está prácticamente ausente. Parece que, en estas condiciones experimentales, la actividad epiléptica no puede ser relacionada, al menos al principio, con la formación de cicatriz o de gliosis reactiva. Según DOW y cols. (1962), tal actividad depende probablemente de su acción química sobre las neuronas del córtex cerebral.

También fue observada la precipitación de calcio alrededor de las lesiones (PAYAN, 1971). La calcificación es, probablemente, un efecto secundario del proceso inflamatorio o de los cambios químicos desencadenados en los tejidos que circundan al lugar de aplicación del cobalto. La intensidad de la calcificación y la incidencia de la fenomenología epiléptica no se encuentran directamente relacionadas (PAYAN y CONRAD, 1973).

Aunque es capaz de desencadenar una encefalitis moderada, este efecto no se encuentra relacionado con el mecanismo de su epileptogénesis. Un fenómeno de tipo alérgico también ha sido descartado (PAYAN, 1971).

Muy sorprendente es la cortedad del intervalo para el inicio de la actividad epileptogéna derivada del foco secundario contralateral (MUTANI, 1967a).

Es altamente efectivo en desencadenar un estado de epilepsia crónica pues HOCHERMAN y REICHENTHAL (1963) observaron en gatos que, tras un periodo de seguimiento de más de tres meses, no mostraron ninguna reducción importante en su respuesta al pentamethylenetetrazol, a pesar de que fue retirado a los 12 días de su implantación.

De acuerdo con los datos de que se dispone puede ser considerado como un buen agente para un logro rápido de un estado epiléptico crónico (MUTANI, 1967 a y b; HARTMAN y cols., 1974). Todas las formas del metal, sea polvo, gelatina o hilo metálico, pueden desencadenarlo (HARTMAN y cols., 1974). Este agente asocia su rapidez (los primeros cambios en el EEG se producen casi inmediatamente y las crisis en breve plazo) con su larga duración (semicrónica o crónica según los animales). Aporta un modelo de epilepsia crónica focal y no deja déficits neurológicos residuales (GRIMM y cols., 1970).

Colocado a nivel epidural fue tan efectivo como a nivel subdural o intracerebral en la producción de la epilepsia experimental. Incluso y colocado a nivel extracraneal mostró su carácter epileptógeno, aunque con menor efectividad que en las otras ubicaciones. A nivel extracraneal o extradural provocó menos necrosis y menos abscesos que a nivel subdural o intracerebral. Cerca de la mitad de los cerebros de los primeros grupos no mostraron más que adhesiones meníngeas, depresión localizada del córtex subyacente, necrosis mínima y tejido de granulación. Por lo tanto, la epilepsia experimental por cobalto puede conseguirse sin una severa necrosis concomitante (PAYAN y cols., 1965).

1.2.3.2. Gel de alúmina.

En 1942, KOPELOFF y cols. publicaron que la aplicación de crema de alumina en el córtex sensorimotor del mono provoca la aparición de un foco epiléptico con la presentación de crisis crónicas recurrentes de inicio focal. Por primera vez se disponía de un modelo que presentaba crisis espontáneas, durante un lapso de tiempo de meses o años. En tales monos, las crisis epilépticas se presentaban tras un periodo de latencia variable de 35 a 60 días.

Parece ser una condición esencial el que entre en contacto con un volumen de neuronas suficiente. Puede ser emplazado en el espacio subaracnoideo o bien inyectado intracorticalmente. No existe evidencia de que las crisis puedan ser provocadas si se coloca de forma que quede restringido a la sustancia blanca (KOPELOFF y cols., 1950).

Cuando se registra a nivel de la superficie pial del cerebro, se aprecia que las descargas de espigas interictales se localizan en el borde del area donde fue colocada la alumina (GASTAUT y cols., 1952).

Histológicamente los lugares donde fue inyectada contienen depósitos de este material rodeados por gliosis astrocitaria y zonas acelulares (STERCOVA, 1966). En las áreas adyacentes hay una disminución de los elementos neuronales y un aumento de las formas gliales (WARD y cols., 1948). Las neuronas que quedan presentan alteraciones morfológicas distintivas, consistentes en pérdida parcial de la arborización de las dendritas y de las espinas sinápticas (WESTRUM y cols., 1964). Estos cambios parecen ser peculiares del foco epiléptico y no de otras zonas de cicatriz cortical (VISSER, 1962).

La aparición de las crisis es debida, probablemente, a las lesiones de tipo anatómico, y a la peculiar rapidez de desarrollo de la cicatriz bajo la influencia de un cuerpo extraño (GASTAUT y cols., 1959; MUTANI, 1967a). Su presentación parece ser rara en especies por debajo de los primates en las cuales tan solo desencadena anomalías electroencefalográficas. La exeresis de la lesión en el estado preconvulsivo no modifica básicamente el EEG y los patrones clínicos (VELASCO y cols., 1985).

El mayor interés de este modelo se centra en la posibilidad de obtener crisis espontáneas y repetidas durante un periodo de tiempo bastante largo (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983). Es considerada por algunos autores como el mejor modelo de epilepsia focal (WARD, 1972). Sin embargo, el modelo de gel de alumina tiene el inconveniente de ser impredecible o incluso inefectivo en especies que no sean primates subhumanos y que hay una latencia significativa antes de la presentación de las crisis focales, así como destrucción tisular marcada. Además, su aplicación desencadena la aparición de un granuloma, que no posee correlación histopatológica en la epilepsia humana (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983).

1.2.3.3. Acido túngstico.

Fue descrito como agente epileptógeno por primera vez por BLUM y LIBAN (1960).

Los primeros cambios electroencefalográficos se presentan a los 18 a 20 minutos tras la aplicación. Sin embargo, no existen alteraciones de comportamiento atribuibles a la lesión desencadenada hasta pasadas de 2 a 3 horas. Entonces empiezan a presentarse, y por un periodo de aproximadamente una hora, manifestaciones motoras y sensitivas (según el lugar de la implantación del agente). Con dosis mayores estas crisis pueden mantenerse hasta 12 horas, pero si la dosis es muy grande el animal fallece a causa de un status epilepticus. Una vez transcurridas las crisis no suele quedar déficit neurológico detectable (BLACK y cols. 1967).

Histológicamente, en un plazo de 3 a 6 horas, se observa un área de necrosis central, rodeada por una zona de neuronas anormales y picnóticas. Transcurridas de 36 a 48 horas se aprecia una cavidad bien encapsulada en el lugar donde fue aplicado este agente epileptógeno, rodeada por una zona de células inflamatorias, fibrina y respuesta glial (MORI, 1968).

Como conclusión diremos que el ácido túngstico, aplicado en el SNC provoca un proceso epiléptico intenso con hiperactividad electrofisiológica dramática. El relativo corto periodo de tiempo necesario para ejercer su acción epileptógena es una ventaja obvia en experimentos de naturaleza aguda (MORI, 1968).

1.2.3.4. Hierro.

La inyección de 5 ó 10 microlitros de cloruro ferroso o férrico en el córtex sensorimotor de la rata o del gato resulta en descargas paroxísticas focales en el EEG, así como crisis epilépticas, en el plazo de 24 horas (REID y cols., 1979). Las crisis se convierten en frecuentes y floridas antes de 10 días, persistiendo las convulsiones y las alteraciones en el EEG durante más de 12 semanas.

Cortes histológicos a través del foco muestran una cavidad pequeña en el interior del manto cortical, contigua al tracto de la aguja, y llena de macrófagos cargados con hierro. También se observa una proliferación glial a su alrededor (REID y cols., 1979).

Aunque resulta biológicamente activo, el mecanismo exacto por el cual las sales de hierro desencadenan epilepsia permanece desconocido.

La existencia de crisis epileptiformes focales y recurrentes desencadenadas por la inyección en el córtex cerebral de sales de hierro sugiere que el desarrollo de las crisis epilépticas postraumáticas pueda estar relacionado con las alteraciones neurohistoquímicas inducidas por el hierro contenido en la sangre extravasada (WILLMORE y cols., 1978).

1.2.3.5. Otros metales.

La actividad epileptógena de metales puros implantados en el córtex motor del mono fue investigada por CHUSID y KOPELOFF (1962). Observaron crisis

epilépticas espontáneas, que ocurrían durante 1 a 6 meses, tras la implantación intracortical de antimonio y níquel en estado puro, al desencadenar una lesión necrótica severa. Sin embargo el antimonio es un metal demasiado tóxico y la gran mayoría de los animales utilizados acabaron por morir en el plazo de unos días a una semana. Focos electroencefalográficos subclínicos fueron inducidos mediante la implantación de aluminio, bismuto, cadmio, hierro, mercurio, molibdeno, tántalo, titanio, latón, tungsteno, vanadio y circonio. En estas circunstancias, se podían desencadenar crisis mediante la administración de pentylenetetrazol o picrotoxina por períodos de 6 a 18 meses tras la implantación. No se consiguió desencadenar crisis espontáneas ni provocarlas con agentes convulsivantes tras la implantación de berilio, cromo, cobre, oro, plomo, magnesio, manganeso, silicio o plata.

PEI (1983) publica un modelo de epilepsia crónica experimental mediante la inyección intracerebral de sulfato de zinc en el conejo. Lo describe como un buen modelo para testar fármacos antiepilépticos. La frecuencia de las crisis es mayor que con otros agentes epileptógenos, de tal forma que los animales que no son sometidos a medicación anticonvulsivante fallecen en status epilepticus.

Histológicamente con la mayoría de los metales, se observó una cicatriz meningo-cerebral en la zona de implantación. Una cápsula fibrosa, de espesor variable, rodeaba al metal y quedaba firmemente adherida a las meninges. Con níquel, cobre, mercurio, antimonio y cadmio se apreció un área necrótica central con licuefacción alrededor del fragmento metálico. Microscópicamente, este área central se encuentra rodeada por una reacción intensa a cuerpo extraño con macrófagos, células pequeñas y polinucleares, y que se extiende a áreas cerebrales vecinas.

El níquel, el antimonio, el talio y el cadmio son los más tóxicos de todos los metales testados (CHUSID y KOPELOFF, 1967).

1.2.3.6. Aplicación local de frío.

OPENCHOWSKI (1883) publicó por primera vez el foco epiléptico desencadenado al enfriar una pequeña área de córtex cerebral en conejos y ratones.

SCHNEIDER y EPSTEIN (1931) y NIMS y cols. (1941) emplearon hielo seco o cloruro de etilo en spray para crear la lesión criogénica, mientras que SPERANSKY (1943) utilizaba anhídrido carbónico líquido. Aunque se han empleado muchas técnicas para conseguir el enfriamiento del córtex cerebral, las mejores son por medio de cloruro de etilo o de un vástago metálico enfriado con hielo.

SPERANSKY (1943) describió en perros crisis generalizadas empezando de 1 a 5 horas tras provocar la lesión. Otras publicaciones han confirmado el inicio precoz de las convulsiones (KEITH y BICKFORD, 1954; MORRELL y FLORENZ, 1958), observándose crisis tanto focales como generalizadas.

PURPURA y cols. (1958) encontraron que las descargas epileptiformes siempre se originaban en el seno del área de córtex en la cual se había producido la alteración de la barrera hematoencefálica, tal y como se ponía de manifiesto con la tinción supravital con azul de Evans.

Las anormalidades EEG máximas se presentan dentro de las primeras 8 a 12 horas. El curso subsecuente del foco es impredecible, pero conforme envejece la lesión el EEG tiende a la normalidad, si bien las descargas focales pueden ser activadas durante meses con pentylenetetrazol o bemegríde.

Desde el punto de vista de la histopatología, se ve que, inicialmente, la lesión es hiperhémica y edematosa. Los colorantes supravitales tales como el azul de Evans y el azul de tripan, inyectados por vía intravenosa o subcutánea, penetran en el

córtex edematizado (PURPURA y cols., 1958; TORACK y cols., 1959), poniendo de relieve una alteración de la barrera hematoencefálica. Cuando el córtex ha sido sometido a enfriamiento más intenso, se observa necrosis hemorrágica (ROSOMOFF y cols., 1965). Conforme la lesión ha evolucionado se aprecia pérdida neuronal y proliferación glial hasta convertirse finalmente en una cicatriz glial (TORACK y cols., 1959).

La microscopía electrónica demuestra que el edema, que se presenta dentro de las primeras 24 a 48 horas en el córtex, es intracelular, en contraste con el aumento de espacio extracelular presente en la sustancia blanca (TORACK y cols. 1959; LEE y BAKAY, 1966). Dentro del córtex se han visto grandes células y prolongaciones astrocíticas edematosas junto a elementos neuronales aparentemente no afectados. El marcado edema de los astrocitos es el responsable, casi en su totalidad, del aumento del volumen cortical.

Parece probable que el mayor deterioro resultante del enfriamiento del córtex se produce a nivel de las membranas celulares, y resulta en alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico de las células. El aumento precoz en la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+ \text{K}^+$, también apunta a cambios de membrana, quizá implicando que la bomba sodio-potasio se encuentra, en cierta manera, desacoplada de la lisis enzimática del ATP (PURPURA y cols., 1958) .

Las características del foco epiléptico desencadenado por el frío pueden ser comparadas con las de otros modelos de epilepsia. Algunas de ellas son compartidas con el modelo por gel de alumina (KOPELOFF y cols., 1954; CHOW y OBRIST, 1954) o con el desencadenado por el polvo de cobalto (DOW y cols., 1962), e incluyen la acentuación de la actividad paroxística durante la somnolencia, la activación por medio de analépticos y la aparición de focos secundarios en el córtex contralateral a la lesión. Sin embargo, la presentación de descargas epilépticas en el plazo de 8 a 12 horas tras la aplicación del frío contrasta con los días o incluso semanas necesarios tras la aplicación de

los citados agentes epileptógenos (alumina y cobalto). No obstante esta técnica no desencadena crisis epilépticas crónicas y recurrentes, aunque ha permitido el estudio de la neurona epiléptica durante la fase aguda.

El foco cortical por frío ha sido ampliamente utilizado para el estudio de los efectos de la medicación anticonvulsiva, tanto en la electrofisiología como en la química del córtex epileptógeno. Se emplea poco actualmente en razón de la extinción rápida de las manifestaciones epilépticas, que en ocasiones no va más allá de unas pocas horas (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983).

Como conclusión diremos que el enfriamiento del córtex cerebral es un medio efectivo para desencadenar un modelo animal de actividad convulsiva focal de tipo agudo. Este modelo puede ser interesante para estudiar el papel de la glía y del transporte de agua y electrolitos en la epileptogénesis (PURPURA y cols., 1958).

1.2.3.7. *Penicilina.*

WALKER y JOHNSON (1945) demostraron la aparición de crisis epilépticas en el hombre y en el mono mediante la aplicación de penicilina en el córtex cerebral.

El producto a aplicar debe de ser disuelto en suero fisiológico, que ha sido modificado de tal modo que la solución permanece isotónica. El ph también debe de ser ajustado con tampones adecuados. Estas precauciones son importantes si se desea que los resultados sean comparables. A mayor concentración del agente epileptógeno esa distorsión en el contenido iónico de la solución aplicada puede ser muy substancial (PRINCE, 1972).

Su aplicación local en el córtex del gato provoca la aparición de espigas, que rápidamente evolucionan a descargas de alto voltaje. Cada descarga se sigue de una postdescarga de mayor o menor duración sin acompañarse al principio de una manifestación motora periférica, que puede aparecer cuando la dosis de penicilina es mayor o su periodo de aplicación más largo (DICTER y SPENCER, 1969). Sin embargo el fenómeno de espigas postdescarga no parece ser una propiedad exclusiva de este fármaco, sino que también puede observarse tras la aplicación local de otros antibióticos, curare, y gel de alumina en el córtex del mono (REICHENTHAL y HOCHERMAN, 1977).

Provoca un aumento de la resistencia de la membrana y de la amplitud de los potenciales sinápticos excitatorios en comparación con los del animal normal (PRINCE, 1972).

Todas las áreas corticales responden en algunos minutos con la presentación de un foco, con o sin crisis clínicas (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983).

1.2.3.8. *Estricnina.*

Fue propuesto por primera vez por BAGLIONI en 1900. Consiste en colocar sobre la superficie del córtex cerebral (tras retirar la piamadre) pequeños discos de papel de filtro embebidos con estricnina al 1%. Al cabo de unos segundos aparecen sacudidas bruscas, primero en la pata anterior contralateral, que más tarde se propagan a otras partes del organismo.

Aplicada en el córtex aumenta su excitabilidad, desencadenando (KREINDLER, 1965):

a) Disminución de la resistencia sináptica a impulsos procedentes de otras zonas del SNC.

b) Aumento del número de células que se descargan al unísono (hipersincronía).

c) Descargas espontáneas repetidas.

d) Amplitud alta, en muchas ocasiones máxima, de descarga de la neurona respectiva, que no resulta en agotamiento postcrítico, pues tras cada espiga existe un periodo de recuperación. Sin embargo cuando la descarga se hace progresivamente más frecuente, hasta que una descarga tetánica ocurre, el periodo de agotamiento se sigue de un tiempo de descanso hasta la reaparición de las espigas esporádicas (AJMONE-MARSAN, 1969).

Es un modelo interesante para estudiar los mecanismos de facilitación e inhibición de las descargas paroxísticas aisladas y su transformación en crisis focal que evoluciona posteriormente a la generalización. Sin embargo, estas crisis siguen un patrón muy peculiar y se presentan ciertas reservas en cuanto a la extrapolación a la epilepsia humana de los resultados así obtenidos (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983). El foco puede ser estable y durar varias horas.

1.2.3.9. Ouabaina.

El foco desencadenado por este cardiotónico semeja al provocado por el frío. En ambos casos se aprecia un edema a nivel del punto de aplicación del agente, particularmente evidente en las células gliales (CORNOG y cols., 1967).

Su acción sobre la ATPasa desencadena una salida de potasio al medio extracelular. La ruptura del equilibrio iónico resultante es el responsable de la hiperexcitabilidad y ésta el origen de la actividad epiléptica focal. La interacción iónica provocada por este fármaco se acompaña de una acumulación de potasio a nivel del LCR. Esta se asocia con una hipertermia de tipo central que facilita la generalización y es por ello la responsable de la gravedad de la crisis (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983).

Las crisis aparecen dentro de las primeras 24 horas (LEWIN, 1970), teniendo una actividad máxima durante un periodo de 2 a 3 horas, para después desaparecer poco a poco en 3 a 4 días.

En los estudios histológicos se aprecia proliferación, infiltración por células microgliales y aumento del número de fibroblastos. Cuando es inyectada en los ventrículos provoca fragmentación y desaparición casi completas del epéndimo. A nivel del foco existe una infiltración de grado variable por leucocitos polinucleares y mononucleares (PEDLEY y cols., 1969). También se aprecia una gran pérdida neuronal con vacuolización, llegando en algunas zonas a la imagen de un verdadero status spongiosus (BIGNAMI y PALLADINI, 1966).

1.2.3.10. Desarrollo de crisis epilépticas mediante estimulación eléctrica de baja intensidad.

Ya en 1870 FRITSCH y HITZIG desarrollaron un modelo de epilepsia en el cual las crisis eran desencadenadas en perros mediante aplicación directa de corriente farádica al córtex cerebral. En 1938, MERRIT y cols. (1938b) utilizaron un modelo basado en una nueva técnica de electroshock para provocar convulsiones en gatos.

La estimulación eléctrica diaria con carácter repetitivo de ciertas áreas más o menos grandes del sistema nervioso central desencadena crisis epilépticas, aunque la intensidad de la estimulación es baja y no es convulsiva per se, al no alcanzarse niveles convulsivos. Proporciona un modelo muy práctico, conveniente y simple para la reproducción de fenómenos ictales de epilepsia focal (GODDARD, 1967).

La convulsión, normalmente, empieza unos segundos después del inicio de la estimulación y consiste en una descarga generalizada de tipo clónico. Típicamente la fase clónica dura de 10 a 20 segundos y es seguida por una depresión postictal de 1 ó 2 minutos. La estimulación eléctrica diaria subsiguiente desencadena convulsiones regularmente, disminuyendo durante la primera semana la duración de la latencia. Sin embargo no se presentan convulsiones espontáneas, necesitando siempre de estimulación eléctrica (AJMONE MARSAN, 1972).

El examen histológico de la zona estimulada no muestra alteraciones de importancia. En la mayoría de los casos, las estructuras neuronales a las cuales se aplica la estimulación eléctrica son anatómicamente y funcionalmente normales y, como norma, su actividad vuelve a la normalidad unos minutos después de la aplicación del estímulo (GERIN, 1960).

Representa uno de los mejores modelos de una condición aguda y completamente reversible, la cual puede ser repetidamente reproducida con facilidad en estructuras neuronales, por lo demás normales (AJMONE-MARSAN, 1972), Es, probablemente, uno de los primeros modelos experimentales de epilepsia (FRITSCH y HITZIG, 1870; FERRIER, 1873; LUCIANI, 1878) y aún continúa siendo ampliamente utilizado.

Por razones obvias no es idóneo para el estudio de manifestaciones interictales. Sin embargo se trata de un modelo casi ideal para el estudio de las manifestaciones ictales, y puede ser reproducido, según se desee, en su forma completa o en una amplia gama de variedades (ERICKSON, 1940). Por otra parte, la ausencia de alteraciones histopatológicas evidentes y el hecho de que no es necesaria ninguna sustancia tóxica para desencadenar las crisis, permiten la ejecución de los estudios bioquímicos en las condiciones más favorables (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983). Además, y dado que tanto la topografía como la intensidad del fenómeno ictal pueden ser controlados relativamente bien, hace posible el estudio de los patrones y del grado de su difusión a otras estructuras del sistema nervioso central, las cuales no han sido afectadas directamente por la estimulación eléctrica. También puede ser considerado como una herramienta electrofisiológica útil para determinar conexiones directas, sinápticas y preferenciales entre diferentes estructuras (AJMONE MARSAN, 1972). Finalmente este método encuentra asimismo su aplicación práctica en el estudio y tratamiento quirúrgico de la epilepsia humana, pues, a diferencia de muchos otros modelos, éste tiene la ventaja de ser aplicable al hombre. Esto puede lograrse en condiciones agudas y crónicas, en el curso de intervenciones quirúrgicas sobre el cerebro (WALKER y cols., 1956; PENFIELD, 1958) y cuando se han implantado electrodos (en el córtex o en las estructuras profundas) y se han dejado cierto tiempo (BICKFORD y cols., 1953; RIBSTEIN, 1960). La única peculiaridad a tener en cuenta con este modelo al ser aplicado al humano es que, en muchos casos, se emplea sobre áreas epileptógenas de por

sí, dado que lo que habitualmente se busca es conocer su topografía exacta para proceder a la resección quirúrgica.

1.2.4. VALORACION DE LA APLICABILIDAD AL SER HUMANO.

No existe modelo animal alguno que remede con seguridad la complejidad de ningún tipo de epilepsia humana. Sin embargo, sí pueden plantearse modelos que reproduzcan aspectos de la fisiopatología de estas lesiones, y de este modo someter a estudio las distintas formas de corregirlas, compensarlas o simplemente estabilizarlas.

¿Cómo juzgar la validez de un modelo experimental dado para el estudio de la epilepsia humana?. En primer lugar es necesario asegurarse de que las manifestaciones eléctricas y clínicas del mismo son realmente similares a las conocidas en el humano. Esto presenta escasa dificultad con las crisis convulsivas de alto voltaje en el EEG. Hay, sin embargo, otras formas de crisis, algunas sin movimientos convulsivos, las cuales están asociadas con alteraciones en el EEG que pueden ser calificadas de epileptiformes. En este sentido, en pacientes epilépticos humanos los registros con electrodos profundos han puesto de manifiesto muchas crisis epilépticas no acompañadas de fenómenos convulsivos y, frecuentemente, ni tan siquiera aparentes en el EEG de electrodos situados sobre el cuero cabelludo. Además, las espigas esporádicas de focos en áreas corticales están característicamente desprovistas de fenómenos convulsivos y de signos clínicos durante los periodos interictales. Es por ello que se debe de confiar más en las alteraciones electroencefalográficas que en las clínicas o que en los cambios de

comportamiento a la hora de evaluar la validez de un modelo experimental de epilepsia dado (JASPER, 1972).

El valor provisional de los modelos experimentales de epilepsia, con la finalidad de una mejor comprensión y una mejor terapéutica de la epilepsia humana, se medirá por la capacidad de esos modelos de reproducir lo más fielmente posible lo que sucede espontáneamente en el ser humano, pero dependerá en gran medida de los objetivos que se persigan (LE GAL LA SALLE y NAQUET, 1983). Para contestar a pregunta de como juzgar la validez de un modelo determinado debemos antes especificar que es lo que deseamos someter a estudio: génesis y evolución del fenómeno epiléptico, efectos de la medicación antiepiléptica, metabolismo de los fármacos anticomociales, cambios bioquímicos en la sangre y en el líquido cefaloraquídeo, agentes desencadenantes, predisposición genética, etc. La elección del modelo debe ser apropiada al problema clínico a estudiar (MAJKOWSKI, 1980). En general es difícil el pretender que un modelo es mejor que otro, puesto que el valor relativo de cada uno vendrá dado por los objetivos que se persigan en cada caso. Además hay que considerar que el estudio de los mecanismos fundamentales de la epilepsia se ajusta a un gran número de ellos y sacrifica, a veces por razones prácticas de la experimentación, la noción de conformidad con los tipos de epilepsia existentes en el hombre (MAJKOWSKI, 1980).

Por otra parte los planteamientos en sí mismos están simplificados. Por ejemplo, la epilepsia clínica es un síntoma complejo más que una única enfermedad, de tal modo que una amplia gama de cuadros morbosos puede dar lugar a crisis. Estos modelos pueden tener una patofisiología común, sin embargo no hay razón alguna para pensar que un único patrón subyace a todas las variantes de esta enfermedad. Además las grandes diferencias de respuesta del gran espectro de las mismas en el humano a los distintos tipos de medicación anticonvulsiva también plantea serias preguntas acerca de la hipótesis de un "único defecto". En cualquier caso la clave está por resolver. Entonces, ¿por qué se debe esperar el encontrar en un modelo experimental particular que se "acople mejor" al

proceso epileptógeno humano? Cada modelo proporciona la oportunidad de estudiar algún aspecto de la creación de descargas sincrónicas por grupos de neuronas y el efecto de esta actividad sobre la función normal del cerebro. Cada agente epileptógeno particular puede también ser contemplado como una herramienta para esclarecer un conjunto de anomalías celulares inducidas que resultan en epileptogénesis.

Sería pues vano el buscar modelos experimentales en el animal que reprodujesen exactamente lo que sucede en el humano y, por ello, habremos de contentarnos con semblanzas más o menos exactas. Además es razonable el pensar que ciertos tipos de epilepsia sean propias del hombre y que no se conozcan formas equivalentes en los animales. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones implícitas en los modelos experimentales de esta enfermedad, estos deben de seguir usándose, aunque con reservas, pues un modelo incorrectamente elegido puede dar lugar a conclusiones erróneas (MAJKOWSKI, 1980).

1.3. EFECTO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES SOBRE EL SNC.

1.3.1. INTRODUCCION.

Durante las últimas décadas un nuevo factor ambiental ha hecho su aparición, las radiaciones ionizantes. Sus niveles en el entorno han aumentado de forma inevitable, debido al desarrollo progresivo de las armas atómicas, la creación de plantas nucleares para la generación de energía eléctrica, buques y submarinos con propulsión

nuclear y el progresivo aumento de su utilización en investigación científica. El resultado es que cada día es mayor el número de personas que se ven expuestas a sus efectos.

La posición biológica única del sistema nervioso central, el cual por medio de sus circuitos receptor-efector sirve como un mecanismo adaptativo para la integración de las funciones del organismo, justifica el gran interés que suscita el conocimiento de la respuesta del mismo a las radiaciones ionizantes.

Nuestras ideas acerca de la respuesta del sistema nervioso a las mismas están todavía basadas mayormente en la imagen morfológica negativa observada tras la irradiación. Los fenómenos más excitantes de las respuestas fisiológicas y psicológicas son el sujeto del mayor esfuerzo investigador, pero hasta ahora, el análisis combinado de las respuestas funcionales y de las alteraciones estructurales, que parecen a primera vista los más prometedores, han recibido escasa atención.

Existen también problemas de índole semántica. El tipo y grado de respuesta de un blanco biológico a las radiaciones ionizantes es expresado comunmente bajo el término de radiosensibilidad. Este concepto arranca de la observación empírica de que una dosis dada de radiación destruye algunos tipos celulares (tales como los linfocitos y las células germinales) que son por ello calificados de radiosensibles, mientras que otros (por ejemplo las neuronas diferenciadas) permanecen morfológicamente inalterados, siendo por ello tildados de radioresistentes. Sin embargo, la realidad es que la neurona es, a la vez, radiosensible y radioresistente. Más aún, el concepto de radiosensibilidad no se encuentra restringido al nivel celular sino que ha sido extendido en ambas direcciones, tanto a las organelas subcelulares como a los tejidos, a los órganos e incluso al organismo entero. En la opinión de muchos investigadores soviéticos, el término radiosensibilidad no es una expresión afortunada. Sería más concreto el hablar de radioreactividad, la cual sería descrita en términos de reacciones funcionales del sistema nervioso, y de susceptibilidad a la lesión radiogénica. Radiovulnerabilidad parece definir

lo mismo en la literatura de lengua inglesa. Sin embargo estos términos no han obviado el problema, dado que las alteraciones morfológicas inducidas por la radiación no necesariamente implican una condición patológica. Tal y como se está haciendo más y más evidente, los estados funcionales, generalmente de naturaleza adaptativa, pueden no estar asociados con cambios morfológicos llamativos.

La variabilidad de la respuesta del sistema nervioso a las radiaciones ionizantes es enorme, respecto no solo de fenómenos fisiológicos, sino también de cambios histomorfológicos. Esta variabilidad de las respuestas estructurales ha llevado a arduas discusiones sobre muchos aspectos: ¿Es el parenquima o es la vascularización la lesionada selectivamente por la irradiación?, ¿tienen las radiaciones ionizantes un efecto lesivo específico sobre la mielina?, ¿es la desmielinización isoalérgica una secuela del edema provocado por la irradiación?

Cuando se someten a evaluación los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el cerebro, parece difícil de hacer generalizaciones tales como la radiosensibilidad o radioresistencia de todo el órgano. En el sistema nervioso central, como en otros órganos, la patología que se desarrolla puede ser considerada como el resultado de varias fuentes o una combinación de todas ellas. En este sentido en los otros órganos son descritos los efectos de la radiación sobre el parenquima, el estroma y los espacios intercelulares. Por ello no parece correcto el creer que el sistema nervioso central es radioresistente por el simple hecho de que la neurona lo es. De hecho esta última generalización ha sido cuestionada (GRIGORIEV, 1956; LEBEDINSKY y cols., 1959; LIVANOV y KONDRATEVA, 1960; GANGLOFF y HALEY, 1960).

A diferencia de otros órganos, el sistema nervioso central es un conglomerado de sistemas funcionalmente divergentes altamente especializados morfológica, biológica y funcionalmente, los cuales se encuentran anatómicamente intercalados. Esta compleja situación se ve complicada aún más por el hecho de que

además del aporte vascular, las células nerviosas reciben un aporte metabólico de los elementos gliales neuroectodérmicos. La actividad metabólica y la proporción entre los distintos componentes celulares varían de una parte a otra del mismo, estando además sujetos a variaciones dependientes de la edad del individuo y siendo marcadamente diferentes de una especie a otra. Esta situación, implícita en el concepto de ecología celular, representa un importante grupo de determinantes en las respuestas del tejido nervioso a las radiaciones ionizantes.

Dado que el presente trabajo versa sobre los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el foco epiléptico experimental en el córtex cerebral del gato, pasaremos a considerar la respuesta a las mismas de los distintos elementos que integran el SNC adulto, y en particular el córtex cerebral. En atención a la brevedad serán omitidos comentarios respecto a la médula espinal y los núcleos profundos del encéfalo.

1.3.2. EFECTOS SOBRE LAS NEURONAS.

A diferencia de otras células metazoicas, la neurona es un elemento celular altamente complejo y estructurado, el cual en muchos animales presenta un volumen que oscila desde algunas micras cúbicas hasta casi cien mil veces más y que se extiende a distancias desde unas pocas milésimas de milímetro hasta cerca de un metro. Es difícil estudiar aisladamente el efecto de las radiaciones sobre las neuronas y sus partes integrantes, dado que estos elementos dependen metabólicamente de la glía satélite y también de la vascularización. Incluso en cultivos de tejidos orgánicos, sin aporte vascular, MASUROVSKY y cols. (1967) encontraron que las células nerviosas y gliales reaccionan a la irradiación con una gran variedad de cambios morfológicos pero que los efectos sobre las primeras no podrían ser claramente separados de los de las segundas.

SHABADASH (1957) demostró que la irradiación con una dosis de 25-100 rads provoca una alteración de -0,3 a -0,4 en el pH de las nucleoproteínas. Esta respuesta es detectada primero en las mitocondrias, y más tarde en la sustancia de Nissl. Estos cambios están provocados por los procesos de despolimerización y reducción de las bases nitrogenadas. Una imagen morfológica característica es que el enorme número de mitocondrias del diencéfalo y de la formación reticular sufren de deficiencia en ribonucleoproteínas como resultado de la irradiación, lo cual es indicativo de alteraciones en los procesos respiratorios. Estos hallazgos son evidencias de que se producen cambios morfológicos en las neuronas tras la irradiación. Sin embargo no en todas las zonas del SNC son lesionadas por igual (los cambios más marcados se presentan en los centros vegetativos del hipotálamo), ni se afectan por igual todas las estructuras de una determinada área (VOGEL, 1959).

En la fase aguda de la respuesta a las radiaciones ionizantes los cambios no son excesivamente llamativos. El más precoz en apreciarse es la picnosis de las neuronas irradiadas (ALVORD y BRACE, 1957). Existe evidencia de que es un proceso reversible, aunque en ocasiones se sigue de cariólisis y muerte celular (VOGEL, 1959). Más tarde se aprecia una reducción en el diámetro del núcleo hasta la mitad de lo normal, con condensación marcada del material cromático intranuclear (ROGERS y cols., 1982).

La neurona es subdividida de acuerdo con consideraciones anatómicas y funcionales. El pericarión incluye y rodea al núcleo y contiene la mayor proporción de maquinaria metabólica, en la forma de mitocondrias, retículo endoplásmico y aparato de Golgi. A partir del pericarión nacen dendritas y áxones, conduciendo las vías de la actividad neuronal. Aunque la neurona es una unidad anatómica, funcional y de trofismo, en cualquiera de estas células sus distintas partes reaccionan de forma diferente a la acción de las radiaciones ionizantes, por lo que serán analizadas por separado.

1.3.2.1. Pericarion.

Habiendo completado su diferenciación la neurona permanece eternamente en interfase, por lo que su destrucción por acción de las radiaciones ionizantes es, predominantemente, en la forma de daño al citoplasma. Particular atención se ha dirigido al daño a las mitocondrias (GOLDFEDER, 1963), pero las otras organelas también se ven envueltas en el proceso. Estudios con microhaces confirmaron que las neuronas con un pericarion muy pequeño, tales como las células granulares del cerebelo, son mucho más sensibles a la irradiación que las que gozan de uno grande, al menos y en cuanto a muerte celular aguda. ZEMAN y cols. (1968), propusieron que esta diferencia está relacionada con la capacidad para reparar el daño molecular, el cual se ve estadísticamente favorecido para las células con un gran pericarion.

1.3.2.2. Dendritas.

En lesiones laminares provocadas con dosis 33000 rads de protones de 100 Mev con pico Bragg en la zona en estudio, MALIS y cols. (1962) observaron que las dendritas expuestas de los pericariones no irradiados se encontraban preservadas, y concluyeron que eran altamente resistentes. Sin embargo se sabe que una reducción en el grado de su arborización se presenta regularmente en el plazo de cuatro semanas tras la exposición focal del córtex del mono a 3500 rads de rayos X de 250 Kvp (SCHAOE y CAVENESS, 1968). El número de ramificaciones de primer orden no se modifica de forma significativa, pero el de las de 3, 4 y 5 orden descendiende de forma brusca entre la primera y la doceava semana tras la irradiación, mientras que la despoblación neuronal empieza a hacerse evidente con posterioridad. No obstante este hallazgo no necesaria-

mente representa un efecto directo sobre las dendritas, y sí, probablemente, una respuesta de toda la neurona a la acción de las radiaciones ionizantes (SCHADE y CAVENESS, 1968).

1.3.2.3. Axones.

Los axones, siendo metabólicamente poco activos, son capaces de absorber grandes cantidades de energía radiante sin sufrir degeneración estructural. Esta opinión está apoyada en estudios con microscopía electrónica en cultivos de tejidos (MASUROVSKY, 1967) y en el cerebro de animales de experimentación (SAMORAJSKY y cols., 1964). Esto puede no ser aplicable a los mismos en estado inmaduro, dado que EBELS y BLAAUW (1968), observaron imágenes en panal de abejas en el cerebelo de ratas a los 30 días tras ser expuestas en el segundo día de vida a 1000 rads de rayos X de 50 Kv. Por otro lado, ROSE y cols. (1962) afirmaron que las fibras nerviosas no son más resistentes que los somas de las células que les dan origen, basados en un estudio de lesiones laminares provocadas por una irradiación con protones de 30000 rads en el pico Bragg. Ellos describieron un crecimiento y neoformación de prolongaciones unas pocas semanas después de la destrucción aguda. ZEMAN y cols. (1962), provocaron una transección de áxones con microhaces y constataron crecimiento y argentofilia de los mismos en regeneración. ESTABLE-PUIG y cols. (1964), apreciaron una desmielinización aguda en el cerebro de rata 96 horas después de la exposición a partículas alfa de 48 Mev a dosis de 30000 rads mientras que los cilindros axonales permanecían preservados. La remielinización de las fibras desmielinizadas y de los botones axónicos neoformados comienza cerca del dieciseisavo día postirradiación y es completa de 4 a 7 meses más tarde.

1.3.2.3. Sinapsis.

Los estudios neurofisiológicos con electrodos intracelulares mostraron que dosis del orden de 600 rads son capaces de provocar cambios significativos en los potenciales postsinápticos excitatorios (SATO y cols., 1964). Ya con 200 rads se aprecian alteraciones en los sistemas polisinápticos (GANGLOFF, 1964), e incluso dosis menores resultan en una respuesta de despertar, implicando una activación del sistema reticular (GARCIA y cols., 1964). Estos cambios no pueden ser todavía correlacionados con alteraciones de tipo estructural (SAMORAJSKI y cols., 1967).

Aunque el mecanismo preciso de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre las mismas es todavía desconocido, GANGLOFF y HUG (1965) presentan algunas especulaciones interesantes. Cambios temporales en la permeabilidad de la membrana para el sodio y para el potasio, liberación de sustancias farmacoactivas, tales como la serotonina, la acetilcolina o la sustancia P (CHRISTENSEN y HALEY, 1968), y la interacción de lipoproteínas con radicales libres, son todos posibles fenómenos subyacentes (LEVY, 1967).

1.3.3. EFECTOS SOBRE LAS CELULAS GLIALES.

Los elementos intersticiales no vasculares comprenden la neuroglía y la microglía, estos últimos de origen dermal según se cree. Las células neurogliales se dividen comunmente en astrocitos y oligodendrocitos, y conservan la capacidad de reproducirse por división mitótica.

Según ARNOLD y BAILEY (1954) la respuesta a la radiación incluye la lesión de todos los tipos de células gliales adultas, dependiendo de la dosis total, de la intensidad de la administración, de la uniformidad de la distribución y del tiempo transcurrido entre la irradiación y el sacrificio de los animales.

Las muertes celulares, caso de presentarse, se producen mayormente por pérdida de la capacidad de reproducción (PUCK, 1964)

1.3.3.1. Astrocitos.

La naturaleza y severidad de sus respuestas y el tiempo al cual éstas se presentan, están en función de la dosis administrada, así como de la distribución y absorción de la misma.

Todos los astrocitos de la zona irradiada parecen sufrir cambios como respuesta a la irradiación. Probablemente la respuesta aguda no es específica de las radiaciones ionizantes, sino que es representativa de la reacción de los mismos a una gran variedad de noxas (FRANKE y LIERSE, 1978).

En las primeras veinticuatro horas tras la irradiación con partículas alfa, a dosis pequeñas o moderadas (500 rads), los astrocitos muestran un aumento marcado en el número de gránulos de glucógeno (MIGUEL y cols., 1963). Este aumento es más prominente en los procesos finos, distribuidos a lo largo del neuropilo y alrededor de los vasos sanguíneos. Simultáneamente se aprecia un gran aumento en el número de mitocondrias en el citoplasma perinuclear, y con frecuencia se observa una hipertrofia del aparato de Golgi.

Durante la primera semana tras la irradiación el pie chupador aumenta de tamaño y probablemente de número, viendo incrementado su contenido en glucógeno. El citoplasma se hipertrofia, y contiene un retículo endoplásmico abundante y bien organizado (REYNERS y cols., 1986).

En muchas de esta células el aumento del contenido de glucógeno parece haber alcanzado su pico en el tiempo en el cual la degeneración neuronal es claramente evidente, permitiéndolo con ello la localización de la zona lesionada (FRANKE y LIERSE, 1978).

Algunos núcleos reactivos contienen múltiples nucleolos, lo cual podría tratarse de una preparación para la mitosis, aunque ésta se observa en contadas ocasiones (REYNERS y cols., 1986).

Pueden existir en el citoplasma inclusiones grasas de 1 ó 2 micras de diámetro. Estas gotitas se tiñen mal con los colorantes habituales, pudiendo presentar una morfología redondeada u ovoide. En fases tardías pueden ser halladas en los pies chupadores (REYNERS y cols., 1979).

En cuanto a la evolución de las lesiones, al principio los astrocitos se edematizan, fragmentándose más tarde, de tal modo que a las 4 a 6 semanas el área se encuentra completamente desprovista de los mismos (ARNOLD y BAILEY, 1954). La desintegración se extiende a todo lo largo y ancho del área de mayor efecto de la radiación y por una corta distancia más allá de donde las neuronas se encuentran visiblemente afectas. En estadios más tardíos, la inhibición de la proliferación astrocitaria es una característica notable aunque con posterioridad (por encima de los tres años) se reanuda de nuevo.

En estudios ulteriores se hace evidente un aumento del componente citoplásmico fibrilar. Se hacen prominentes grandes haces de fibrilas en el citoplasma perinuclear así como en la raiz de los procesos de mayor tamaño. Ocasionalmente, se observan también en los de menor tamaño y en los pies chupadores, lo cual es extremadamente raro en los astrocitos normales (SAMORAJSKI y cols., 1967).

En la lesión completamente evolucionada, se aprecia claramente una cicatriz por la presencia de astrocitos, cuyo citoplasma está cargado de fibrillas (REINERS y cols., 1986).

Durante varios meses tras la irradiación se observa a nivel del neuropilo y de forma ocasional, procesos astrocitarios densamente cargados con gránulos de glucógeno. Tales acúmulos pueden reflejar una respuesta a la destrucción tisular local debida a la radionecrosis diferida (MIGUEL y cols., 1963).

1.3.3.2. *Oligodendrocitos.*

Se ven afectados de forma precoz y severa, con edema del citoplasma (ARNOLD y BAILEY, 1954) seguido de picnosis y desintegración de los mismos (HICKS y MONTGOMERY, 1952, HICKS y cols., 1956). En ratas y ratones pueden ser destruidos por dosis tan bajas como 500 rads, aunque no en masa, sino con una distribución más o menos dispersa (BROWNSON, 1961; ZEMAN, 1968). Dado que las vainas de mielina representan la membrana plasmática redundante de estas células, cualquier daño a las mismas dará lugar a desmielinización. Este hallazgo es de considerable interés dada la desintegración relativamente precoz de la mielina en las zonas irradiadas (HICKS y cols., 1956) y la severidad de la lesión radiológica durante el periodo de mielinización activa (CLEMENTE y cols., 1960). Actúan también como células

satélite para el pericarión neuronal, el cual puede sufrir necrosis si éstos se convierten en no funcionantes (BROWNSON y cols., 1963).

1.3.3.3. Microglía.

Responde a las radiaciones ionizantes con hipertrofia y, ocasionalmente, con proliferación. Algunos de sus integrantes pueden participar en la fagocitosis de los productos de desecho y lo mismo puede decirse de los pericitos (HAYMAKER y cols., 1968).

1.3.4. BARRERA HEMATO-ENCEFALICA.

Los conceptos en boga hoy en día la equiparan con la ausencia de un espacio perivascular o pericapilar (HAGER, 1961). La membrana basal astrocitaria se encuentra fundida con la de la célula endotelial y la función de barrera se asume que está compartida por ambos. La lesión de los astrocitos puede, por lo tanto, resultar en una alteración de dicha barrera, siendo la manifestación más notable el aumento del contenido proteico en los espacios extravasculares (LUNDQVIST, 1982).

STERN (1957) observó que su resistencia cambia en dos fases. Tras la irradiación disminuye, lo cual puede demostrarse ya a los 45 minutos de la misma. En una segunda fase aumenta. También se ha demostrado que el grado de alteración es dosis dependiente (ARLASHCHENKO, 1955; GONCHARENKO, 1960). Además, existe evidencia de que la latencia con la cual se presentan estos cambios de permeabilidad es

dependiente de la dosis (LIERSE y FRANKE, 1966) y es significativo que la función de esta barrera es restaurada con una latencia dependiente de la misma (ZIPF, 1966). En general, la radiación corporal total es más efectiva en incrementar la permeabilidad de la misma que las exposiciones focales, y las radiaciones de alto LET provocan mayor daño que las de bajo LET (NAKAGAKI y cols., 1976).

La existencia de lesiones cerebrales, tales como neoplasias (WENDE, 1963), de hipertensión endocraneal (CARDAUUS y WILCKE, 1964) o la liberación de proteinasas (JOLLES y HARRISON, 1966) u otros factores vasogénicos, pueden hacerla más lábil y con ello resultar en un aumento de la permeabilidad tras la absorción de unos pocos cientos de rads.

1.3.5. EFECTOS SOBRE LOS VASOS SANGUINEOS.

Una característica de la respuesta de todos los tejidos a las radiaciones ionizantes es el desarrollo de cambios degenerativos y oclusivos en los vasos sanguíneos. El sistema nervioso central no es una excepción y su reacción vascular a la irradiación está caracterizada por una vasculitis generalizada, edema y fragilidad vascular (MOUSTAFA y HOPEWELL, 1980), que son comunes al resto de los vasos sanguíneos del organismo.

Uno de los efectos que desencadenan en las células es la desintegración intracelular de las grandes moléculas proteicas en otras de menor tamaño. Esto resulta en un aumento de la presión osmótica, dando lugar a una imbibición de fluido por la célula y con ello a una edematización de la misma (HEILBRUNN y MAZIA, 1936). Las células endoteliales de los vasos del cerebro no son una excepción. En una primera fase se produce un edema de las mismas, llegando en ocasiones a obliterar la luz del vaso. Más tarde se presenta un aumento de la permeabilidad con diapedesis de los elementos

celulares. Este proceso puede ser reversible, puede detenerse o puede progresar a la ruptura capilar con infiltración por células inflamatorias (CLEMENTE y cols., 1959). Con dosis más altas las reacciones vasculares se siguen de hemorragias petequiales a nivel capilar y de perivascularitis polimofonuclear. Los leucocitos polinucleares aparecen pronto tras la irradiación, estando ya presentes a las 6 horas (CLEMENTE y HOLST, 1954). Se observan en todas las capas de la pared de los vasos sanguíneos cerebrales, penetrando raramente en el interior del parénquima nervioso, y concentrándose a nivel de la adventicia y de los espacios perivascuales. Pasadas de 72 a 96 horas disminuye el proceso inflamatorio, pero persiste un edema peritelial residual, así como algunos macrófagos y linfocitos (VOGEL y cols., 1956). Los leucocitos tienden a desaparecer en un plazo de unos cinco días (HAYMAKER y cols., 1968) Estas alteraciones precoces son más conspicuas en los capilares, donde pueden estar asociadas con necrosis detectable de la pared de los mismos. Tales lesiones serían las responsables de la presentación frecuente de pequeñas hemorragias en la fase aguda de la respuesta a las radiaciones ionizantes (CLEMENTE y HOLST, 1954).

La lesión de los vasos de más calibre se hace evidente mucho después. Se desencadena un proceso inflamatorio de sus paredes que se ve acompañado de infiltración celular, la cual al principio es polinuclear, para más tarde predominar los linfocitos, aunque existe un componente de macrófagos. El endotelio y la membrana basal quedan separados de la media, la cual se ve fuertemente infiltrada por células inflamatorias, pero no es necrótica (McLAURIN y cols., 1955). Con el tiempo, existe reparación y remodelación de la pared del vaso, de tal modo que ésta retiene su forma, pero está compuesta mayormentepor tejido fibroso. Característicamente se observa fibrosis de la íntima con degeneración hialina del tejido conectivo y de la capa muscular. La oclusión vascular se ve completada, frecuentemente, por un trombo organizado que ocupa la luz del vaso. Este proceso como fenómeno general de reparación vascular que es presenta ciertas analogías con la reparación de los vasos en las reacciones de

hipersensibilidad (HAWN y JANEWAY, 1947). Los procesos reparativos secundarios pueden dar lugar a un estrechamiento de la luz, llegando en ocasiones a la obstrucción completa. Sin embargo existe al menos otro mecanismo de oclusión vascular en el sistema nervioso central de animales crónicos. Este se presenta cuando ha habido una necrosis del tejido colágeno producido en la reparación, seguido de una reacción colagénica secundaria. Con ello se crean canales vasculares anómalos, tortuosos y de gran diámetro, pero con una luz muy pequeña o inexistente (CLEMENTE y RICHARDSON, 1962; MOUSTAFA y HOPEWELL, 1980).

Estos cambios en la pared de los vasos de los animales crónicos no están tan diseminados en el área irradiada como la vasculitis de los capilares vasos en la fase aguda, existiendo evidencia de que estas alteraciones vasculares tardías son segmentarias en su distribución (CLEMENTE y RICHARDSON, 1962).

Una de las mayores incógnitas en la histopatología de la respuesta frente a las radiaciones ionizantes es la relación de las lesiones vasculares con otros cambios inducidos por estos mismos agentes. Ya en 1921 BAGG postuló que las lesiones desencadenadas por la irradiación eran secundarias a cambios de tipo vascular. Desde entonces las opiniones se han visto divididas entre los que creían que las alteraciones del parenquima cerebral se debían a la acción sobre los vasos y los que defendían que los efectos lesivos eran directos y sin mediación de mecanismos de lesión vascular. Esta segunda opinión parece ser la que goza hoy en día de más aceptación (ZEMAN y SAMORAJSKI, 1971), para la cual la oclusión de los vasos sería responsable únicamente de las áreas de infarto en los territorios de su distribución. Tales efectos, sin embargo, jugarían un papel mínimo en la respuesta del sistema nervioso central a las radiaciones ionizantes.

1.3.6. COMPORTAMIENTO DEL TEJIDO CONECTIVO DE LAS AREAS IRRADIADAS.

En condiciones normales se encuentra confinado a las áreas perivasculares. Sin embargo su proliferación es la característica dominante de la respuesta tisular inicial en las áreas del cerebro y de la médula espinal donde la radiación ha desencadenado una necrosis completa (ARNOLD y BAILEY, 1954).

Cuando, tras varios meses, empieza la reparación este tejido prolifera mucho antes de que haya finalizado la inhibición de los astrocitos. A los ocho meses de la irradiación la proliferación de estos últimos es conspicua alrededor de la zona descrita pero la cicatriz del tejido conectivo permanece impenetrable a los mismos en su zona densa central. El resultado es un área localizada y encapsulada.

1.3.7. RESPUESTA DE OTRAS ESTRUCTURAS.

En la fase aguda las meninges se presentan cambios inflamatorios con infiltración por leucocitos polimorfonucleares a dosis de 300 ó más rads. El proceso permanece localizado con dosis más pequeñas, pero tiende a extenderse más ampliamente conforme ésta aumenta. Con el paso del tiempo el infiltrado de polinucleares es substituido por células redondas con cierta proliferación del tejido conectivo. Las lesiones vasculares que se presentan en el interior de las meninges sufren los mismos estadios que aquellas en el seno de parénquima cerebral (CLEMENTE y cols., 1960; HAYMAKER y cols., 1958).

En los plexos coroides se observan cambios similares a los de las meninges acompañados ocasionalmente por pequeñas hemorragias. El resultado final de estos cambios es una pequeña cicatriz fibrosa (CLEMENTE y cols., 1960; HAYMAKER y cols., 1958).

La dilatación del sistema ventricular tras irradiación ha sido descrita (CLEMENTE y cols., 1960; DEMEL, 1926) pero su intensidad es variable de unos animales a otros, siendo mayor en los jóvenes.

1.3.8. ALTERACIONES FUNCIONALES.

1.3.8.1. Cambios de comportamiento.

La fase inicial se manifiesta como un síndrome encefalopático asteno-orgánico. Los síntomas son cansancio, torpeza, apatía, insomnio, irritabilidad, pérdida de memoria, vértigo, náuseas y tendencia a llorar (GRASHCHENKOV, 1962). Los signos son aquellos derivados de la disfunción vegetativa: labilidad del funcionalismo cardíaco, aumento de la actividad de los nervios vasomotores, dermatografismo acentuado, sudoración profusa, intensificación del reflejo pilomotor, acrocianosis, y alteraciones del pulso y de la tensión arterial. A veces son también identificados ciertos síntomas de lesión del sistema nervioso: abolición de los reflejos de las mucosas, signo de Chvostek, síndromes pseudobulbares, hiperestesia de las partes distales de las manos y pies, y descenso de la sensibilidad vibratoria (GRASHCHENKOV, 1962).

Las alteraciones tróficas también son marcadas: pérdida de brillo y descamación de las uñas, tricorrea, hemofilia de las encías y xeroderma. En los casos más severos estos síntomas se ven acompañados de dolores en las extremidades, distintos síntomas de índole sensitiva, nistagmus y síndromes extrapiramidales (GRASHCHENKOV, 1962).

1.3.8.2. Cambios en la actividad bioeléctrica cerebral.

En oposición a la concepción previa de que el SNC muestra una marcada resistencia a la acción de las radiaciones ionizantes, se observa que la irradiación del cerebro del conejo provoca alteraciones transitorias y reversibles en el citado organo (MONIER y KRUPP, 1962). Con dosis de 400 a 600 rads se presenta un comportamiento motor hiperactivo con EEG activado y desincronización del neocórtex, activación del sistema reticular ascendente y del arquicórtex con descargas precríticas de espigas en el hipocampo. Por el contrario, con 900 rads la actividad cortical se modera, apareciendo ondas lentas de gran amplitud (MONIER y KRUPP, 1962). Además persiste una hiperactividad precrítica en el arquicórtex del hipocampo. Igualmente la irradiación del citado órgano en el mono con 1500 rads es seguida también de un enlentecimiento de la actividad bioeléctrica cerebral (ROSS y cols., 1954). Estos hallazgos también se confirmaron en el EEG de ratas irradiadas en el periodo neonatal, siendo las alteraciones mucho más marcadas que en los animales adultos (BERRY y cols., 1963).

GRIGORYEV (1956) en humanos sometidos a radioterapia por neoplasias intracraneales observó una cierta acción estimulante del EEG durante las primeras sesiones, seguido de un efecto depresor en las siguientes. Hacia el final del tratamiento se instauraba generalmente una depresión de la actividad bioeléctrica, y los

ritmos alfa se hacían más rápidos y más ampliamente difundidos (DIETERICH y GUTJAHR, 1979; YAAR y cols., 1982).

1.3.9. FACTORES COADYUVANTES.

1.3.9.1. Factores patológicos preexistentes.

Como ha sido mencionado con anterioridad, las condiciones patológicas preexistentes en el tejido nervioso irradiado tales como neoplasias, aumento de la presión intracraneal, enfermedades vasculares, etc., modifican el patrón de respuesta. Con todos estos eventos, el edema radiogénico es una complicación temible de la radioterapia y, frecuentemente, hace su aparición tras exposición a dosis relativamente bajas (WENDE, 1963).

SCHEIDEGGER (1960) sugirió que la enfermedad cardiovascular hipertensiva es un factor predisponente para la radionecrosis diferida. En este sentido ASSCHER y ANSON (1962) demostraron que la hipertensión arterial disminuye la latencia con la cual se instaura la misma en la médula espinal de la rata. Además, el tipo de lesión se ve modificado por la hipertensión preexistente, puesto que en tales especímenes predominan los cambios vasculares degenerativos en la forma de infiltración plasmática.

1.3.9.2. Factores locales de los tejidos.

Se sabe desde antiguo que la irradiación homogénea del cerebro y de la médula espinal resulta en un daño preferencial a la sustancia blanca (MARKIEWICZ, 1935; SCHOLZ, 1935). Estas observaciones dieron lugar a varias hipótesis que intentaban explicar la vulnerabilidad selectiva. Algunos pusieron su énfasis en diferencias en el aporte vascular (SCHEIDEGGER, 1960; mientras que ZEMAN (1950) propuso que las variaciones en la respuesta podrían estar relacionadas con diferencias en la tensión parcial oxígeno.

1.3.9.3. Otros factores.

El sistema nervioso de los animales jóvenes es considerablemente más sensible a la radiación que el de los animales adultos de la misma especie. El intervalo de tiempo entre la exposición y la aparición de cambios histológicos evidentes también es menor en los primeros, consiguiéndose signos neurológicos anormales, cambios de comportamiento y lesiones histológicas con menores dosis que en los segundos (HICKS y D'AMATO, 1963).

POMERANTSEVA (1957) no observó ningún tipo de respuesta en animales expuestos a las radiaciones ionizantes durante el sueño. La muerte, caso de presentarse, lo hacía mucho más tarde que en los de control irradiados durante la vigilia.

KAZARYAN y SAAKYAN (1960) describieron como la severidad del daño radiogénico se ve considerablemente reducida en los animales en hipotermia.

HASSAN y HABIBULLAH (1980) observan que las ratas alimentadas con dieta hipoproteica presentan signos de lesión radiológica del SNC irreversible más pronto y con menores dosis que las control con dieta normal. Por ello concluyen que la dieta pobre en proteínas puede interferir con la regeneración celular del cerebro irradiado.

1.3.10. RESPUESTAS MORFOLOGICAS A LAS RADIACIONES IONIZANTES.

A continuación serán analizados los cambios morfológicos agudos y crónicos desencadenados en el SNC por las radiaciones ionizantes. Clásicamente estos cambios han sido divididos en radionecrosis aguda y en radionecrosis diferida.

Los mecanismos que dan lugar a la primera son bastante diferentes de aquellos que resultan en la segunda. La primera es totalmente conclusiva, esto es, todo el tejido que ha absorbido una energía idéntica sufre necrosis de forma indiscriminada. En la segunda las lesiones son selectivas, tal y como remarca HAYMAKER (1968), diseminadas y separadas por tejido de apariencia todavía normal, al menos durante las fases precoces (LAMPERT y DAVIS, 1964). Por tanto la patogénesis de la radionecrosis aguda debe de ser diferente de la de la diferida. Esta es la razón de discutir estos dos mecanismos de respuesta por separado. Si bien una manipulación juiciosa de las dosis efectivas debería producir teóricamente un complejo espectro de latencias, este no ha sido hallado experimentalmente (ZEMAN y SAMORAJSKI, 1971).

Una forma especial de respuesta diferida es la tumorigénesis inducida por las radiaciones ionizantes (BERG y LINDGREN, 1958). A diferencia del feto o del embrión, en los adultos la oncogénesis radioinducida es extremadamente rara. Caso de presentarse, lo hace tras exposiciones terapéuticas más que diagnósticas, con una latencia

de al menos 5 años, pero a veces tan larga como de 16 (WENDE, 1962). Más aún, todas las observaciones inequívocamente documentadas se refieren a neoplasias mesenquimales, usualmente interpretadas como fibrosarcomas de las meninges (ZULCH, 1960) y no neoplasias de estirpe neuroectodermal, tal y como sucede con el embrión y el feto.

1.3.10.1. Radionecrosis aguda.

No debe ser confundida con la muerte aguda de células aisladas, pues con este término se quiere expresar la destrucción aguda de todo el tejido sometido a irradiación, dando lugar en el plazo de días a una lesión coagulativa y más tarde cavitaria. Esta respuesta requiere una dosis efectiva alta, del orden de 10.000 rads o más, administrados en un corto espacio de tiempo a un volumen de unos pocos milímetros cúbicos. Su base es la destrucción no selectiva de la inmensa mayoría de las células expuestas.

SCHOLZ y cols. (1962) estudiaron el efecto de dosis de 20.000 a 80.000 Krads de rayos X de 40 KeV administrados en un corto intervalo de tiempo al cerebro del hámster sirio. Las reacciones más precoces se presentaron entre 6 y 17 horas tras la exposición, en la forma de transformación esponjosa del tejido, sugiriendo una lesión astrocitaria (HAGER y cols., 1962). Es llamativo que un aumento de la permeabilidad vascular no pudo ser demostrado hasta varias horas más tarde. La necrosis fue completa entre 45 y 67 horas postirradiación. Concluyeron que tras la exposición a dosis tan altas todos los elementos tisulares deben ser lesionados fatalmente.

La transformación patológica de la periferia, que recibe una dosis mucho menor, no parece ser el resultado de la lesión por las radiaciones ionizantes, sino

más bien el efecto de los detritus celulares acumulados de forma masiva junto con una degeneración secundaria de los áxones lesionados (ZULCH, 1960).

Unos meses después la lesión quística central se ve rodeada por un tejido nervioso con escaso componente cicatricial. En sus regiones perifericas se observan alteraciones vasculares severas con aumento de la permeabilidad y degeneración fibrinoide, sugestivas de un tipo retardado de respuesta (AFRA y cols., 1961). Ocasionalmente estas lesiones se ven rodeadas por una gran proliferación de tipo colágeno (BAILEY y cols., 1964).

Es de destacar que la piel, el hueso y las meninges suelen escapar a la misma, a pesar de que normalmente se ven expuestas a las mismas dosis que los tejidos profundos (SCHOLZ y cols. 1962). Su presentación en el humano es rara, pero las escasas evidencias disponibles indican que la situación en el hombre no es diferente de lo observado en experimentación (VAN KYKE y JANSEN, 1963).

1.3.10.1.1. Patogénesis de la radionecrosis aguda.

Dado que las neuronas maduras, a pesar de estar en interfase de forma permanente, son lesionadas hasta el punto de morir por dosis altas, es obvio que se deben de invocar otros mecanismos que no estén relacionados con el daño genético ni con la pérdida de la capacidad de mitosis.

El mecanismo de la muerte radiogénica aguda de las células no es precisamente conocido, pero se han emitido varias hipótesis. ZEMAN y cols. (1962) sugirieron que esta respuesta, no importa el tipo celular, es esencialmente un proceso autolítico, mediado por la liberación o activación de enzimas lisosomiales. Esta hipótesis

fue corroborada en estudios posteriores por SAMORAJSKI y cols. (1964 y 1967), quienes demostraron la lisis celular aguda sin participación de macrófagos, mediante estudios con microscopía electrónica. El aumento de la actividad intracelular de hidrolasas ácidas, en particular catépsina tipo C y fosfatasa ácida, en las células irradiadas y lesionadas de forma aguda, es de forma característica un proceso enzimático. KOENIG (1964) desarrolló más esta hipótesis al sugerir que las histonas nucleares, liberadas de los núcleos irradiados, se fijarían a los lisosomas y de esta forma activarían sus enzimas. Las histonas catiónicas son atraídas por la matriz lisosomal, la cual está compuesta de forma predominante por grupos aniónicos. Una liberación de las primeras en el citoplasma fue previamente observada por ERNST (1961) en núcleos en interfase sometidos a irradiación. La evidencia de una génesis autolítica de la muerte celular radiogénica aguda fue también postulada por MAXWELL y KRUGER (1965), los cuales observaron necrosis y lisis de células en el córtex cerebral con un aumento de lisosomas, sugiriendo una "destrucción lisosomal de las células muertas".

Sin embargo HAYMAKER y cols. (1958) encontraron vasculitis y exudación, seguidas de necrosis vascular y parenquimal. Por ello concluyeron que la radionecrosis aguda es fenómeno secundario a alteraciones de tipo vascular, siendo la lesión primaria la destrucción del aparato gliovascular.

Como conclusión diremos que puede ser comparada a reacciones tóxicas agudas en las cuales la mayoría de las células expuestas se ven lesionadas más allá de su capacidad de reparación. Estas sufren cambios líticos, dado que los enzimas lisosomiales no se ven completamente inactivados por las radiaciones ionizantes. La reabsorción por medio de macrófagos procedentes de zonas vecinas o del torrente sanguíneo es lenta, especialmente cuando se ven envueltos grandes volúmenes de tejido.

1.3.10.2. Radionecrosis diferida.

Según ZEMAN y SAMORAJSKI (1971) se caracteriza por:

1) Desarrollo de necrosis tisulares parciales tras la absorción de dosis en el espectro de lo terapéutico.

2) Manifestaciones clínicas tras un intervalo silente de meses a años, durante los cuales el tejido irradiado funciona normalmente y aparece morfológicamente intacto en los estudios histológicos habituales.

3) Lesión selectiva de ciertas regiones y estructuras del sistema nervioso central. Hasta cierto punto, la histopatología de la radionecrosis diferida es patognomónica.

4) Una vez ha hecho su aparición, es una alteración progresiva. La lesión crece de volumen conforme los focos aislados iniciales aumentan y coalescen, perdiéndose completamente la naturaleza selectiva de la misma cuando se presenta la necrosis tisular con cavitación y formación de quistes (HUNG, 1968; JONES, 1964).

5) Es una complicación bien conocida de la radioterapia, afectando tanto al cerebro como a la médula espinal, pero nunca a los troncos de los nervios periféricos. Se ha observado tras radioterapia superficial y profunda con rayos gamma, así como con irradiación con partículas. El síndrome ha sido provocado experimentalmente en varias especies de mamíferos al igual que en vertebrados inferiores.

1.3.10.2.1. Aspecto macroscópico de la radionecrosis diferida.

Las fases iniciales son difíciles de reconocer a simple vista. A veces se ha observado edema focal que respeta las fibras en U. Las petequias también pueden presentarse, especialmente en la sustancia blanca, pero las lesiones necrotizantes típicas frecuentemente son demasiado pequeñas y escapan a la detección (SATRAN y cols., 1982).

La fase avanzada se manifiesta fundamentalmente por un defecto de tejidos, el tamaño del cual depende del área irradiada (BERNASCONI y cols., 1967; KALBFLEISCH, 1947; PENNYBACKER y RUSSELL, 1948). El córtex aparece adelgazado y atrófico, con cavitación de la sustancia blanca subyacente. La necrosis quística predomina en esta última, en la cual las cavidades muestran una forma irregular, a veces siguiendo los contornos del primero, estando separadas por septos y pudiendo comunicar con el espacio subaracnoideo y/o los ventrículos. En el tejido circundante se observan hemorragias focales de tamaño variable, encontrándose a veces en áreas distantes a la zona de necrosis. Las telangiectasias pueden ser prominentes, en particular en la sustancia blanca. Se aprecia una formación cicatricial colagénica extensa en las paredes de los espacios quísticos, pudiendo englobar islotes de tejido astrocitario cicatricial. Pueden trazarse cicatrices de tejido conectivo paralelas a los vasos de grueso calibre, mostrando una distribución irregular. Existe licuefacción, necrosis y coagulación focal, con rarefacción difusa de la sustancia blanca rodeando a las cavidades. El edema puede ser severo, llegando en ocasiones a obliterar la conjunción cortico-medular (MOUSTAFA y HOPEWELL, 1980).

Este patrón sigue a la irradiación profunda con radiaciones fotónicas de alta energía, mientras que el tratamiento de enfermedades del cuero cabelludo o de la cara con radiaciones más blandas resulta en un tipo distinto de lesión. Aquí el córtex es

destruido por una combinación de necrosis hemorrágica y edema. La sustancia blanca subyacente es esclerótica, con una apariencia de "carne de pescado", pero no presenta quistes (MARKIEWICZ, 1935; PENNYBACKER y RUSSELL, 1948; YAAR, 1982). De nuevo la conjunción cortico-medular es indistinguible y con frecuencia se ve repleta de petequias. Esta lesión ejerce frecuentemente un efecto ocupante de espacio y da lugar a déficits neurológicos y a fenómenos irritativos (AMICO y CANGER, 1967; BERNASCONI y cols., 1967; BOELLAARD, 1962). La exéresis quirúrgica del tejido lesionado ha mostrado aliviar el cuadro clínico en muchos de los casos (BOELLAARD, 1962; PENNYBACKER y RUSSELL, 1948).

Es de destacar que en las leptomeninges sus vasos muestran tan solo pequeñas alteraciones, si es que presentan alguna, y que la dura madre así como el hueso del cráneo parecen macroscópicamente normales, al menos tras radioterapia profunda. Tras tratamientos superficiales, BOELLAARD (1962) observó cicatrices en el cuero cabelludo y meninges y MARRA y GIUFFRE (1968) describieron la necrosis del cráneo irradiado.

1.3.10.2.2. Aspecto microscópico de la radionecrosis diferida.

Los patrones microscópicos son tan variados como la apariencia macroscópica. Esta variabilidad puede ser explicada por diversos factores. De máxima importancia es el estado de desarrollo, seguido de la localización exacta en el seno del sistema nervioso central. Esta última variable está fundamentalmente determinada por la ecología celular y el metabolismo tisular locales. La edad del individuo en el momento de la exposición y la condición física del mismo durante ésta y más tarde, también introducen alteraciones en el patron de respuesta (NAKAGAKI y cols., 1976).

Incluye una mezcla de cambios degenerativos y de fenómenos reactivos, afectando a todos los elementos del tejido nervioso. La degeneración afecta al parénquima neuronal y al estroma neuroectodermal predominantemente, pero los vasos sanguíneos pueden verse envueltos de forma similar. Las reacciones son del dominio de las estructuras mesenquimales, pero la formación astrocitaria cicatricial da lugar a una contribución importante. Aunque macroscópicamente normales, las leptomeninges pueden presentar fibrosis, pero esta reacción no se extiende al parénquima excepto en las regiones donde el córtex ha sido completamente destruido. A continuación se discutirán por separado algunos de los patrones de degeneración y de reacción más comunes.

Patrones degenerativos: desmielinización.

Es uno de los patrones más característicos de radionecrosis diferida tanto del cerebro como de la médula espinal, y tanto del hombre como de los animales de experimentación. Frecuentemente constituye la única evidencia de lesión radiogénica y representa el ejemplo más convincente de daño selectivo, tal y como fue observado por primera vez por SCHOLZ (1934).

En contraste con las placas de la esclerosis múltiple, la desmielinización radiogénica eventualmente da lugar a una pérdida progresiva de axones y el proceso finaliza en la formación de quistes, tal y como ha sido descrito en los estadios avanzados (MOUSTAFA y HOPEWELL, 1980).

INES y CARSTEN, (1961) y ZEMAN y cols. (1964) mostraron que si las ratas sobrevivían por un espacio prolongado de tiempo, la desmielinización progresaba a una destrucción completa de la sustancia blanca con pérdida de todos los elementos celulares y de los vasos sanguíneos, y eventualmente la sustancia gris seguía el mismo

destino. Ha sido observado también en monos (McLAURIN y cols., 1955) así como en el hombre. En vista de las observaciones precedentes, ZEMAN y cols. (1964) concluyeron que esas lesiones desmielinizantes habrían progresado a la necrosis si los pacientes o los animales de experimentación hubiesen sobrevivido lo suficiente.

Está asociada con anomalías discretas de los vasos sanguíneos, tales como fibrosis pericapilar y telangiectasias, así como con alteraciones degenerativas muy extendidas en las células intersticiales, tanto gliales como mesenquimales.

Patrones degenerativos: cambios de las células nerviosas y gliales.

Las alteraciones de las células neuroectodermales fueron puestas de relieve por primera vez por DAVIDOFF y cols. (1938) y BAILEY y BRUNSCHWIG (1938) como la característica morfológica de la radionecrosis diferida y están invariablemente presentes en el tiempo en que ésta se hace manifiesta. Sin embargo, estudios más recientes mostraron que tales cambios preceden al desarrollo de la necrosis tisular (BROWNSON y cols., 1964; CAVENESS y cols., 1968; HAYMAKER, 1962). Esto es fácilmente puesto de relieve en las grandes motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal, en un tiempo en el que la necrosis todavía no es manifiesta o se ve restringida a la sustancia blanca. El pericarion de las mismas muestra una pérdida parcial de la sustancia de Nissl, proceso descrito como esqueletización por SCHOLZ y cols. (1959), y que parece preceder a la muerte celular.

SCHADE y CAVENESS (1968) demostraron, en preparaciones de córtex cerebral irradiado impregnadas según el método de Golgi, una reducción progresiva de las ramificaciones dendríticas, especialmente las de segundo y tercer orden, con un acortamiento del tamaño de los procesos y un descenso en el número de espinas

sinápticas. En cierta manera, estos cambios recorren en sentido inverso el patrón de diferenciación neuronal durante el desarrollo postnatal.

En una serie de observaciones en humanos, ZEMAN (1966) halló anomalías más sutiles, en la forma de núcleos de aspecto extraño, plegamientos de la membrana nuclear, morfología en asa y poliploidía, todos ellos indicativos de lesión relacionada con los mecanismos de la mitosis. En estudios experimentales se vio que estas alteraciones estaban asociadas con anomalías en la distribución de la actividad enzimática, con una tendencia general al descenso de la actividad de las dehidrogenasas en los oligodendrocitos y un aumento de estas enzimas en los astrocitos.

Las reacciones axonales son comunes en las neuronas que pueblan el córtex supraadyacente a las lesiones cavitarias de la sustancia blanca (LAMPERT y DAVIS, 1964). También se encuentran cambios neuronales necrobióticos secundarios a isquemia y anoxia. Tanto los cambios de necrosis coagulativa aguda como los de citolisis crónica pueden acabar eventualmente en la mineralización de los elementos celulares muertos. Además de la mineralización de las neuronas en cariorrexis y de los cuerpos laminados, son comunes las áreas focales de depósito de material cálcico. A veces son todavía identificables las estructuras subyacentes sobre las cuales se ha producido la precipitación cálcica, mientras que en otros casos los agregados minerales parecen acumularse difusamente en las áreas de necrosis (WAKISAKA y cols., 1979). Los cambios degenerativos diferidos de las células neurogliales están presentes de forma casi invariable (ZEMAN y cols., 1962).

Cambios degenerativos en los vasos sanguíneos.

La infiltración plasmática, de las paredes de los vasos sanguíneos, a veces mencionada como degeneración fibrinoide, fue observada por primera vez por SCHOLZ (1935). Todavía continúa siendo el fenómeno degenerativo más característico de la radionecrosis diferida de las estructuras del sistema nervioso central. BEHREND y OSTERTAG (1949) diagnosticaron la existencia de esta enfermedad en biopsias por punción con aguja en las cuales se apreciaba este cambio patológico. Sin embargo, se ha observado que no siempre está presente. Se aprecia más comúnmente en los individuos de mayor edad, no habiendo sido vista en los niños (MARTINS y cols., 1977). En la médula espinal se apreció tan sólo en ratas que habían sido hechas hipertensas bien antes o bien después de la irradiación, pero no en animales normotensos aunque fuesen irradiados (ASSCHER y ANSON, 1962).

Frecuentemente los vasos sanguíneos alterados se ven rodeados por glóbulos homogéneos PAS-positivos (CLEMENTE y RICHARDSON, 1962; KLATZO y cols., 1961; KOHN y SCHLUNGBAUM, 1958; SAMORAJSKI y cols., 1964). KATZO y cols. (1961) sugirieron que esos glóbulos se desarrollarían a partir de acúmulos fluidos ligados a la membrana en el interior de los astrocitos.

Utilizando microscopía electrónica de barrido se observó un claro aumento del espesor de la membrana basal de los vasos en áreas del cerebro de conejo expuestas a dosis de 5.3 a 26.6 Krads, de 1 a 3 meses tras la irradiación. El engrosamiento de las membranas basales es una lesión significativa en el tejido nervioso sometido a la acción de las radiaciones ionizantes, tal y como fue demostrado por CERVOS-NAVARRO (1964) en el cerebro de conejo irradiado con una fuente de ^{60}Co . Una forma más consistente de degeneración es la fibrosis perivascular. Esta afecta en

particular a los capilares, siendo un cambio omnipresente que hace su aparición pronto tras la exposición (McDONALD y HAYES, 1967; WAKISAKA y cols., 1979).

Las telangiectasias, las cuales son razonablemente características de las lesiones radiogénicas de la piel, son halladas también en el cerebro y la médula espinal (ROGERS y cols., 1982). Estudios microangiográficos de HASLER (1966) y HASSLER y MOVIN (1966) demostraron en animales de experimentación la extensión de este cambio degenerativo. Estos investigadores estudiaron los efectos de diferentes radiaciones de rayos X de 195 Kv y 34 Mev, rayos gamma del ^{60}Co y protones de 185 Mev sobre cerebros de rata y conejo. Observaron telangiectasias en todos los animales que sobrevivieron 180 días ó más a una dosis única de 2100 a 2300 rads de irradiación con fotones, mientras que con 20.000 rads esta alteración se presentaba con una latencia de 90 días.

A pesar de la extensa y variada afectación de los pequeños vasos sanguíneos, las arterias y venas de gran calibre permanecen frecuentemente intactas (SAFDARI y cols., 1985). Sin embargo, las alteraciones vasogénicas secundarias se encuentran muy extendidas durante cualquier estadio evolutivo. Las hemorragias, generalmente asociadas con necrosis de las paredes de los vasos, son un hallazgo casi constante en el material humano y experimental (MARTINS y cols., 1977). La infiltración plasmática necrótica de los tejidos es a veces espectacular (ZOOK y cols., 1980; CURNES y cols., 1986).

A veces los vasos sanguíneos se ven ocluidos, bien por proliferación de la íntima (ZEMAN, 1949) o por tejido fibroso (COY y cols., 1969). En tales casos, el periodo de latencia puede ser inusualmente corto y la necrosis tisular isquémica extensa (COY y cols., 1969). Los focos isquémicos resultantes se observan de forma regular, pero el edema está ausente con frecuencia, especialmente en los estadios más avanzados (BOELLAARD y JACOBY, 1962; TUROWSKY y cols., 1986).

Patrones reactivos.

A la vista de la magnitud de los fenómenos degenerativos, los reactivos son mucho menos marcados y a esta discrepancia se debe la pérdida marcada de volumen de los tejidos afectados. De entre todos los elementos neuroectodermales, tan solo los astrocitos reaccionan con proliferación y mientras que este proceso da la impresión de ser exuberante, la realidad es que la velocidad de la misma es más lenta que en las reacciones normales (ALAJOURANINE y cols., 1961; BERNASCONI y cols., 1967). Los cambios proliferativos de los vasos sanguíneos son generalmente más pronunciados. La endarteritis de los pequeños vasos es frecuente y puede dar lugar a una oclusión completa del lumen. La formación cicatricial del tejido conectivo es, frecuentemente, de enormes proporciones, y puede ser observada con facilidad en la adventicia de los vasos sanguíneos de gran tamaño. El tejido cicatricial en sí mismo muestra una población escasa de fibroblastos, especialmente durante las fases avanzadas (KING y PARSONS, 1978).

Otro de los patrones reactivos de la radionecrosis diferida es la aparición de macrófagos. Estas células son representantes activos en las reacciones de hipersensibilidad retardada tales como la desmielinización isoalérgica. Ya en 1935, MARKIEWICZ sugirió la existencia de un mecanismo alérgico para las lesiones desmielinizantes radiogénicas, un concepto apoyado por otros (KINDT, 1953; ZULCH, 1960) y defendido arduamente por ROIZIN (1968). Este resumió el hipotético mecanismo como sigue: "Se cree que la irradiación de los tejidos lesiona las organelas intracelulares, en particular los lisosomas, y como consecuencia de ello, existe una liberación incontrolada de enzimas proteolíticos en los tejidos circundantes. Estos inician, a través de una lisis tisular y de una degradación química, una reacción en cadena del tipo de autosensibilización. Esta a su vez da lugar a una respuesta tisular hiperérgica similar a la que se observa en la encefalomiелitis alérgica experimental". A pesar de que algunos

autores negaron la existencia de tales macrófagos (INNES y CARSTEN, 1961; HAYMAKER, 1962; McDONALD y WELCH, 1966), ZEMAN y cols. (1961) observaron que los extractos hidrosolubles de tejido cerebral de ratas que presentaban manifestaciones precoces de este proceso morboso, contenían una substancia que liberaba un factor inhibitor de los mismos. Las lesiones iniciales en estos animales consistieron en una infiltración perivascular linfocítica y macrocitaria.

1.3.10.2.3. Historia natural de la radionecrosis diferida.

Las respuestas funcionales siguen casi inmediatamente a la irradiación, aún y cuando la dosis administrada no provoque alteraciones morfológicas definidas y duraderas. Frecuentemente, y ésto puede ser especialmente verdad para los efectos de dosis fraccionadas, estos estados funcionales anormales vuelven a la normalidad dentro del plazo de una semana (SATRAN y cols., 1984).

Sin embargo la idea de que el tejido irradiado es completamente normal en el periodo de latencia ya no puede mantenerse más tras haber sido aplicados métodos fisiológicos, psicológicos y morfológicos mucho más refinados (BINHAMMER y CROCKER, 1963). De hecho parece tratarse de un fenómeno catastrófico, involucrando un proceso evolutivo de degeneración celular e insuficiencia metabólica asociada con anormalidades fisiológicas y morfológicas no fácilmente detectables (LIERSE y FRANKE, 1970; ZEMAN y cols., 1968; WAKISAKA y cols., 1979).

En unas horas se presentan cambios discretos en la distribución de los fluidos en el seno de los tejidos irradiados (LIERSE y FRANKE, 1966), y los astrocitos muestran un acúmulo marcado de glucógeno y mucopolisacáridos (FRANKE y LIERSE, 1967; KLATZO y STEINWALL, 1966; LIERSE y cols., 1965; MIGUEL y cols., 1963).

Ninguna de esas anomalías es patognomónica de la irradiación, ni existe evidencia alguna de que esos cambios sean en modo alguno un requisito para el desarrollo ulterior de radionecrosis diferida. Son, frecuentemente, temporales, si bien el aumento de glucógeno en los astrocitos persiste durante largo tiempo tras la exposición, y diferidos si coexisten con necrosis de la sustancia blanca (MAXWELL y KRUGER, 1965; SAMORAJSKI y cols., 1964; ZOOK y cols., 1980).

Mucho énfasis ha recibido la existencia de infiltración perivascular linfoplasmocitaria como una respuesta precoz a la irradiación del tejido nervioso (ARNOLD y cols., 1954; HAYMAKER y cols., 1958; SCHOLZ, 1934). Sin embargo ZEMAN (1966) cree que a las cuatro semanas afecta a menos del 5% de los pacientes.

Parece ser que tras este brote de actividad degenerativa y reactiva, el cual puede durar varias semanas dependiendo de la dosis efectiva y de otras variables, el tejido vuelve a una condición más normal y estable al menos por un periodo limitado de tiempo (TUROWSKY y cols., 1986).

La siguiente fase está marcada por un aumento de la actividad de las deshidrogenasas en los astrocitos de la sustancia blanca, en un tiempo en el cual no se puede demostrar lesión alguna del parénquima. Simultáneamente se produce una reducción en la actividad de estas enzimas en los oligodendrocitos. La condición empeora progresivamente y está asociada con anormalidades discretas pero definidas de los núcleos de los elementos estromales vasculares y neurogliales, así como con un aumento continuo en la densidad de las células intersticiales (ZEMAN, 1963; ZEMAN y cols., 1964). Al mismo tiempo existe una tendencia a las hemorragias capilares, pequeños focos de necrosis y telangiectasias. Estas alteraciones progresan hasta una destrucción casi total de los cilindros axónicos, apareciendo primero como desmielinización. Esta es frecuentemente multifocal en distribución, si bien puede presentarse simultáneamente de forma difusa. Desde entonces se hacen manifiestas áreas masivas de necrosis,

hemorragias, focos de desmielinización, infiltración plasmática y otros cambios regresivos expresivos de lesión tisular. La progresiva pérdida de volumen del tejido irradiado es atribuible a una muerte diseminada de los elementos de todas las estirpes celulares (ORDY y cols., 1968).

1.3.10.2.4. Patogénesis de la radionecrosis diferida.

Aunque son varios los aspectos de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes que entran en este apartado, la mayor de las preguntas en este contexto continúa siendo la siguiente: ¿Por qué el tejido nervioso central sometido a irradiación sufre necrosis tras un intervalo que puede durar años y durante el cual los tejidos parecen funcionar normalmente sin mostrar alteraciones morfológicas? Aunque algunos estudios experimentales han mostrado cambios morfológicos progresivos pero moderados y anomalías electrofisiológicas durante el llamado intervalo silente, tales eventos son extremadamente raros en el humano, si es que se presentan alguna vez, quizás por el hecho de que para fines terapéuticos se emplean dosis relativamente pequeñas.

La historia natural de este ente morboso sirve como una base lógica para la exploración de su patogénesis. Las respuestas precoces, tales como el aumento de la citopemsis capilar, desplazamientos en la distribución de los fluidos, la acumulación de glucógeno y mucopolisacáridos en las células neurogliales y la muerte celular aguda diseminada con o sin proliferación microglial, pueden ser considerados como factores causales de la misma. Sin embargo estas respuestas no son requisito para el desarrollo ulterior de radionecrosis diferida.

Tras la desaparición de los cambios precoces, seguidos por un intervalo silente dosis dependiente, se pueden discernir tres tipos de fenómenos degenerativos progresivos en los tejidos irradiados: degradación parcial de las células nerviosas, engrosamiento de la membrana basal de los capilares, y alteraciones metabólicas de las células intersticiales.

La degradación parcial y progresiva de las células nerviosas irradiadas mucho antes de que la necrosis haga su aparición ha sido demostrada de forma conclusiva en el trabajo de SCHADE y CAVENESS (1968). ¿Puede explicar este fenómeno, de alguna forma el desarrollo ulterior de necrosis? La respuesta es no, dado que la degeneración neuronal progresiva con pérdida completa de células nerviosas es un tipo de reacción patológica común que nunca da lugar a necrosis de los tejidos (ZEMAN y SAMORAJSKI, 1971).

McDONALD y HAYES (1967) sugirieron que el engrosamiento de la membrana basal de los capilares representa el mecanismo patogénico básico para la radionecrosis diferida, mientras que para otros lo sería la insuficiencia vascular (DIHLMAN, 1960; HAYMAKER y cols., 1968; KINDT, 1953; KRISTENSSON y cols., 1967). De hecho la primera hipótesis sobre la patogénesis sugirió este último mecanismo (SCHOLZ, 1934). El apoyo que le dan a esta hipótesis la mayoría de los neuropatólogos es comprensible dado que esta enfermedad presenta todas las características de una insuficiencia vascular en la mayoría de las observaciones, en particular en el hombre y en los vertebrados de mayor tamaño. Incluso en animales más pequeños tales como la rata, HASLER (1966) observó hemorragias, necrosis vascular y telangiectasias como manifestaciones iniciales. Sin embargo se plantearon dificultades con esta hipótesis a partir de estudios experimentales en la médula espinal de la rata (INNES y CARSTEN, 1961) y en el cerebro del mono (VOGEL, 1959). En ellos las lesiones incipientes no eran de tipo vascular sino degenerativo, afectando primariamente a la sustancia blanca y resultando primero en desmielinización y más tarde en ruptura de los

cilindros de los axones. Más aún, la hipótesis no pudo explicar el retraso en la evolución de la necrosis, dado que la insuficiencia vascular del sistema nervioso central es un fenómeno agudo, a pesar de que la degeneración vascular subyacente de las paredes de los vasos sea un proceso crónico para el cual existe poca evidencia en el tejido irradiado preneocrótico. Por último, la insuficiencia circulatoria es más lesiva para la sustancia gris que para la sustancia blanca, un hecho en contraposición con el patrón de distribución de las lesiones. HAYMAKER y cols. (1968), máximos representantes de esta hipótesis, se abstuvieron de explicar la selectividad del daño a la sustancia blanca, y la expresaron en los términos siguientes: "La insuficiencia vascular resultante de las alteraciones hemodinámicas es un factor importante en el desencadenamiento de la radionecrosis diferida. A su vez puede ser inducida directamente por la radiación u ocurrir secundariamente como una consecuencia de la intervención de factores tales como el éstasis circulatorio". El periodo de latencia tras el cual se hace manifiesta se explica como sigue: "La gran variabilidad del periodo de latencia de la necrosis de los tejidos puede ser atribuido a variaciones temporales en el compromiso del sistema circulatorio".

Intentando aclarar la patogenia de la radionecrosis diferida, ZEMAN y cols. (1961) sugirieron que la pérdida de capacidad de reproducción de las células podría ser la clave para la comprensión del problema. Es bien sabido que los tejidos con un recambio rápido, tales como el epitelio intestinal, la médula ósea y la epidermis, reaccionan a las radiaciones ionizantes con una latencia que está en relación directa con la vida media de sus elementos celulares. Dado que el recambio de las células endoteliales y neurogliales es marcadamente lento, se sugirió que el periodo de latencia tan prolongado, podría guardar relación con la vida media de los mismos. La insuficiencia metabólica progresiva de la glia del tejido irradiado parece apoyar esta hipótesis. El efecto biológico más consistente de las radiaciones ionizantes, es la lesión al genoma. Parte de este daño es reparado subsecuentemente, pero un cierto número de células sufren lesiones permanentes en la forma de mutaciones somáticas. Para las células en interfase, estos eventos tienen

escasa repercusión. En cambio en las células en división se hacen manifiestas tales mutaciones en la forma de deficiencias metabólicas. De entre los elementos neurogliales, tan solo los oligodendrocitos mantienen la capacidad de dividirse, de tal forma que con cada división aumenta el número relativo de células genéticamente incompetentes. Es este aumento progresivo de oligodendrocitos incompetentes genética y metabólicamente, el responsable del desplazamiento de la actividad enzimática oxidativa de los astrocitos y de la desmielinización. Una vez que se alcanza un cierto grado de insuficiencia metabólica del tejido debida a un aumento gradual de la proporción de células hijas incompetentes, la necrosis del mismo hace su aparición.

Esta hipótesis acomoda todos los efectos diferidos conocidos así como su evolución. Además explica el acortamiento del periodo de latencia por factores postirradiación. Asumiendo que el tejido irradiado durante el estado preneocrótico morfológicamente normal es, sin embargo, genéticamente insuficiente, ZEMAN y cols. (1966) expusieron los animales irradiados a hipertensión renal, edema y a tirotoxicosis con la intención de provocar una situación de sobrecarga. En todos los casos el periodo de latencia se vió reducido de forma significativa, apoyando la idea de que la reactividad del tejido irradiado estaba alterada, al estarlo la resistencia de las células intersticiales somáticamente mutadas. El mismo razonamiento explica que las alteraciones vasculares ejerzan un efecto lesivo sobre los tejidos que albergan elementos celulares incompetentes. Por lo tanto cualquier condición que provoque depresión enzimática o desencadene proliferación celular constituye un estímulo al cual el tejido irradiado responde con necrosis (ZEMAN y cols., 1966).

1.4. MODELO DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL CRONICA EN EL GATO POR OXIDO DE COBALTO: RAZONES PARA SU ELECCION.

El modelo utilizado será el de una epilepsia focal en el córtex sensitivo-motor del gato parasagital izquierdo a nivel de los gyri praecoronalis y postcoronalis (Figura 2).

El agente epileptógeno elegido será el óxido de cobalto, en forma de polvo, que será depositado a nivel epidural. La dosis a emplear será de 30 mgrs.

Se busca un modelo de epilepsia focal y crónica y con las mínimas alteraciones histológicas.

1.4.1. POR QUE EL GATO COMO ANIMAL PARA EL PRESENTE MODELO EXPERIMENTAL.

La elección ha sido efectuada en base a una serie de criterios de índole tanto teórica como práctica.

Constituye un animal cuya relativa fácil obtención, mantenimiento y manejo permiten la realización de series experimentales del tamaño adecuado para permitir su tratamiento estadístico y la obtención de conclusiones estadísticamente significativas. Además presenta una gran resistencia al trauma quirúrgico y es un animal comúnmente utilizado para los estudios sobre epilepsia. De hecho y según BOUDREAU y TSUCHITANI (1973): "la mayoría de los trabajos de neurofisiología han sido efectuados

en el gato. Ningún otro animal ha sido estudiado de forma tan detallada. La uniformidad de su cráneo le convierte en idóneo para la experimentación sobre el SNC".

Su expectativa de vida es de 6 a 8 años por término medio, pudiendo alcanzar los 16 a 20 años si es sometido a cuidados, fundamentalmente los gatos domésticos (BRONSON, 1979). Por lo tanto su empleo en estudios crónicos no plantea problemas en cuanto a su supervivencia.

Su cerebro presenta escasas variaciones de unos animales a otros (a diferencia del perro y del conejo, por ejemplo) salvando las variantes de los patrones de distribución de las circunvoluciones cerebrales (KAWAMURA, 1971). Además, en caso de existir asimetría o alteración del patron de éstas, es más frecuente en las áreas posteriores (lóbulo occipital) que en las anteriores (WEBSTER, 1981) que es donde se efectuará el presente estudio. Por otra parte existen atlas en los que se encuentra perfectamente sistematizado su SNC (REINOSO, 1961), como resultado de que éste haya sido estudiado extensamente. Tan solo el sistema nervioso del hombre y de algunos primates subhumanos ha sido estudiado con mayor detalle y mucho de lo que se sabe acerca de la electrofisiología animal normal y patológica procede de estudios en este mamífero.

Por otro lado, se encuentra lo bastante elevado en la escala filogenética como para que los estudios en él realizados puedan ser, salvando las correspondientes distancias, extrapolados a la especie humana.

La hemorragia no ha constituido en sí un problema al tratarse de un animal de un tamaño aceptable.

La razón del gato y no del conejo, el ratón o el cobayo (las ratas y los ratones tienen la ventaja de su baja carestía, y el poco costo de su alimentación y alojamiento) reside en que estos últimos tienden a curarse espontáneamente con el paso

del tiempo, mientras que el primero no. Además son animales cuyo SNC es demasiado pequeño, de tal forma que resultaba materialmente imposible, por problemas de espacio, la implantación de los 18 electrodos requeridos para la práctica de los estudios de cartografía cerebral. Sin duda alguna el mono sería el animal ideal para los estudios de epilepsia. Sin embargo razones de índole económica (por su precio y por la carestía de su manutención) lo convierten en inaccesible para muchos laboratorios.

1.4.2. ¿POR QUE UN MODELO CRONICO?

Debe de ser un modelo en el cual no se evolucione a la curación espontánea, sino antes bien al empeoramiento progresivo de la enfermedad. Ello permitirá el actuar en distintos periodos de tiempo, suficientemente separados unos de otros como para permitir la recuperación del animal de los actos anestésicos y maniobras quirúrgicas, así como evitar los falsos resultados debidos a la curación espontánea.

El término crónico se emplea no solo en el sentido obvio de larga duración sino para indicar que el modelo incluye la fase ictal así como la interictal de la epileptogénesis (MORELL, 1974).

En base a este criterio fueron rechazados todos los modelos agudos de epilepsia, tales como el frío, la es tricnina, la ouabaina y la penicilina, quedando reducida la elección al modelo por gel de alumina y a los metales epileptógenos.

1.4.3. ¿POR QUE UN MODELO DE EPILEPSIA FOCAL?

Epilepsia focal significa simplemente que el proceso irritativo se encuentra limitado a un agregado neuronal relativamente pequeño y preciso (MORRELL, 1974).

El foco debe de ser pequeño, definido, fácilmente localizable y con acceso sencillo para las radiaciones ionizantes. Con ello podrá ser determinado el efecto de estas sobre el mismo, cuya localización y dimensiones son conocidas de antemano.

El modelo deberá ser, pues, de epilepsia focal en el córtex del animal, dado que las estructuras profundas son de más difícil acceso, tanto para el agente epileptógeno como para las radiaciones ionizantes. La ubicación en el mismo facilita las maniobras de localización del foco previas a la irradiación, además de hacer más sencillo el cálculo de la dosis a administrar. Por tales razones fueron rechazados los modelos con aplicación en tálamo, mesencéfalo, y en general en cualquier estructura profunda.

1.4.4. ¿POR QUE SE ELIGIO EL CORTEX SENSORI-MOTOR?

Hay un gran cuerpo de evidencia obtenido en estudios de crisis agudas en animales inducidas por drogas convulsivantes aplicadas tópicamente (GLOOR y cols., 1966) o por estimulación eléctrica (FRENCH y cols., 1956; GARNER y cols., 1958), así como por experiencia clínica en epilepsia humana que indican que las crisis son más fácilmente inducidas en ciertas zonas específicas del SNC. El córtex sensorimotor es una de esas áreas susceptibles y muchos de los estudios con gel de alumina han sido

efectuados en esta región cortical, particularmente en el mono (KOPELOFF y cols., 1942 y 1954; WARD y cols., 1948; WARD, 1969).

Aunque la diferente susceptibilidad del córtex precentral versus poscentral no ha sido sistemáticamente analizada, PURPURA y cols. (1964) afirman que las lesiones en el córtex postcentral provocan una incidencia mayor de crisis convulsivas espontáneas comparadas con los focos restringidos al gyrus precentral. Esta región cortical es también epiléptica en el gato, en el cual pueden ser inducidas crisis clínicas espontáneas (MAYMAN y cols., 1965; SCHMALBACH, 1970). Precisamente estos dos últimos son los que se eligieron para el presente estudio, no solo por su mayor "epileptogenicidad", sino porque están por detrás de la proyección del seno frontal, con lo cual su acceso no se ve complicado por contaminación bacteriana. Son además de fácil localización intraoperatoria, por cuanto la sutura coronal, que se proyecta sobre el sulcus coronalis, sirve de referencia (Figura 3).

1.4.5. POR QUE UN MODELO CON ESCASA REPERCUSION CLINICA.

No se pueden emplear modelos con crisis epilépticas frecuentes ni graves clínicamente, pues ello reporta la necesidad de administrar medicación para evitar la muerte del animal en status epilepticus, como es el caso del modelo por sulfato de zinc. La administración de fármacos antiepilépticos puede provocar alteraciones histológicas, con lo que se dificulta la valoración de las desencadenadas por la radiación. Además, en el gato la administración de la medicación resulta técnicamente dificultosa por cuanto los comprimidos son rechazados y si se disuelven en el agua, éste nota un sabor raro y rehusa beber.

1.4.6. POR QUE NO ALTERACIONES HISTOLOGICAS.

Idealmente el agente epileptógeno no debería desencadenar cambios tisulares en el foco epiléptico. La finalidad es la de poder evaluar el efecto histológico de las radiaciones ionizantes a este nivel. De ahí que fuese desechado el modelo por gel de alumina, pues provoca la aparición de un granuloma en el punto de su aplicación. Además GASTAUT y cols. (1959) apuntan la dificultad de conseguir una lesión localizada mediante el empleo de gel de alumina, mientras que puede conseguirse fácilmente con el cobalto.

El agente epileptógeno debe de ser colocado a nivel epidural, en un intento de reducir el área de necrosis cortical que se desencadena. Así PAYAN y cols. (1965) utilizaron cobalto metálico en la rata, colocándolo en tres ubicaciones: intracortical, subdural y epidural. Las tres demostraron ser efectivas en la producción de lesiones epileptógenas. Sin embargo, la necrosis del cerebro subyacente fue mucho menor en el grupo epidural.

1.4.7. POR QUE OXIDO DE COBALTO.

Se eligió el cobalto en base a su efectividad para desencadenar un cuadro de epilepsia crónica, incluso y cuando es colocado a nivel epidural (PAYAN y cols., 1965).

Se empleó óxido de cobalto y no cobalto puro porque el primero no provoca una necrosis amplia, sino que es mucho más limitada, mientras que en el segundo es mucho más extensa (HOCHERMAN y REICHENTHAL, 1983).

1.4.8. SISTEMA DE REGISTRO.

Los problemas técnicos inherentes a la implantación de electrodos crónicos en animales de experimentación tienen infinidad de soluciones (McADAM y cols., 1961; RETZLAFF y FONTAINE, 1964; RAY, 1965), todas ellas más o menos satisfactorias y con una gran variedad en cuanto a complejidad técnica y a costos materiales. En general cada grupo de investigadores ha desarrollado con más o menos ingenio una metodología propia.

La mayor dificultad quizás se haya presentado siempre en la conexión de los electrodos de registro a un conector externo, que a su vez podrá ser conectado al terminal del electroencefalógrafo (McADAM y cols., 1961). El conector externo debe sobresalir en la cabeza del animal por encima de la piel, lo cual es un factor importante desde el punto de vista técnico.

Generalmente tras la incisión y despegamiento del cuello cabelludo y planos superficiales se colocan unos tornillos en la calota, cementándose el sistema de tornillos, electrodos y base del conector con un cemento de tipo acrílico de endurecimiento rápido (RAY, 1965).

Tras colocar los tornillos se les suelda un cable de conexión, que a su vez será soldado a una de las conexiones del conector. La conducción de calor durante la soldadura es pequeña con cables delgados, de modo que no hay lesiones en el cerebro

subyacente. Si hay que emplear cables de mayor sección se aconseja crear un sistema de descarga térmica, ya sea pinzando el cable con una pinza de hemostasia, o bien con una linterna mojada con suero fisiológico (RAY, 1965). Todas las soldaduras son aisladas con una capa fina de cemento acrílico (ROSE, 1966).

Los conectores de plastimetal miniaturizados son ampliamente utilizados para la conexión de electrodos crónicos, tanto corticales como subcorticales (SUTTON, 1962; JIMENEZ y ESCOBAR, 1963).

Una vez que el cemento acrílico endurece (polimeriza) se convierte en un producto no tóxico para los tejidos. Sin embargo el monómero líquido utilizado para preparar la mezcla es altamente tóxico, incluso y diluido con suero o linfa (LAGERWERFF y SMITH 1961). En vista de la toxicidad de la mezcla en polimerización, es importante que el periostio sea legrado completamente del campo operatorio (McADAM y cols., 1961).

Debe de aplicarse una capa de cemento sobre la calota antes de colocar los cables de conexión, con el fin de aislarlos del hueso de la bóveda craneal, sumergiéndolos en el seno de un material eléctricamente no conductor (LAGERWERFF y SMITH, 1961).

Otro problema técnico puede derivarse del hecho de que los senos frontales del gato y de otros animales son muy grandes y se superponen a los lóbulos frontales, particularmente en el macho adulto (JIMENEZ y ESCOBAR, 1963). A este nivel se separa la tabla interna de la externa, con lo cual los tornillos pueden no llegar a la dura. Al quedar en el interior del seno, bien por distancia excesiva o por disposición no perpendicular sino oblícua, los registros son de calidad muy inferior (LAGERWERFF y SMITH, 1961).

Se eligió la colocación epidural de los electrodos de registro por ser los que menos lesiones provocan, no desencadenando ninguna manifestación de tipo epiléptico en los animales de control, como no sea un descenso transitorio de la amplitud del trazado EEG tras la intervención (DOW, 1962).

Primero se intentó con electrodos con punta de plata clorurada, pero se movían y daban lugar a malos registros por la existencia de interferencias y artefactos.

Posteriormente se colocaron tornillos en la calota que iban soldados al sistema de conexión. Fue el sistema que dio mejores resultados.

En un principio los tornillos fueron de acero inoxidable, para más tarde ser sustituidos por otros de latón. La razón fue que los segundos soldaban mejor con el estaño y daban lugar a mejores trazados.

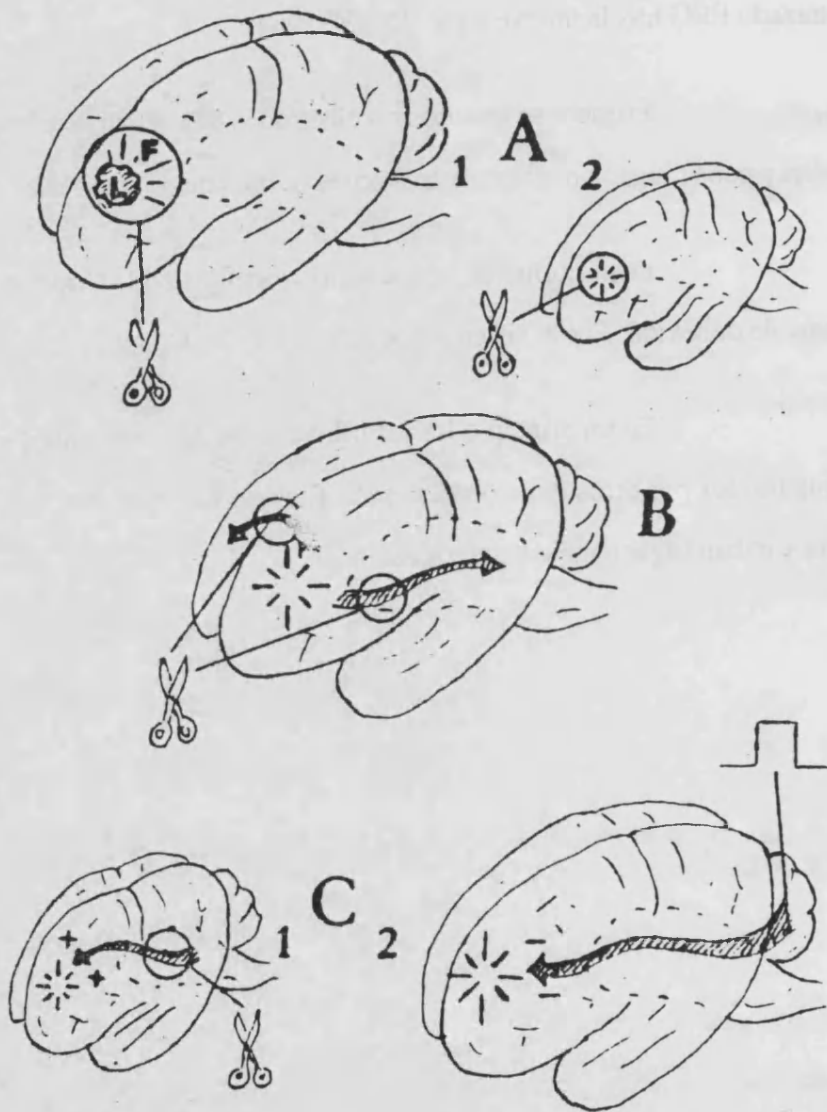


Figura 1: Diagrama de los diversos abordajes en el tratamiento quirúrgico de las epilepsias.

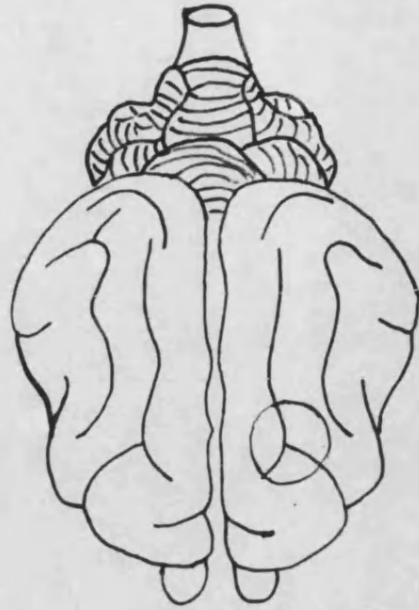


Figura 2: Cerebro del gato adulto. En rojo se aprecia el área donde fue ubicado el óxido de cobalto

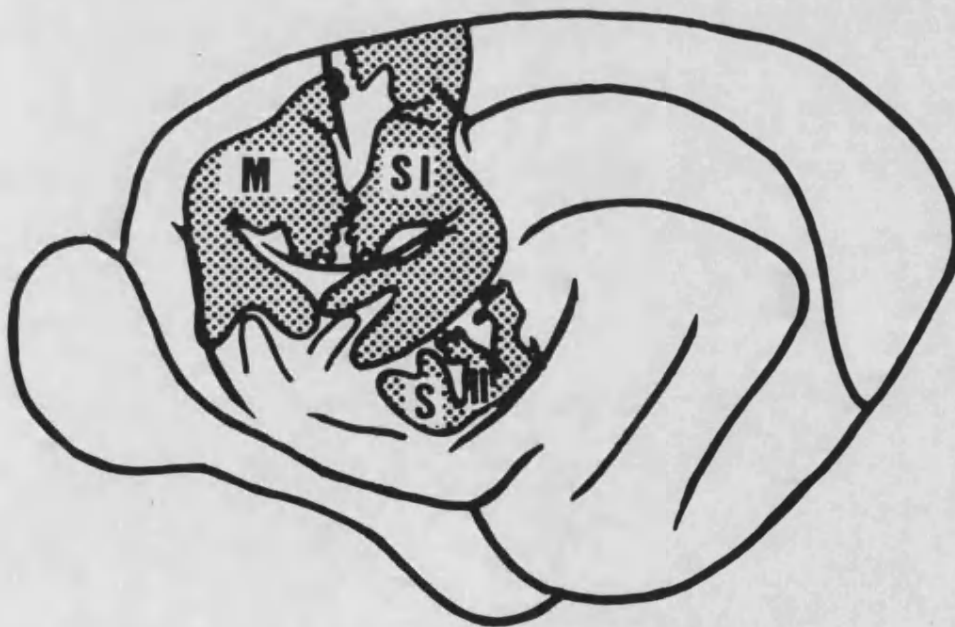


Figura 3: Topografía cortical de las áreas motoras y somestésicas del gato. En rojo el área de ubicación del óxido de cobalto. **M** : Area motora. **SI** : Area somestésica primaria. **SII**: Area somestésica secundaria.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1. REVISION HISTORICA.

Epilepsia... palabra que desde antiguo ha despertado horror, temor, engendrando un verdadero ostracismo social.

Durante miles de años fue considerada como la posesión por espíritus o demonios y por ello tratada con exorcismos y brujería.

La escuela hipocrática es la primera en creer en el carácter orgánico de las lesiones y por ello en proponer remedios, entre ellos la cirugía. Sin embargo, su conocimiento se limitaba a la epilepsia postraumática.

Durante mucho tiempo los relatos quirúrgicos, a más de anecdóticos y aislados, se limitaron a los casos de epilepsia con lesión orgánica clara (abscesos, fracturas, etc.), por no mencionar las culturas en las que se pretendía dejar salir el demonio allí encerrado.

Todavía en el siglo XVIII SIEVEKING, propone el extracto de muérdago porque esta planta se adhiere a los árboles y no cae, por lo que su extracto evitaría la "caída" del epiléptico.

El primer gran paso lo da LOCOCK (1857) cuando describe el efecto antiepiléptico de los bromuros, que él aplica erróneamente creyendo que la crisis epiléptica tiene un origen erótico.

Un nuevo giro se produjo en el pensamiento médico con la concepción anatómo-clínica de la enfermedad. Esta última estaría provocada por una lesión orgánica, localizada y concreta, situada en un órgano interno del cuerpo humano. El diagnóstico consistía entonces en deducir de los síntomas del enfermo la localización y la especificidad de la lesión. Según el sueño de Françoise Marie Xavier BICHAT (1825), el fundador de esta

nueva concepción nosológica, la medicina sería una verdadera ciencia si se consiguiese que el proceso lógico del diagnóstico fuese exacto, a base de observación y verificación.

BOERHAAVE (1762) describe los primeros resultados de la anatomía patológica en los epilépticos: la esclerosis incisural secundaria a los traumatismos del parto. Así aparece el concepto de lesión epileptógena y la cirugía encuentra una razón clara para actuar. Un nuevo reto se alzó ante la mirada y las manos del médico, y más concretamente de los cirujanos.

Las primeras intervenciones de la era actual estuvieron plagadas de fracasos, debido mayormente a las tres grandes barreras de la cirugía en aquellos tiempos: el dolor, la hemorragia y la infección. El avance continuo y progresivo de la técnica quirúrgica hizo posible con la invención de las técnicas anestésicas, la hemostasia y la asepsia, que las manos del cirujano penetrasen en las tres cavidades del organismo: la abdominal, la torácica y la craneal.

Pasaron los años, la concepción anatomoclínica cedió en parte a la fisiopatología pero los éxitos de la técnica quirúrgica se fueron afianzando, siguiendo el camino emprendido. Sin embargo todavía quedaba un punto por superar. La cirugía, por definición, solo actúa sobre lesiones localizadas, cuya ubicación en el espacio tridimensional es conocida de antemano. Por ello no se podía intervenir sin conocer la localización exacta del foco.

Un paso gigante lo da BERGER (1929) cuando describe el EEG humano. Con ello la existencia o no de enfermedad podía ser determinada, así como el punto de origen de la misma. Los primeros estudios electrocorticográficos fueron descritos por FOERSTER Y ALTENBURGER (1935), y ERICKSON (1940). La demostración de la hiperirritabilidad de un foco epiléptico, comprobada por una postdescarga prolongada en respuesta a la estimulación eléctrica, fue señalada más tarde por WALKER y cols. en 1949, como una ayuda para la localización del mismo. La electrocorticografía demostró que la cicatriz en sí

misma no es epileptógena, y que esta actividad anormal se debe al área de tejido cerebral más o menos alterado que la rodea.

En 1964 WESTRUM y cols. observan una pérdida de dendritas y espinas sinápticas en el foco epiléptico experimental y atribuyen a este fenómeno de deaferentización parcial el origen de la epileptización de las neuronas del mismo. En este sentido ANDERSON y cols. (1971) observan que la deaferentización experimental del núcleo caudalis del sistema trigeminal provoca una enorme hiperactividad de sus neuronas, que aparece alrededor de las tres semanas de la misma, y que tiende a incrementarse con el tiempo.

En 1973, WYLER, FETZ y WARD observan que a pesar de que la diferencia de potencial de la membrana epiléptica es similar al de las neuronas sanas (90 mv), la frecuencia de descarga de las epilépticas se halla alterada, caracterizándose por descargas recurrentes de potenciales de alta frecuencia del orden de 200-900 ciclos/seg. Creen que para que un agregado de células nerviosas epilépticas desencadene una crisis deben de reclutar a las neuronas vecinas y conseguir una sincronía de descarga hasta alcanzar la denominada "masa crítica", momento en el cual hacen su aparición las manifestaciones clínicas. El objetivo de la cirugía sería la destrucción selectiva de estas neuronas marcapaso. En esta línea MOSELEY, OJEMANN y WARD (1972) observan que las neuronas epilépticas son más sensibles a la hipotermia, y proponen su aplicación para la destrucción selectiva de las células nerviosas enfermas con preservación de las sanas.

Con todo el tratamiento quirúrgico distaba mucho de ser ideal. La vieja cirugía, siempre mutilante, debía de sacrificar zonas, a veces insacrificables por la pérdida funcional o por las secuelas desencadenadas.

Un nuevo paso adelante lo da LEKSEL (1951) al aplicar fuentes de energía externa para destruir pequeños volúmenes de tejido cerebral sin necesidad de abrir la calota, ni tan siquiera de incidir la piel. Es la técnica que se conoce como radiocirugía, y que vino a

suponer una gran aproximación a la intervención quirúrgica ideal: indolora, exangue y sin posibilidades de infección ni complicaciones.

En 1964 MANLAPAZ y cols. observaron que la irradiación con ultrasonidos libró de las crisis epilépticas y de las alteraciones EEG a los gatos epilépticos por gel de alúmina. Los estudios postmortem mostraron que la erradicación del foco se producía sin destrucción extensa del tejido cerebral adyacente y sin provocar la formación de adhesiones cortico-durales. Microscópicamente, el foco epiléptico irradiado se pudo distinguir del tratado quirúrgicamente por la ausencia de tejido trabecular laxo vascularizado cicatricial y por la pobreza de fibroblastos y fibras de colágeno. Por ello concluyeron que la irradiación focal con ultrasonidos se había mostrado como el método de elección para la destrucción de pequeños volúmenes de tejido cerebral de cualquier zona del SNC, sin efectos indeseables para los tejidos circundantes. Creyeron que era el tratamiento ideal para la epilepsia dado que además de no lesionar las estructuras vecinas la cicatriz resultante tiene muy escaso potencial epileptógeno. Tiene la ventaja de ser un procedimiento completamente extradural, reduciendo el riesgo de sepsis, de adhesiones cortico-durales y de lesión de la piamadre, factores que contribuyen a la instauración de la epilepsia postraumática y a su recidiva tras la resección quirúrgica. La curación se produce por gliosis, sin cambios apreciables con el paso del tiempo.

Sin embargo LEKSEL (1957), después de probar diversas clases de energía externa, entre ellas los ultrasonidos, elige las radiaciones ionizantes como las más idóneas para el logro de la radiocirugía estereotáxica.

ELOMAA (1980), propone un mecanismo no sináptico en la epileptogénesis focal, en la que existiría una pérdida neuronal con disminución de las descargas sinápticas. Para compensar este déficit, se produciría una liberación de somatoestatina, que sería así la responsable de la epileptogénesis. Así pues, la epilepsia focal no sería controlada por el input sináptico, sino por factores responsables del equilibrio en la

curación de las lesiones cerebrales, tales como la somatoestatina. Esta regula los procesos de crecimiento y tiene efectos epileptógenos cuando se aplica intracerebralmente. Sin embargo, la liberación de esta substancia en el LCR en ciertos procesos patológicos del SNC no se acompaña de manifestaciones convulsivas, lo que indica que el efecto epileptógeno de la misma debe de depender del lugar en que se libera. La acción de los anticonvulsivantes en la epilepsia focal se debería a su antagonismo con los efectos de membrana. La anulación de su liberación provocaría una desinhibición de la proliferación cicatricial, lo que explica la hiperplasia gingival tras la administración prolongada de fenitoína. Sobre esta base, ELOMAA (1980) cree que la supresión de la liberación de esta hormona podría lograrse sin la destrucción del tejido cerebral mediante la irradiación del foco epiléptico con a dosis bajas. Pensando en aplicar la técnica de la radiocirugía descrita por LEKSEL (1951), propone la irradiación del lóbulo temporal como una alternativa a la resección quirúrgica del mismo por epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico (ELOMAA, 1980).

GAFFEY y cols. (1981) opinan que la mejor aproximación al control de la actividad epiléptica consiste en aquella que represente la interferencia más pequeña con las funciones de los tejidos normales que circundan al foco. En base a ello proponen el reducir la difusión de las descargas epilépticas provocando una lesión laminar inmediatamente por debajo del mismo. Ello crearía una banda totalmente desprovista de elementos nerviosos, que actuaría de barrera para la difusión de las descargas que se originan en el agregado neuronal epiléptico. Para ello utilizan en el foco epiléptico por gel de alúmina en el gato el pico Bragg de iones de neon con dosis de 60 a 80 Gy. Sin embargo esta técnica distaba todavía del ideal, pues consistía en efectuar una especie de "topectomía" radiogénica, a pesar de que según VAN DYKE y JANSSEN (1963) ofrecía mejores resultados que la quirúrgica a cielo abierto.

Con anterioridad, se recoge la aplicación de radioterapia en los epilépticos desde principios de siglo. Sin embargo, la mayoría de los autores la aplican como "antiinflamatoria" en los casos de epilepsia postraumática, con buenos resultados (BARRE, 1945; BAUDOUIN, 1951). Otras vías de actuación fueron menos afortunadas. Así la

irradiación de la cápsula suprarrenal (FRANKEL y KURTZAHN, 1931), o la del sistema nervioso simpático (ALTSCHUL, 1935). Por su parte VON WIESER (1939), refiere los malos resultados obtenidos tras la irradiación de la médula espinal y/o medula oblonga. Poco éxito era de esperar por cuanto la radiación no se aplicaba al foco en sí, sino de una forma más o menos difuminada a áreas normales del SNC.

Otras aportaciones sobre el efecto de las radiaciones ionizantes en la epilepsia fueron las de SCHWARTZBAUM y cols. (1958), que observaron que tras una única exposición corporal total de 500 rads el umbral electroconvulsivo de la rata se veía reducido. Por su parte STARBUCK (1962) encuentra en ratones un aumento notable de la sensibilidad a las crisis audiogénicas a dosis de irradiación más bajas. En este orden de cosas VELLING y cols. (1982) observan que la irradiación del foco epiléptico con rayos ultravioleta da lugar a un aumento de la actividad ictal.

Sin embargo, y a pesar de que ELOMAA (1980) lanza su propuesta y de los trabajos de GAFFEY y cols. (1981), no son sino BARCIA SALORIO y cols. (1985) los primeros en aplicar la radiocirugía a los focos epilépticos humanos determinados por EEG, ECoG y SEEG. Sus resultados son buenos, consiguiendo la curación de la mayoría de los pacientes, retirándoles totalmente la medicación y sin recurrencia de las crisis. No es sino entonces cuando este trabajo toma cuerpo, con el fin de determinar el porqué la radiocirugía cura la epilepsia y cuales son sus efectos a nivel de los tejidos. También interesaría ver nuevas vías de mejorar su acción y con ello sus resultados a nivel clínico.

2.2. HIPOTESIS DE TRABAJO.

El foco epiléptico se supone que está provocado por neuronas marcapaso que se descargan a un ritmo más rápido (1000 descargas/seg) que las normales, y que tienen

el poder de reclutar a las neuronas con ellas interconectadas hasta que se consigue una masa suficiente para desencadenar una descarga epiléptica (WARD, 1969). La deaferentización, mecanismo sináptico, sería la responsable de la epileptogénesis (WESTRUM y cols., 1964).

Dado el hecho de que las radiaciones ionizantes han curado a algunos enfermos epilépticos humanos afectados de malformaciones arteriovenosas cerebrales, tumores de baja malignidad y de epilepsia focal idiopática (BARCIA SALORIO y cols., 1985), a priori se puede pensar en los siguientes mecanismos:

1) Destrucción de las neuronas marcapaso parcialmente deaferentizadas, más sensibles a la irradiación.

2) Favorecimiento de los mecanismos de plasticidad neuronal con la reaferentización de las neuronas previamente deaferentizadas. Sobre esta base MALIS y cols. (1962) observan una gran proliferación dendrítica unos días después de la producción de una lesión laminar con deuteronos en la lámina IV del córtex cerebral del conejo.

3) La irradiación con 10 Gy o más disminuye la actividad bioeléctrica del córtex cerebral (MONNIER y KRUPP, 1962).

4) Descenso de los niveles de somatostatina a cifras normales, consiguiendo con ello la estabilización de las sinapsis (ELOMAA, 1980).

5) Por cicatrización glial, que aumentaría la capacidad de la glía para eliminar el potasio liberado como resultado de la actividad neuronal (POLLEN y TRACHTENBERG, 1970).

6) Por desmielinización de los áxones de las neuronas parcialmente deaferentizadas.

7) Por algún tipo de lesión vascular.

2.3. OBJETIVOS.

1) Creación de una técnica para el desencadenamiento de un foco epiléptico en el córtex cerebral del gato que satisficiese los siguientes requisitos:

- a) **Fiabilidad en la producción del foco epiléptico.**
- b) **Persistencia de la actividad epiléptica.**
- c) **Daño histológico mínimo.**
- d) **Metodología sencilla.**

2) Estudio del efecto de la radiación gamma de 2,5 Mev sobre el foco epiléptico experimental en el gato a dosis de 10 Gy con vistas a considerar:

- a) **Si existe o no "curación" del mismo.**
- b) **Caso de presentarse la curación, explicar los mecanimos de la misma.**
- c) **Comprobar los efectos de las dosis que se administran en la radiocirugía de los focos epilépticos en humanos. Ver posibilidades de mejorar los resultados.**
- d) **Efectos subyacentes a nivel de los tejidos.**

3. MATERIAL Y METODO.

3.1. INTRODUCCION.

El presente estudio fue efectuado en la Sección de Neurología de la Cátedra de Anatomía y en la Sección de Neurocirugía Experimental de la Facultad de Medicina de Valencia. Esta última se encuentra ubicada en la Sección de Neurología del Instituto Ramón y Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

El material técnico necesario fue facilitado por la Cátedra de Anatomía y por la propia Sección de Neurocirugía Experimental.

Para la valoración de los EEG se contó con el Servicio de Electroencefalografía del Hospital Clínico.

Para la ejecución de la Cartografía cerebral se dispuso del Cadwell-8400 del Doctor Don Alvaro Pascual-Leone.

La irradiación de los animales se llevó a cabo con la colaboración del Departamento de Radiología y Medicina Física del Hospital Clínico, siendo empleada la unidad Theratron-780.

Las técnicas histológicas fueron efectuadas en el Departamento de Anatomía Patológica del mismo Hospital.

Se contó también con la ayuda técnica de Don César Avellaneda, en su labor de preparar los sistemas de registro, así como los aparatos necesarios para ello.

En esta sección se pretende exponer el método y los pasos seguidos en la experiencia, así como el material requerido en cada una de las etapas. En cada apartado se justificará el procedimiento empleado, señalándose los inconvenientes y problemas surgidos. Las distintas etapas que integran el trabajo serán analizadas sucesivamente.

3.2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

En esta sección se hará un estudio del procedimiento seguido de una manera secuencial: desarrollo del modelo animal experimental de epilepsia focal, y más tarde, la aplicación de las radiaciones ionizantes sobre dicho foco epiléptico experimental. Todas las etapas se irán desarrollando sucesivamente y serán analizados los elementos materiales y la metodología implicada en su realización.

3.2.1. ANIMAL DE EXPERIMENTACION EMPLEADO.

Hemos empleado como animal de experimentación, en todo el presente trabajo, al gato común (*Felis Domestica*). A lo largo de la experiencia se emplearon 100 animales.

En cuando a su procedencia, en su mayoría eran salvajes, siendo capturados con red caza-gatos o con una trampa metálica construida ex professo por el Servicio de Mantenimiento del Hospital Clínico.

Algunos fueron donados por sus dueños, tras ser informados convenientemente sobre el experimento, pero siempre capturados con red, pues el gato es un animal terriblemente agresivo cuando se siente acosado. En general la captura de los mismos fue una tarea bastante engorrosa, teniendo que agradecer en este aspecto la colaboración prestada por un sin fin de personas que a tal efecto brindaron sus servicios.

Ambos sexos fueron empleados indistintamente, cuidando simplemente de rechazar las hembras durante los periodos gestacionales. En ningún caso se presentó un

embarazo tras el acto quirúrgico, a pesar de que convivían machos y hembras. Tampoco se observó ninguna gestación iniciada durante el cautiverio, hecho quizás atribuible al relativo hacinamiento de los animales. Hubo 45 machos y 55 hembras.

El peso oscilaba entre los 2.5 y 4.5 Kgrs., siendo el límite inferior el signo tomado de referencia para considerar a un animal como adulto, pues la estimación de su edad por otros parámetros resultó imposible. El límite superior es el peso máximo que alcanzaron los de mayor tamaño, que fueron machos todos ellos. En general, el macho adulto viene a pesar por término medio un kilo más que la hembra de su misma edad.

Durante toda la experiencia, desde su captura hasta su sacrificio, fueron alojados en una jaula colectiva. Esta posee una superficie de 30 metros cuadrados y una altura de 2,5 metros. Consta de tres partes, dos de ellas de tela metálica y una tercera con paredes y techo de cemento. En esta última existen bancos, así como estufas (dos), con la finalidad de facilitar su acomodamiento durante la noche. Las dos extensiones metálicas reciben abundante sol y constan de casetas donde pueden pasar el día.

Gozaban de libre acceso a agua corriente (que fluctuaba constantemente), les era distribuida comida dos veces al día (a medio día y por la noche) y disponían de un recipiente de 1x1 metros con serrín para sus necesidades.

La alimentación consistió en restos de carne y pescado, proporcionados por las pinches de la Sala de Neurocirugía y del Servicio de Cocina del Hospital Clínico. Se cuidó siempre de que hubiese comida en exceso, pues se observó que había un orden jerárquico, comiendo primero los machos dominantes, luego los machos dominados, hembras dominantes y por último hembras dominadas y animales jóvenes. La comida había de contener suficiente cantidad de carne, pescado e hígado, dado que las proteínas de origen animal deben de suponer, al menos el 25% de las calorías de la dieta, siendo las proteínas de origen vegetal malos substitutos (KRONFELD, 1986). También habían de administrarse grasas insaturadas, las cuales proporcionaban el resto de las calorías. El aporte de hígado

obedecía a que el gato es el único animal conocido incapaz de convertir el β -caroteno en retinol. De ahí su necesidad de ingerir hígado de otros animales de forma periódica (SCOTT, 1977).

Se desechó el colocarlos en jaulas individuales, pues se volvían agresivos, golpeándose la cabeza y arrancándose el conector o provocándose la muerte. Además era muy difícil y a veces incluso peligroso, su manejo para la practica de los estudios bioléctricos. En cambio en la jaula colectiva, pasaban de 3 a 5 días furiosos, huidizos, intentando buscar un resquicio por el que huir. Algunos al principio lo conseguían, hasta que fueron subsanadas las deficiencias de las mallas metálicas. Posteriormente adquirirían mayor docilidad, pero huyendo siempre a la parte contigua de la jaula cuando alguien entraba en ella. Tras un periodo de 5 a 15 días, cada animal recobraba su carácter original, siendo cariñoso y aproximándose a recibir caricias o permaneciendo distante pero sin huir ni efectuar actos amenazantes ni huraños, en función del temperamento previo. Además, en la jaula colectiva se comportaban mansamente, siendo raras las peleas pasados los 3 a 5 primeros días de adaptación en que cada uno aceptaba su rol. La captura de los mismos era sencilla con la red caza-gatos, pues la jaula posee espacio suficiente para su manejo y de un sistema de portezuelas de guillotina que va confinando al animal deseado al lugar idóneo para su captura.

En cuanto a la raza, 73 fueron pardos, 8 blancos albinos, 10 negros azabache y 10 tricrómicos (blanco, negro y rojo cobrizo).

Fueron identificados por su pelaje, sexo, color de los ojos y tamaño. En aquellos en los que existía confusión con algún otro presente en la jaula en ese momento, se procedió a extirpar la punta de una de las orejas. Algunos presentaban rasgos distintivos previos a su captura, como el rabo corto, cojera, etc. En general cada animal tiene un porte y un comportamiento que lo hacen fácilmente distinguible de sus congéneres.

3.2.2. MODELO EXPERIMENTAL DE EPILEPSIA FOCAL.

La finalidad de esta etapa ha sido la de desarrollar un modelo animal experimental de epilepsia focal, a fin de poder estudiar en el mismo el efecto de las radiaciones ionizantes sobre el foco epiléptico.

Describiremos, en primer lugar, el material utilizado y más tarde el método seguido.

3.2.2.1. *Material.*

A continuación será expuesta una lista de los **materiales requeridos** según las distintas fases hasta la culminación del acto operatorio:

A) Captura.

* Red caza-gatos.

* Trampa.

B) Anestesia.

* Ketolar 50 mgrs/ml. viales.

* Atropina 1 mgrs/ml. ampollas.

* Diacepán 5 mgrs/ml. ampollas.

* 1 jeringa 2 cm³.

C) Fijación del animal.

- * Mesa operatoria con dispositivos para atar las cuerdas.
- * Cuatro cuerdas finas.
- * Sistema de fijación de HORSLEY y CLARK (1909).

D) Acto operatorio.

- * Paños estériles.
- * Gasas.
- * Bisturi.
- * Pinzas de disección con diente de ratón.
- * Pinzas de Kocher (12).
- * Pinzas hemostáticas tipo mosquito (6).
- * Periostotomo.
- * Cera hemostática de Horsley.
- * Trefina eléctrica con fresa de bola de 4 mm. de

diámetro.

* Disector.

* Pinza gubia.

* Taladro para la trefina de 1 mm. de diámetro y 1,5

mm. de

recorrido.

* Tornillos de latón de 5 mm. de longitud y 2 mm de diámetro.

* Destornillador con dispositivo para sujetar los tornillos.

* Conector DIN 41617SF21.

* Hilo de retención.

* Soldador de estaño.

* Cemento acrílico.

* Cazoleta de cristal.

* Cucharilla.

* Hilo de seda negra núm. 1 aguja TC 25.

* Portaagujas.

* Tijeras.

Un auxiliar muy útil es un coagulador bipolar, que permite el efectuar una hemostasia cuidadosa, favoreciendo una mejor visibilidad de las estructuras del campo quirúrgico, a más de reducir las complicaciones peroperatorias, tales como el shock hemorrágico, los hematomas, etc. En el presente trabajo ha sido utilizado el coagulador bipolar SIDEMAN modelo LEY.

El material quirúrgico era esterilizado en autoclave para cada intervención, mientras que los paños, las gasas, el conector y el cable del coagulador bipolar lo eran por medio de óxido de etileno.

3.2.2.2. Anestesia.

Para la ejecución de las técnicas precisas encaminadas a provocar un foco epiléptico se requiere de una inmovilización completa de la cabeza del animal durante un periodo de 60 a 90 minutos. Esto es importante pues caso contrario las trepanaciones y la ubicación de los electrodos es harto difícil por no decir que casi imposible. A tal efecto el animal debe de ser atado a la mesa y su macizo cráneo facial anclado en el sistema de estereotaxia de HORSLEY y CLARK (1909) (Figura 4). Ello exige de una actuación anestésica previa que elimine el dolor, los movimientos y ciertos reflejos viscerales.

El abordaje quirúrgico está cargado de problemas relacionados con el empleo de anestésicos y la sujeción o inmovilización del animal. Muchos de ellos están contraindicados a causa de su antagonismo con los agentes epileptógenos. Algunos investigadores los han evitado totalmente, empleando únicamente fármacos curarizantes con el fin de conseguir inmovilización y una bomba para permitir la ventilación artificial. Sin embargo debe de recordarse que la curarización no impide las aferencias sensoriales ni la percepción del dolor (SMITH y cols., 1947), siendo por ello imprescindible el empleo de métodos efectivos para suprimir la nocicepción.

La cloralosa con uretano ha sido utilizada para la anestesia de perros y gatos (NADLER y BERGER, 1938; GELLHORN y cols., 1939; AJMONE-MARSAN y MAROSSERO, 1950). Estos agentes exhibieron escasa actividad anticonvulsiva pero su adecuabilidad ha sido puesta en duda (NAQUET y cols., 1960). GURDJIAN y cols. (1946)

emplearon en perros grandes dosis de sulfato de morfina (20 mgrs/kg.) acompañado de infiltración local con hidrocloreto de procaina. Sin embargo la morfina está contraindicada en gatos (MILLER y cols., 1969).

Numerosos investigadores han utilizado anestesia transitoria (éter, viniléter, tiopental o tiamilal) seguida de un agente que bloquee la transmisión neuromuscular (instaurándose ventilación artificial). En este tipo de preparación se debe de tener gran cuidado en infiltrar con un anestésico local el campo operatorio y todas las zonas de presión (SUTTON y OLDSTONE, 1969). Los agentes paralizantes utilizados son la d-Tubocurarina, la β -eritroidina, la dihidro- β -eritroidina y la gallamina. La primera tiene la desventaja de que induce hipotensión severa. A dosis suficiente para la parálisis, estos agentes no parecen influir en los patrones electroencefalográficos, quizá debido al hecho de que no atraviesan la barrera hematoencefálica. A dosis más altas la gallamina induce un patrón que asemeja la reacción de despertar (WHISLER y cols., 1968) y la d-tubocurarina bloquea los potenciales dendríticos (PURPURA y GRUNDFEST, 1956).

Cuando se precisa mantener la ventilación artificial por un periodo de tiempo considerable es importante monitorizar la presión parcial de CO₂ en el aire espirado. Sin esta precaución es casi imposible evitar una acidosis o una alcalosis respiratoria (WHISLER y cols., 1968).

Para nuestra experiencia la anestesia debía de ser de tipo general, acción rápida y carecer de complicaciones postoperatorias. Sobre esta base los animales fueron anestesiados con una mezcla anestésica, la cual contenía clorhidrato de ketamina (25 mgrs/kg. de peso) diacepam (0,25 mgrs/kg.), y sulfato de atropina (0,05 mgrs/kg.) por vía intramuscular.

La Ketamina, o dl-2-(o-clorofenil-2-(metilamino)-ciclohexanone hidrocloreto, es un agente anestésico general de acción rápida que es administrado por vía intravenosa o intramuscular. Posee distintos estereoisómeros, cuyas propiedades anestésicas

son ligeramente diferentes (CELESIA y cols., 1974). Químicamente pertenece al grupo de las ciclohexaminas, que son un grupo de fármacos que han sido categorizados como agentes anestésicos simpatomiméticos (SOMA, 1983). Es un estimulante del SNC, que desencadena un estado alucinatorio preictal. Induce un tipo de anestesia conocido como "anestesia disociativa" (KAYAMA, 1972), existiendo una depresión en los núcleos centro-medios del tálamo, pero sin afectar la formación reticular ni los reflejos del troncoencéfalo (MORI y cols., 1971). El estado anestésico resultante no es una depresión del SNC con hipnosis, sino una desorganización funcional similar a la provocada por otros anestésicos excitatorios (MORI y cols., 1971), la cual está caracterizada por catalepsia, catatonía, amnesia y analgesia. En algunos aspectos recuerda al cuadro clínico de descerebración, con hipertonia de los músculos antigravitatorios y un patrón respiratorio de tipo apneúxico (SOMA, 1983).

La elección de la ketamina se hizo en base a las siguientes razones: no precisa de intubación endotraqueal; estimula la actividad cardiovascular y conserva los reflejos; larga duración de la anestesia, que puede llegar a ser de 2 a 3 horas (administrando nuevas dosis a razón de un cuarto de la inicial); lenta reacción de despertar, lo cual permite inyectar una nueva dosis, en caso de necesidad, sin tener que detener la intervención; inhibición selectiva de las áreas responsables de la conciencia y de la percepción dolorosa, manteniendo la ventilación en un nivel aceptable, no existiendo depresión cardiovascular y conservando los reflejos de deglución (GLEN, 1973).

La asociación de sulfato de atropina intenta compensar los efectos parasimpaticomiméticos del clorhidrato de ketamina, fundamentalmente la sialorrea y el brocoesposmo, responsables de complicaciones peroperatorias (SOMA, 1983). La administración de diazepam intenta contrarrestar la hipertonia muscular y la excitación psicomotriz postanestésica (GREEN y cols., 1981).

A dosis 3 a 5 mgrs/kgr. de clorhidrato de ketamina los ojos están completamente abiertos, con mirada fija, pupilas en midriasis extrema y lameteo. La cabeza

permanece elevada, sacudiéndose a veces lentamente, pero sin que se aprecien movimientos francos del tronco ni de las extremidades. Estos se observan ocasionalmente en las vibrisas, en las orejas y en algunos músculos de la cintura escapular. Las patas se extienden pero existe tendencia a caer al suelo y yacer de lado. La respuesta a los estímulos visuales, auditivos e incluso dolorosos se debilita, y con frecuencia se aprecia una reacción de búsqueda similar a la provocada por la activación del sistema límbico (KAYAMA, 1972).

A 10 mgrs/kgr. existe intranquilidad, nistagmus lento, excitación aparente, y mucha menor respuesta a la estimulación nociceptiva.

Con 15 mgrs/kgr. se presenta salivación moderada, lameteo continuo, oscilación y vaivén de la cabeza, así como pérdida de reflejos que le permiten mantenerse de pie. La ventilación parece estimulada y generalmente existe jadeo. Las pupilas se encuentran en midriasis extrema, los ojos completamente abiertos y la membrana nictitante totalmente retraída. Parece haber excitación pero no movimientos a causa de la ataxia severa que se instaure.

Con dosis de 20 a 50 mgrs/kgr. existe incapacidad para mantener la cabeza erguida con ausencia de cualquier tipo de respuesta a los estímulos nociceptivos. Los ojos permanecen abiertos por completo, la mirada fija, las pupilas dilatadas al máximo, y continúa el lameteo. Existen unas fasciculaciones muy finas de los párpados, excitación, catatonía profunda y depresión respiratoria.

Por encima de 50 mgrs/kgr. cesa la ventilación espontánea y el óbito es inevitable, a no ser que se instaure una ventilación artificial.

La anestesia se mantiene, según la duración del acto operatorio, con nuevas dosis a razón de 12 mgrs/kgr. de peso. La ventilación será espontánea, siendo necesario asistirle tan solo en contadas ocasiones.

Los cambios EEG que aparecen durante la anestesia con ketamina consisten en ondas beta hipsincrónicas generalizadas de gran amplitud, frecuentemente asociadas con ondas theta también generalizadas de 4 a 5 ciclos/seg. (KAYAMA, 1972).

En la fase de recuperación empieza a existir movilidad, aunque con ataxia severa. En este estadio hay respuesta a los estímulos nociceptivos intensos, aunque las reacciones de defensa son todavía muy pobres. La ataxia persiste durante 20 a 30 minutos, habiendo remitido todos los efectos de la ketamina al cabo de 1 hora.

El pericráneo es infiltrado con un anestésico local (mepivacaina), con la finalidad de reducir las necesidades de mezcla anestésica y favorecer la pronta recuperación tras la intervención.

Para la realización del acto anestésico el animal es capturado con una red a modo de caza-mariposas de 160 cm. de largo, con un aro de 70 cm. de diámetro, siendo inmovilizado de esta forma. A continuación recibe el anestésico por vía intramuscular a nivel de una de sus patas traseras.

Tras un periodo de latencia de 5 a 10 minutos se instaura un estado crepuscular, con reacción de alerta ante estímulos auditivos intensos, pero sin respuesta al dolor. Pasados los primeros 15 minutos se puede proceder a la intervención.

Durante el acto quirúrgico se controlan la frecuencia y la amplitud de la ventilación, a fin de detectar posibles bradipneas, que preceden a la fase de depresión ventilatoria y apnea. Igualmente se vigilará la frecuencia cardíaca, la coloración cutáneo-mucosa y el color de la sangre, a fin de detectar una posible hipoxia tisular por trastornos ventilatorios o por shock hipovolémico. Estas medidas evitarán complicaciones peroperatorias indeseables.

3.2.2.3. Intervención quirúrgica.

El animal es colocado sobre la mesa operatoria y atado por sus extremidades, a nivel de codos y rodillas, en posición de decúbito prono. Las ataduras serán laxas, sin pretender amarrarle, pues en caso de luchar por soltarse daría lugar a la posibilidad de lesiones (síndrome de crucifixión). El cráneo y macizo craneofacial son fijados en el aparato de estereotaxia para el gato de HORSLEY y CLARK (1909), que se encuentra anclado a la mesa. Para ubicar al animal en dicho aparato, se le introduce un vástago metálico en cada conducto auditivo externo y se fijan con tornillos al dispositivo metálico anclado a la mesa, cuidando de que la cabeza quede perfectamente centrada y comprobándose que ésta gira sin dificultad alguna alrededor del eje de rotación de los vástagos. Más tarde se coloca el dispositivo metálico que fija el macizo maxilo-facial de forma que el cráneo del animal queda fijo, lo cual será de gran utilidad para poder efectuar comodamente las maniobras quirúrgicas. La cabeza queda en extensión y la boca abierta, por la que cae su lengua, con lo cual la ventilación no presenta mayores problemas. Además la mesa consta de un agujero de 2 cm. de diámetro a nivel del centro del aparato de estereotaxia, por donde circulará el aire libremente cuando sean colocados en los paños que sirven para aislar el campo quirúrgico (Figura 5).

Rasurado de la cabeza, desde las cejas por delante hasta la nuca por detrás y hasta la base de implantación de las orejas lateralmente. Puede conseguirse con varias técnicas, siendo la más rápida la del empleo de una maquinilla eléctrica para animales.

Pincelamiento con mertiolate de la zona rasurada, así como de las áreas colindantes, como las orejas y la nuca.

Infiltración del cuero cabelludo con mepivacaina (Scandicain®) sin vasoconstrictor, siendo necesarios unos 4 a 6 cm³.

Aislamiento del campo quirúrgico mediante paños estériles.

Incisión longitudinal en línea media de inión a nasión, siendo rebatidos la piel y el músculo occipito-frontal (Figura 6). Desinsección del músculo occipital de la línea curva occipital superior, siendo seccionados el nervio y la arteria occipitales, la cual deberá ser coagulada. Este detalle operatorio amplía el campo quirúrgico y facilita el posterior abordaje a la expansión occipital del músculo temporal. Caso de no hacerse este músculo no puede ser desinsertado con suficiente amplitud, quedando expuesta un área insuficiente de calota, de manera que el cemento acrílico no se adhiere bien y los sistemas de conexión acaban por arrancarse con los movimientos más o menos bruscos del animal. Hemostasia de los vasos sangrantes, con pinzamiento de los mismos y posterior cauterización con pinzas de coagulación bipolar.

Desinserción del músculo temporal en ambos lados (Figura 6). Para ello se procederá a incidir el plano aponeurótico a nivel de la cresta lateral del hueso frontal, coagulándose la rama anterior de la arteria temporal superficial. Despegamiento subperióstico del músculo temporal empezando a nivel frontal y prosiguiendo por la reborde lateral de dicho hueso hasta llegar al cigoma. Hemostasia de los vasos sangrantes (venas del plexo pterigoideo profundo y ocasionalmente alguna rama de la arteria temporal profunda anterior). A nivel inferior el despegamiento se detendrá en la cresta infratemporal del esfenoides, comprobándose por la salida de unos lóbulos de grasa parda. A nivel parietal posterior y occipital, el músculo temporal ha de ser liberado de sus inserciones en la línea media y en la línea curva occipital superior. Al despegar, especial cuidado se debe de tener en identificar una vena diploica constante que existe a ambos lados y que aboca al seno lateral. Ha de ser coagulada y seccionada, pues caso de sufrir laceración la hemostasia es dificultosa, hay que recurrir a la cera y es posible la muerte del animal en un plazo de 24 a 48 horas por embolismo gaseoso o por trombosis del seno lateral. Inferiormente el despegamiento debe de llegar hasta la apófisis cigomática del hueso temporal, cuidando de no lesionar el conducto auditivo externo, que es cartilaginoso, ya que de hacerlo el campo operatorio se vería

contaminado, con el subsiguiente riesgo de infecciones y abscesos. Por delante del conducto auditivo puede, en ocasiones, ser lesionada la arteria temporal superficial, lo cual precisaría pinzamiento y ligadura o cauterización. Con estas maniobras la calota queda completamente expuesta, restando tan solo por retirar la expansión superior del ligamento suspensorio de la nuca, que en el gato alcanza el punto de unión de las suturas sagital y lambdoidea.

Legrado del periostio craneal, de mayor grosor a nivel del hueso frontal, por delante de la línea de inserción de la aponeurosis del músculo temporal. Han de respetarse sus anclajes en los arcos superciliares, pues de lo contrario en el postoperatorio se produce un gran edema palpebral que impide la visión al animal, dificultando su alimentación. Lo más aconsejable es seccionarlo por encima de los citados arcos y extirpar la porción frontal.

Trepanación con fresa eléctrica en región parasagital izquierda a 2 mm. de la línea media y a nivel de la sutura coronal (Figura 7). Ha de evitarse el abrir el seno frontal, pues ello determinaría la contaminación del campo operatorio y posterior meningitis con óbito del animal. Ampliación de la craniectomía con pinza de gubia, hasta ser de 6x6 mm. Hay que evitar el lacerar la dura, pues caso de hacerlo el cobalto entra en contacto con el córtex, provocando un área de necrosis extensa con difusión del agente epileptógeno por el espacio subaracnoideo y posible muerte en status epilepticus.

Colocación de 21 tornillos a nivel de la calota. Serán atornillados, previa trepanación de 1 mm. de diámetro practicada con trefina eléctrica. Son de latón, del tipo de los utilizados en marquetería, de 5 mm. de longitud y 2 mm. de diámetro. Se cortan de modo que se les retira la punta, siendo reducidos a 3 mm. de longitud, con el fin de que no laceren la dura ni el córtex subyacente. Su distribución puede apreciarse en la figura 7.

Hemostasia de los puntos sangrantes del diploe con cera de HORSLEY.

El óxido de cobalto (kobaltoxid, Merck) va contenido en unas cápsulas de plástico, fabricadas ex professo por el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico. La dosis es de 30 mgrs. Hasta el momento de su uso están alojadas en bolsitas de plástico individuales siendo esterilizadas con rayos gamma.

Apertura de la cápsula de plástico conteniendo el agente epileptógeno estéril, vertiéndose su contenido a nivel de la craneotomía. El conjunto es recubierto con un bloque de cera hemostática (Figura 7).

Conexión de los tornillos, que sirven de electrodos epidurales, a un conector de circuitos integrados que se conoce bajo las siglas DIN 41617 SF 21 (Figura 8). Para ello se emplea hilo de cobre plateado, conocido como hilo de retención en términos electrónicos. El conector posee 21 contactos. Cada tornillo es soldado a su hilo de retención y este a su vez al contacto correspondiente, mediante un soldador eléctrico de estaño (Figura 9). Esta es la razón del empleo de tornillos de latón, pues se sueldan mucho mejor que los de hierro o que los de acero. En definitiva, la importancia de las soldaduras es grande, pues toda mala soldadura va a dar lugar a malas conexiones y con ello a interferencias y artefactos en los estudios bioeléctricos.

Recubrimiento del conjunto con cemento acrílico dental (Resina autopolimerizante Selecto, Laboratorio Ayuso, S.A., Barcelona, España), que sirve de aislante eléctrico del sistema, al tiempo que impide que se suelten las conexiones. Además fija de forma tan sólida el sistema de conexión a la calota del animal que este no puede arrancárselo ni se desprende con el tiempo.

Sutura del músculo temporal con su homónimo, haciéndose lo propio con el músculo occipito-frontal (Figura 9). En ambos casos se empleará seda del número 1 y puntos de colchonero horizontal. La piel también es suturada con el mismo tipo de seda, pero los puntos a utilizar serán del tipo de colchonero vertical (punto de Blayr) (Figura 10). El tipo de sutura es importante por cuanto la reacción a cuerpo extraño tiende a abrir la herida,

razón por la cual resulta insuficiente el punto simple, o incluso el de colchonero horizontal a nivel de la piel. El punto cerca-lejos puede emplearse, aunque el de Blayr poseyendo la misma resistencia a la tracción, consigue un mejor cierre de la herida al ser mayor el área de contacto de la superficie cruenta.

Inyección intramuscular de un vial de benzetacil 6-3-3[®] y otro de celestone cronodose[®] una vez finalizado el acto operatorio. La finalidad del primero es la de controlar una posible infección, pues se trata de penicilina en forma depot (Penicilina G Benzatina 600.000 U.I., Penicilina G Procaina 300.000 U.I. y Penicilina G Potáisca 300.000 U.I.). El segundo es un corticoide, también en forma retardada (Betametasona 6 mgrs. y Acetato de Betametasona 6 mgrs.), con el que se pretende evitar la insuficiencia suprarrenal aguda por stress.

EEG de control, con la finalidad de comprobar el perfecto funcionamiento del sistema y la correcta ubicación de los electrodos. A continuación se cubre el conector con un cabezal, cuya finalidad es la de impedir que las conexiones se ensucien con exudados y fibrina, de tal suerte que no existan interferencias que deterioren la calidad de los registros. Este cabezal tan solo será retirado para la práctica de los estudios bioeléctricos, llevándolo el animal todo el tiempo restante.

3.2.2.4. Cuidados peroperatorios.

Como medida previa a todo acto anestésico el animal es sometido a un periodo de ayuno riguroso de 12 horas, lo cual se consigue mediante su aislamiento en un compartimento completamente desprovisto de agua y alimentos.

Durante el acto operatorio se vigilará estrechamente la ventilación, asistiéndola caso de presentarse una parada. Se evitará el enfriamiento del animal, para lo cual se le cubrirá con paños, y

caso de ser necesario se aplicará una fuente externa de calor.

Tras la intervención se establece un periodo de observación. Cuando empiece a recuperar la conciencia, con presentación de ataxia y desorientación, se le devolverá a la jaula general, cuidando de que pase la noche en el recinto interior, que está provisto de estufa. Para ello se le coloca en una jaula individual, siendo liberado a la mañana siguiente perfectamente consciente.

En general la recuperación se produce a los 15 minutos del acto operatorio, si las dosis se han seguido correctamente, y este no ha durado más de una hora. En primer lugar se presenta un cuadro de desorientación, con incoordinación motora y ataxia. El animal mira a todas partes, pareciendo que tiene una visión alterada de la realidad. A la hora y media o dos horas recupera la conciencia, pero con lentitud de reacción a los estímulos y con persistencia de la ataxia, de forma que la marcha es torpe y dificultosa, tropezando constantemente. Lo habitual es verle desenvolviéndose normalmente al día siguiente.

3.2.3. CONTROLES DE EEG.

Dado que el registro de las crisis epilépticas está sometido a una serie de falacias, derivadas del hecho de la imposibilidad material del control efectivo durante todo el tiempo, se recurrió a los controles de EEG para la determinación de la existencia o no de epilepsia, así como para establecer los patrones EEG normales del gato. Todos los grupos

excepto los de control histológico, fueron sometidos a estudios periódicos de EEG y de cartografía cerebral.

3.2.3.1. *Material.*

Los registros fueron efectuados con un aparato de electroencefalografía para animales, el REEGA VIII MOBILE de la casa ALVAR, que consta de 8 canales.

Para el estímulo del foco epiléptico se contó con un aparato de fotoestimulación intermitente, el estimulador luminoso y acústico SONECLAT type SL también de la casa ALVAR. Este constaba de un estroboscopio, que era situado en frente del animal a la altura de sus ojos, y a 30 cm. de distancia, de tal modo que veía el estímulo aunque ladease la cabeza. El cierre de los párpados no disminuía la eficacia, existiendo una cierta tendencia entre los animales a mirar hacia el estimulador.

El aparato de EEG era calibrado al principio y al final de cada registro.

Para realizar los registros se disponía de una habitación aislada eléctrica y acústicamente, y con posibilidad de oscuridad total con el fin de lograr un cierto grado de adormecimiento de los animales. Esta técnica es la que demostró mejores resultados, siendo más evidentes los grafoelementos anormales irritativos en las fases iniciales del sueño espontáneo. Las características con las que se efectuaron los estudios de EEG fueron de 50 mV de voltaje y de 2,5 cm/seg. de velocidad del papel de registro. Las derivaciones fueron bipolares, con el fin de evitar que la actividad de un hemisferio interfiriese con la del otro.

3.2.3.2. Cronología de los registros.

Se efectuaban por las mañanas y por las tardes, teniendo cada uno de ellos y para un solo animal, una duración de 20 a 40 minutos.

El primero era realizado al finalizar el acto operatorio, con el fin de comprobar el perfecto funcionamiento del sistema. El segundo a los cuatro días y los siguientes se llevaban a cabo a razón de uno por semana.

3.2.3.3. Metodo.

Transporte del animal correspondiente a la habitación donde eran practicados los registros.

Limpieza de la cabeza de costras y exudados. Retirada del cabezal que protegía de la suciedad a los contactos, limpiándolos de forma minuciosa.

Ensamblaje del terminal del electroencefalógrafo en el conector (Figura 11), comprobándose el perfecto funcionamiento del sistema. En caso de interferencias se retiraba el terminal, limpiándose de nuevo los contactos, insistiendo en aquel o aquellos que eran origen de las mismas.

Posteriormente se procedía a cerrar la puerta y la ventana, dejando solo una tenue luz. La finalidad era la de favorecer el adormecimiento del animal, pues con ello los registros se encontraban menos artefactados por sus movimientos a la vez que la somnolencia favorecía la aparición de los grafoelementos anormales irritativos.

Registro durante 15 a 20 minutos, procediéndose a fotoestimular. Para ello se empezaba de cero y se iba subiendo lentamente hasta 20 destellos/seg. Posteriormente se registraba durante 15 a 20 minutos más.

Al finalizar el registro se procedía a retirar el terminal del electroencefalógrafo, siendo el conector cubierto de nuevo con su cabezal propio, cuya finalidad era la de evitar que se ensuciasen los contactos.

3.2.4. CARTOGRAFIA CEREBRAL.

Para confirmar no solo la existencia del foco epiléptico, ya demostrado con estudios de EEG, sino también la exacta ubicación del mismo, así como sus límites y dimensiones precisas, se procedió a la práctica de la misma.

3.2.4.1. *Material.*

A tal efecto el Doctor Don Alvaro Pascual-Leone nos proporcionó los servicios de su CADWELL-8400, con el cual pudieron ser practicados tales estudios.

Su ejecución requirió que los animales llevaran al menos 18 electrodos, en vez de los 9 que son suficientes para el EEG convencional de nuestro encefalógrafo. Ello hizo necesario acoplar un conector de circuitos integrados, el DIN 41617SF21 (Figura 8).

3.2.4.2. Cronología de los estudios de cartografía cerebral.

Fueron practicados a razón de uno por semana, efectuándose siempre por las tardes y a la misma hora. La duración media de cada uno de ellos era de 45 minutos, proporcionando no solo imágenes visuales sino además curvas y gráficos de ordenador.

3.2.4.3. Método.

Ubicación del animal en una jaula metálica de 60x70x60 cm.

Limpieza del conector, tras retirar el cabezal que cubría los contactos.

Spray antioxidante limpia-contactos.

Conexión con el terminal del aparato (Figura 11).

Registro con y sin fotoestimulación.

Retirada del terminal y reposición del cabezal en el conector.

3.2.5. IRRADIACION.

A los 90 días del acto operatorio y tras comprobar con registros periódicos de EEG y cartografía cerebral que el animal se encontraba afecto de un cuadro de epilepsia crónica focal, se le sometía a una irradiación de su foco epiléptico.

3.2.5.1. Unidad de radiación.

Se ha utilizado la unidad de Telecobaltoterapia THERATRON-780 (EACL-C, Atomic Energy of Canada Limited, Ottawa, Canada), de que dispone el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Valencia. Este aparato dispone de los siguientes dispositivos:

a) Cabezal de plomo para albergar la fuente de Cobalto 60, con un sistema de inserción automático. Posee un sistema luminoso que permite la simulación del haz de forma que pueda dimensionarse a simple vista el tamaño del campo, además de una cruz en aspa, que indica la situación del centro geométrico del mismo. Consta además de un sistema telemétrico que indica la distancia de la fuente al blanco a irradiar.

b) Sistema de colimación, que permite la consecución de un campo variable desde 5 x 5 cm. hasta 35 x 35 cm., a 80 cm. de la fuente.

3.2.5.2. Sistema de colimación adicional.

Dadas las dimensiones del foco y puesto que no se deseaba irradiar el tejido cerebral normal circundante se recurrió al empleo de un haz estrecho de radiación. Para ello se optó por la incorporación de un sistema de colimación adicional que lograra reducir adecuadamente el campo. Con este fin, fue utilizado el sistema puesto a punto por el equipo de radiocirugía del Hospital Clínico de Valencia (BALLESTER y cols., 1981) el cual fue diseñado según las directrices para la construcción de un sistema ideal de haces definidos expuesto por SARBY (1974). Este sistema de colimación complementario está formado por dos colimadores de plomo de las siguientes características:

a) Un primer colimador, de forma cilíndrica, de 4 cm. de longitud y con un canal interior también cilíndrico de 1 cm. de diámetro. Se sujeta al cabezal del THERATRON-780 mediante una placa metálica solidaria, quedando situado a 1 cm. de distancia de la salida del propio sistema de colimación de la unidad.

b) Un segundo colimador. de 5 mm. de diámetro. Este segundo colimador queda ensamblado con el anterior.

Este sistema reduce la radiación de fuga a menos del 1% fuera del volumen blanco (BALLESTER y cols., 1981). Igualmente a una distancia a piel de 15 ó más centímetros se soslaya la contaminación por electrones secundarios (TUBIANA y DUTREIX, 1963; JOHNS y CUNNIGHAM, 1977).

3.2.5.3. Parámetros de irradiación.

En todos los casos la distancia foco/piel fue de 73 cm., que es la distancia para la que está calibrado el haz estrecho. La medición de la misma era efectuada aprovechando el dispositivo telemétrico de que dispone el cabezal de la unidad de irradiación.

La tasa de dosis máxima correspondiente al haz colimado a esta distancia y a 5 mm. de profundidad fue determinada por medio de una cámara de estado sólido. Dada la pérdida de actividad de la fuente con el paso del tiempo se procedía a actualizar el periodo de exposición en cada caso concreto como maniobra previa a la irradiación.

El campo tenía 1 cm. de diámetro y forma circular, centrado a nivel del foco epiléptico (el área de la craniectomía era de 6 x 6 mm.). La isodosis del 90% tenía 3 mm. de diámetro, la del 80% 4 mm. de \varnothing , la del 60% de 6 mm. de \varnothing , la del 40% de 7 mm. de \varnothing y la del 20% de 9 mm de \varnothing .

3.2.5.4. Anestesia.

Esta era necesaria pues la inmovilización completa del animal en tanto y en cuanto durase la exposición era un requisito indispensable. Ello permitía la fijación del cráneo y evitaba que, por movimientos indebidos, recibiesen radiación zonas no deseadas.

A este fin se administraba vía intramuscular la mezcla anestésica referida con anterioridad.

3.2.5.5. Fijación del animal.

El animal era colocado en posición de decúbito prono sobre una pieza de madera de 70x50 cm., diseñada para el caso. Tal pieza llevaba anclado el aparato de esterotaxia de HORSLEY y CLARK (1909), en el cual quedaba fijo el macizo cráneo-facial. El empleo de este artilugio obedecía a que la mesa del THERATRON-780 no puede ser retirada, al estar anclada al suelo, por lo cual la fijación del animal no era factible a no ser por esta pieza de madera. Esta se colocaba sobre la mesa de la unidad de irradiación, sujetándose firmemente a ella.

Las patas del animal se ataban a la tabla y su macizo cráneo facial era fijado al aparato de estereotaxia mediante dos vástagos auriculares y un sistema de pinza para el macizo facial (Figura 12).

3.2.5.6. Localización del blanco a irradiar.

Como ya hemos dicho con anterioridad, el cabezal de dicha unidad disponía de un sistema luminoso que permitía la simulación del haz, de tal forma que podía dimensionarse a simple vista el tamaño del campo a irradiar. Este sistema luminoso llevaba incorporado un dispositivo que, mediante una cruz en aspa, indicaba la situación del centro geométrico del haz.

El punto exacto de la craniectomía y de la ubicación del agente epileptógeno venía indicado por una pequeña señal indeleble a nivel del cemento acrílico, que por estas fechas y debido a fenómenos de necrosis e infección de la piel supraadyacente, se encontraba parcialmente descubierto.

3.2.5.7. Dosis.

Puesto que la máxima absorción de la radiación gamma se inicia a partir de los 5 mm. de profundidad, se procuró que este fuese el espesor total entre el cemento acrílico y el cráneo a este nivel.

La dosis administrada en el punto de máxima dosis fue de 10 Gy, lo cual se llevaba a cabo en una sola sesión y empleando para ello un solo campo.

El animal era vigilado mediante un circuito cerrado de televisión, por si efectuaba movimientos, desplazándose del haz de radiación, o por si presentaba algún problema de tipo anestésico.

3.2.5.8. Cuidados postirradiación.

Tras haber llevado a cabo la irradiación, el animal era liberado de la tabla y confinado a la red. Allí permanecía durante 30 minutos a 1 hora, hasta que se había recuperado de la anestesia, momento en el que era devuelto a la jaula.

Se efectuaban controles periódicos (una vez por semana) de EEG y de cartografía cerebral, con el fin de controlar la evolución del foco epiléptico tras la irradiación. También se observaban los cambios de comportamiento, así como la existencia o no de crisis epilépticas.

3.2.6. SACRIFICIO.

Para los estudios bioeléctricos no era necesario el sacrificio del animal , pero la conveniencia del estudio anatomopatológico de la zona en cuestión requirió la práctica del mismo así como la necropsia, que fueron efectuados en todos los integrantes de todos y cada uno de los grupos experimentales.

En primer lugar, la muerte había de ser instantánea e indolora. En segundo lugar el cerebro debía de quedar exangue, por cuanto ello permite mayor calidad en las tinciones histológicas. Por último no debía de haber ningún tipo de daño al encéfalo durante las maniobras del sacrificio, puesto que se deseaba recoger el material en perfecto estado.

En base a estos criterios se eligió la muerte por perfusión de fijadores previa anestésia del animal. Posteriormente se le decapitaba y extraía el encéfalo.

3.2.6.1. Método.

Anestesia mediante inyección intramuscular de la mezcla anestésica anteriormente citada.

Posición de decúbito supino, atándose las patas. Se colocan los vástagos auriculares y la pinza del macizo facial.

Pinzamiento de ambas arterias y venas axilares previa disección de las mismas.

Incisión media a nivel de tórax. Pinzamiento de la aorta descendente tras la salida de la subclavia izquierda, así como de la vena cava inferior.

Apertura del saco pericárdico.

Perfusión, a nivel de ventrículo izquierdo, de una solución de Ringer lactato con glucosa a 37 grados centígrados. Para ello se punciona con una aguja de grueso calibre la pared del mismo, fijándose con una pinza de Kocher.

Incisión en pared de la aurícula derecha, dejando escapar la sangre venosa que retorna al corazón.

Se continúa perfundiendo solución de Ringer hasta que el líquido que afluye de la aurícula derecha sea claro. En este momento se perfunde el fijador, el cual será glutaraldehído al 2,5% en tampón cocodilato 0,2 molar ph 7,2. Es importante que el fijador no esté frío, con el fin de evitar la vasoconstricción del sistema arterial. La perfusión del mismo continuará hasta que la nuca quede rígida, en cuyo momento la fijación habrá sido perfecta.

Por último se decapita al animal con un costotomo y se procede a extraer su encéfalo según técnica que se describe en el apartado próximo, destinado a la necropsia.

3.2.6.2. Cronología.

Los del grupo EC fueron sacrificados inmediatamente tras la captura inicial.

Los de los grupos EEG, ECQ (control quirúrgico) y ECC (control de sustancia inerte) se sacrificaron a los tres meses del acto operatorio.

Los del grupo EEA fueron subdivididos en tres subgrupos de cinco animales cada uno. El primero se sacrificó a los 7 días, el segundo a los 12 y el tercero a los 21 de la implantación del agente epileptógeno.

Los de los grupos ER (control irradiación), EEC (epilepsia crónica) y EER (epilépsia crónica más irradiación) sufrieron el sacrificio a los seis meses, con el fin de mostrar que no existe tendencia a la curación espontánea y que los casos curados tras radioterapia pueden atribuirse a ésta.

3.2.7. NECROPSIA.

Tras el sacrificio se procedía inmediatamente a la extracción del encéfalo, para evitar el deterioro de las estructuras que iban a ser sometidas a estudios anatomopatológicos (WILLIAMS y cols., 1978).

También les fue practicada a todos los animales que murieron a lo largo de la experiencia, aunque quedasen excluidos de la serie correspondiente. El objetivo era el detectar posibles errores o defectos en el método experimental, para con ello poder introducir mejoras.

3.2.7.1. Método.

Incisión transversal de la piel a nivel de la nuca, rebatiéndola hacia la cabeza. Se practica otra incisión, esta vez vertical en la línea media, que conecte la incisión precedente con el punto de ubicación del conector, con el fin de facilitar el despegamiento de la piel y del músculo temporal.

Incisión de la musculatura cervical y ligamento suspensorio de la nuca entre la concha del occipital y el atlas.

Incisión de la membrana occipito-atlantoidea.

Incisión de la médula cervical con bisturí.

Sección con bisturí de los ligamentos de la articulación de los condilos del occipital con las masas laterales del atlas, siendo más tarde luxados.

Sección de la musculatura prevertebral y faríngea centralmente. Lateralmente queda una brida fibrosa a ambos lados, a veces incluso calcificada, que corresponde a la inserción del ramillete de Riolo en la apófisis estiloides. También es seccionada, así como la musculatura faríngea, que es desinsertada del hueso basilar.

Sección a través de la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo.

Sección con costótomo del arco cigomático en ambos lados, a nivel de su punto de inserción en la escama del temporal. Sección de la apófisis orbitaria del hueso frontal y del techo de la órbita. Sección de los huesos nasales propios y septum nasal, con lo cual se completa la liberación del cráneo del macizo facial al haberse practicado una fractura tipo Le Fort III. Se luxan y se separan, tras seccionar el nervio óptico, los nervios oculomotores y los músculos extrínsecos del globo ocular a nivel del anillo de Zinn.

Con pinza gubia se procede a retirar el cráneo, empezando a nivel de la parte infratemporal del hueso esfenoides, donde es más delgado. Se progresa ampliando la craniectomía, retirando el yugo del esfenoides y conectando con el lado opuesto. Se retiran las mastoides y los peñascos, tras lo cual se continúa con el hueso basilar hasta el agujero magno.

Se disecciona extraduralmente, extrayéndose el encéfalo íntegramente cubierto por sus envolturas (Figura 13) y el conjunto es sumergido en una solución de formol neutro al 10%, tras haber separado las piezas destinadas al método de Golgi y a microscopía electrónica.

La calota, junto con el conector, es examinada, observando la craniectomía, la existencia de abscesos epidurales y la ubicación de los tornillos. Estos no deben sobresalir más de 1 mm. de la tabla interna (Figura 10). El conjunto es sumergido en otro recipiente con formol neutro al 10%.

3.2.8. TECNICAS ANATOMOPATOLOGICAS.

La finalidad de este estudio es la de objetivar las alteraciones macroscópicas y microscópicas de las diferentes piezas obtenidas en la necropsia de los distintos grupos experimentales.

3.2.8.1. *Inclusión en Paraplast.*

Para ello los encéfalos habrán sido perfundidos y sumergidos posteriormente en formol neutro al 10%, donde habrán permanecido al menos 15 días antes de ser procesados.

Se practica un corte coronal de 3 a 4 mm. de espesor a nivel del foco epiléptico.

Las piezas son numeradas y ubicadas en cápsulas metálicas o envueltas en gasas.

La primera fase consiste en la deshidratación con alcoholes de concentración creciente. Para ello se sigue la siguiente secuencia:

Día 1, 17 horas: alcohol 50%.

Día 2, 8 horas: alcohol 60%.

10 horas: alcohol 70%.

12 horas: alcohol 80%.

14 horas: alcohol 90%.

16 horas: alcohol 100%.

A las 20 horas del día 2 las piezas son sumergidas en un agente aclarante, el aceite de cedro. Allí permanecerán por lo menos 24 horas.

Más tarde los restos de aceite de cedro son eliminados mediante inmersión en Tolueno durante 15 a 20 minutos.

Posteriormente se pasan las piezas a parafina líquida a 58 grados centígrados (en estufa) donde permanecen cuatro horas, siendo transferidas más tarde a otro recipiente (también en estufa) con parafina más pura.

Al día siguiente se sacan las piezas y se confeccionan los bloques de Paraplast.

A partir de los bloques se obtienen cortes para las distintas técnicas histológicas de microscopía óptica exceptuando el método de Golgi.

3.2.8.2. Método de Golgi.

De todos los procedimientos del método de Golgi se eligió el proceder rápido. Este obtiene sus mejores resultados con el empleo de ácido ósmico (RAMON Y CAJAL y DE CASTRO, 1945) pero dada la enorme carestía del producto se optó por variantes menos gravosas.

El encéfalo ha sido perfundido con glutaraldehído al 2,5% en tampón cocodilato, como ya se ha mencionado con anterioridad.

Se practica un corte coronal de 3 mm. de espesor a nivel del foco epiléptico.

Se separan las piezas de un hemisferio de las del otro y se ubican en pocillos de cristal independientes y rotulados con sus señas.

Se dejan las piezas en glutaraldehído al 2,5% en tampón cacodilato durante 18 horas. Pasadas estas se sumergen en tampón, cambiándose tres veces a intervalos de 6 horas. La finalidad es la de arrastrar los restos de fijador.

Más tarde las piezas son sumergidas en una solución conteniendo:

Bicromato potásico 3,5 grs.

Hidrato de cloral 1 grs.

Agua desionizada 100 cm³.

donde permanecen durante tres días, transcurridos los cuales se pasan a una solución de nitrato de plata (NO₃Ag) al 0,75%. Previamente se lavan tres veces en esta solución, dejándolas 30 minutos en cada baño, hasta que ya no se produce enturbiamiento. Aquí permanecerán tres días más.

Posteriormente se sumerjen en un baño de agua desionizada, pasando a continuación a un criótomo que utiliza anhídrido carbónico líquido a presión como agente congelante. Los cortes tendrán un espesor de 70 micras, y serán recogidos en un recipiente con agua desionizada.

Los cortes son deshidratados mediante cuatro pases en alcohol del 100%, permaneciendo 15 minutos en cada pocillo. Los restos de alcohol son eliminados mediante paso por una solución con una mezcla de xiloles, de donde son recuperados y colocados en portaobjetos, siendo cubiertos con entellan y cristales de cubreobjetos. Una vez montados se

dejan secar durante una semana, transcurrida la cual ya están listos para su estudio bajo microscopio óptico.

3.3. PARAMETROS EXPERIMENTALES.

En este apartado se abordará la metodología seguida en la recogida de datos. Dada la diversidad de técnicas experimentales, los distintos parámetros empleados se expondrán por separado.

3.3.1. PARAMETROS CLINICOS.

Su finalidad fue la de observar las alteraciones generales y locales desencadenadas en los animales tras cada una de las experiencias realizadas. Esta observación debía ser especialmente detallada después de provocar el foco epiléptico e igualmente después de la irradiación.

Se valoró el cambio de comportamiento del animal antes y después de cada actuación experimental respecto de sus cuidadores y en relación con sus congéneres (agresividad, timidez, apatía), alteraciones del nivel de conciencia (somnia, coma) así como cualquier modificación de sus hábitos alimenticios (anorexia). Se objetivaron también los signos y cambios físicos que pudieran aparecer (pérdida de peso, trastornos de la marcha, etc.) además de todos los posibles signos irritativos o deficitarios.

Un signo clínico evidente de epilepsia lo constituyen las crisis epilépticas. En estas se tuvo en cuenta su forma de inicio, su generalización o no, duración, así como la

presencia o no de alteraciones del nivel de conciencia. También se consideró su frecuencia y la cronología de su presentación.

El registro de todas y cada una de las crisis epilépticas resultó particularmente dificultoso, ante la imposibilidad material de vigilar personalmente a los animales las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Su sustituto, un sistema de video, no pudo conseguirse, en parte por la carestía del equipo y en parte por el tiempo tan prolongado de registro. Tampoco fue posible disponer del sistema descrito por ESSIG y cols. (1957), que permite registrar en un papel las sacudidas proporcionadas a la jaula por las convulsiones violentas del animal. El registro debía hacerse también durante las 24 horas del día y dada la cronicidad del estudio no parecía aconsejable, aparte de que el aparataje requerido hubiese sido excesivamente gravoso.

3.3.2. PARAMETROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS.

Se realizaron estudios de EEG a cada animal previos a la colocación del agente epileptógeno, descartando todo animal que presentara no grafoelementos normales, bien de vigilia en reposo o de sueño espontáneo.

Colocado el agente epileptógeno se procedió a efectuar registros seriados a partir del día cuarto, cada 7 días.

Los grafoelementos anormales irritativos que hemos tenido en cuenta, bien solos o bien asociados, localizados o difusos, pero de claro predominio, son los siguientes: puntas, ondas agudas, polipuntas, puntas múltiples, complejos de polipunta-onda. Todos ellos debían de estar bien localizados sobre dicha zona, teniéndose en cuenta su capacidad de

difusión sobre áreas vecinas. A veces se presentaban de forma bilateral pero habían de tener una clara predominancia sobre el área afecta para poder ser tenidos en consideración.

Fueron descartados los grafoelementos anormales no irritativos en forma de salvos, bien localizados o difusos, tales como las ondas lentas monomórficas o polimórficas sin grafoelementos irritativos asociados, indicativos más bien de signos inflamatorios o de sufrimiento cerebral a consecuencia de fallos técnicos inevitables y confirmados posteriormente por estudio anatomopatológico.

3.3.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

Inmediatamente después de la necropsia se sometía al cerebro a un análisis macroscópico general, anotándose todos los datos pertinentes. Se revisaba la colocación de los tornillos así como la difusión del óxido de cobalto, cuidando de comprobar la integridad de la dura.

De los bloques incluidos en Parapast se obtuvieron cortes para todas las tinciones histológicas excluido el método de Golgi. En ellos se procedió al estudio de las neuronas (número y morfología) elementos gliales y vascularización. En las primeras se consideró la pérdida de población neuronal desencadenada por el agente epileptógeno y posterior actuación terapéutica. Fue de gran interés la objetivación de los fenómenos de degeneración neuronal desencadenados por el cobalto y posteriormente por las radiaciones ionizantes. A nivel glial se estudiaron las alteraciones determinadas por el agente epileptógeno, fundamentalmente en los astrocitos. En la vascularización se estudiaron sus cambios tras el agente epileptógeno y el efecto posterior de las radiaciones ionizantes, particularmente a nivel del endotelio.

En el método Golgi se procedió a la consideración de las alteraciones ocasionadas en las neuronas, tanto en las dendritas como en las espinas sinápticas. Una varicosidad dendrítica fué definida como una región de un segmento dendrítico que se encontraba engrosada simétricamente hasta al menos el doble del diámetro normal, o bien con diámetro normal pero situada entre dos regiones dendríticas que se encontraban estrechadas hasta por lo menos la mitad del diámetro normal. (McALLISTER y cols., 1985).

3.4. DINAMICA EXPERIMENTAL.

En este apartado se expone la formación, composición y finalidad de los grupos experimentales necesarios para contrastar nuestra hipótesis, así como los grupos de control, cuya finalidad es la detección de posibles artefactos provocados por el mismo procedimiento experimental o por el medio externo, de tal modo que la verificación de la hipótesis sea unívoca, eliminando todo tipo de incertidumbre. Por otra parte, en esta sección serán expuestos los requisitos que debe cumplir cada sujeto experimental a fin de poder ser incluido en el grupo correspondiente, para que de esta forma sus resultados sean tenidos en consideración en la evaluación final. La estructuración de los grupos experimentales es como sigue.

3.4.1. ESTRUCTURACION DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.

Se efectuó un grupo de iniciación técnica, modificándose el proceder quirúrgico, el sistema de registro y la técnica de irradiación hasta que se consiguió crear una

metodología propia que evitase las causas de los malos resultados y del fallecimiento de los animales.

3.4.1.1. Grupos control.

A) Grupo EC.

La finalidad de este grupo fue la obtención de los parámetros clínicos y anatomopatológicos en condiciones de normalidad absoluta, sin actuación experimental alguna. A este fin se eligieron 5 animales al azar a lo largo de la experiencia, fueron examinados y luego sacrificados.

B) Grupo EEG.

El objetivo de los animales incluidos en este grupo fue el de proporcionar patrones electroencefalográficos y de cartografía cerebral normales para el gato adulto.

Fueron sometidos a acto quirúrgico para serles implantado el sistema de registro. No se practicó craniectomía ni fue aplicado agente epileptógeno alguno. Estuvo constituido por cinco animales.

C) Grupo ECO o grupo de control quirúrgico.

Los animales de este grupo fueron sometidos a todos los pasos del acto operatorio pero sin ser colocado ningún agente a nivel de la craniectonía.

Su finalidad fue la de demostrar que el acto quirúrgico de por sí no desencadena la epilepsia, a no ser que fuese lacerada la dura o el cerebro subyacente o se presentase hemorragia o infección. En todas estas eventualidades, confirmadas en la necropsia, fue rechazado el animal correspondiente.

Estuvo constituido por cinco animales.

D) Grupo EEC o grupo de control de sustancia inerte.

Fueron sometidos a intervención siéndoles implantados 30 mgrs. de cloramfenicol a nivel de la craniectonía.

Con este grupo se pretendió demostrar que el efecto epileptógeno se debe al óxido de cobalto y no a la colocación en el espacio epidural de cualquier sustancia inerte en forma de polvo.

Estuvo constituido por cinco animales.

E) Grupo ER.

Grupo de cinco animales que, tras haber sido sometidos a intervención quirúrgica, sin colocárseles agente epileptógeno alguno y comprobar la normalidad de sus EEG y cartografías fueron irradiados a nivel de los gyrus praecoronalis y postcoronalis izquierdos.

Con ellos se pretendió poner de manifiesto el efecto de la irradiación, sobre los parámetros bioeléctricos y anatomopatológicos en el gato normal.

3.4.1.2. Grupos problema.

E) Grupo EEA o epilepsia aguda.

En él se pretendió objetivar la progresión de las alteraciones anatomopatológicas provocadas por el agente epileptógeno a nivel del foco epiléptico y responsables del desencadenamiento de la enfermedad.

Para ello fueron sacrificados 15 animales en tres subgrupos de cinco, el primero a los siete días de la intervención quirúrgica, el segundo a los catorce y el tercero a las tres semanas.

G) Grupo EEC o epilepsia crónica.

Su finalidad fue la de obtener información sobre la evolución crónica de las alteraciones desencadenadas por el agente epileptógeno en la actividad bioeléctrica cerebral. Para ello fueron practicados controles periódicos de electroencefalografía y de cartografía cerebral. Este grupo demostró la cronicidad del cuadro de epilepsia focal desencadenado por el óxido de cobalto y la ausencia de tendencia a la curación espontánea. Permitió, además, la obtención de patrones anatomopatológicos crónicos del foco epiléptico provocado por este agente epileptógeno al ser colocado a nivel epidural sobre los gyri praecoronales y postcoronales del gato.

Este grupo constó de 10 animales.

H) Grupo EER o grupo modelo de epilepsia más irradiación.

Es el que probará la veracidad o falsedad de la hipótesis de trabajo, esto es, que la irradiación con 10 Gy del foco epiléptico frontal izquierdo en el gato por óxido de cobalto conduce a la curación del mismo.

Constó también de 10 animales.

3.4.2. CRITERIOS DE VALORACION.

A fin de evitar resultados erróneos se establecieron en nuestra experiencia unos criterios de valoración, de tal manera que previniesen la influencia de anomalías eventuales aparecidas en el desarrollo de la misma. Los datos obtenidos de todo animal que no cumpliera estrictamente dichos criterios no fueron computados a efectos estadísticos y, por tanto, no intervinieron en la evaluación final, siendo eliminados de las series experimentales.

Las eventualidades que determinaban la exclusión del animal fueron las siguientes:

La muerte en cualquier momento de la experiencia (período variable para cada grupo experimental).

La presencia de algún tipo de infección en el espacio endocraneal.

La existencia de lesiones en el córtex subyacente provocadas durante el acto quirúrgico, bien al colocar los tornillos o al efectuar la craniectomía.

El hallazgo de patología cerebral del tipo de hemorragias, infartos, etc.

La laceración de la dura con difusión del óxido de cobalto por el espacio subaracnoideo.

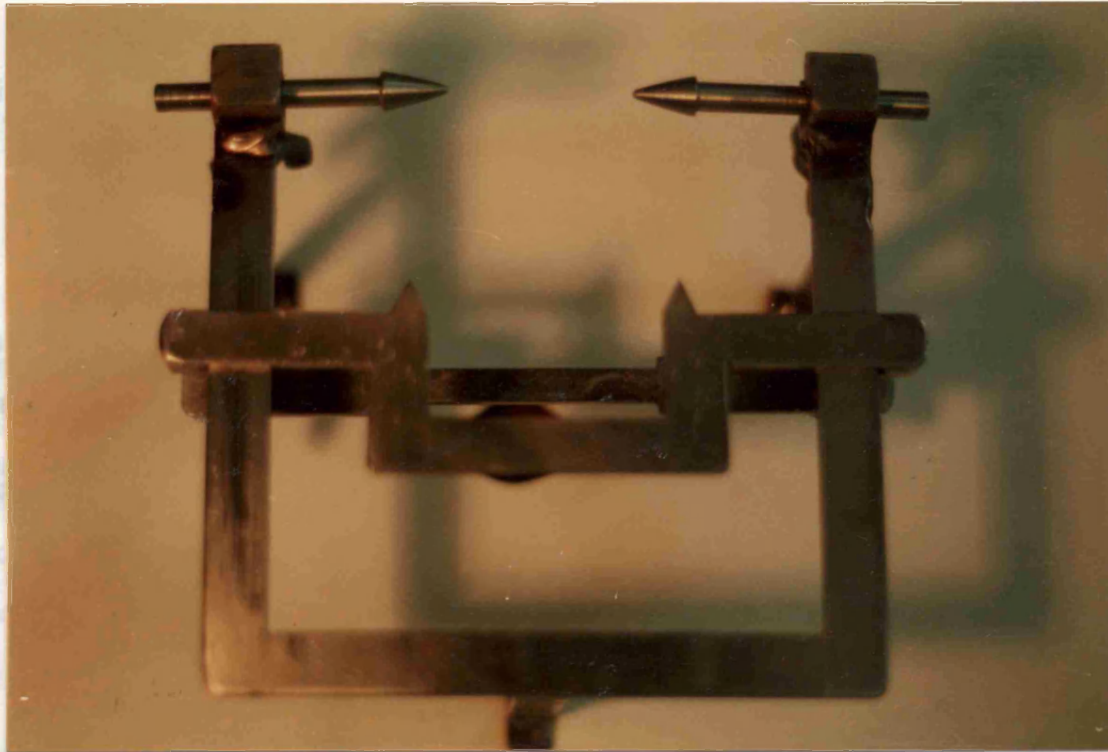
El arrancamiento o deterioro (parcial o total) del sistema de registro.

Interferencias, parásitos o artefactos en los estudios bioeléctricos.

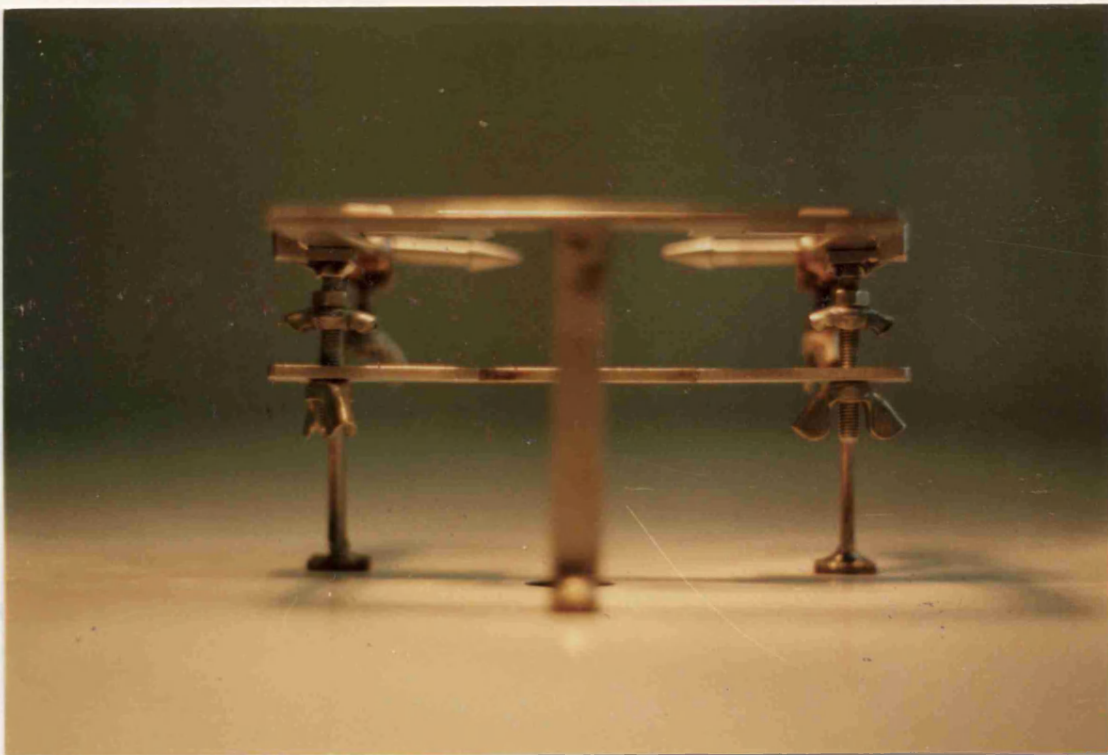
La ausencia de un foco epiléptico, aunque existiese una actividad epiléptica de tipo generalizado.

La movilización del animal durante la irradiación.

Sobre estas bases cada grupo experimental quedó constituido por 5 a 15 integrantes que cumplieron estrictamente todos los requisitos. Los 100 animales de que se disponía inicialmente quedaron reducidos a 60 valorables, pasando los resultados obtenidos a integrar la casuística experimental.



fueron las siguientes:



registro.

Figura 4: Aparato de estereotaxia de Horsley y Clark (1909). los estudios bioeléctricos.

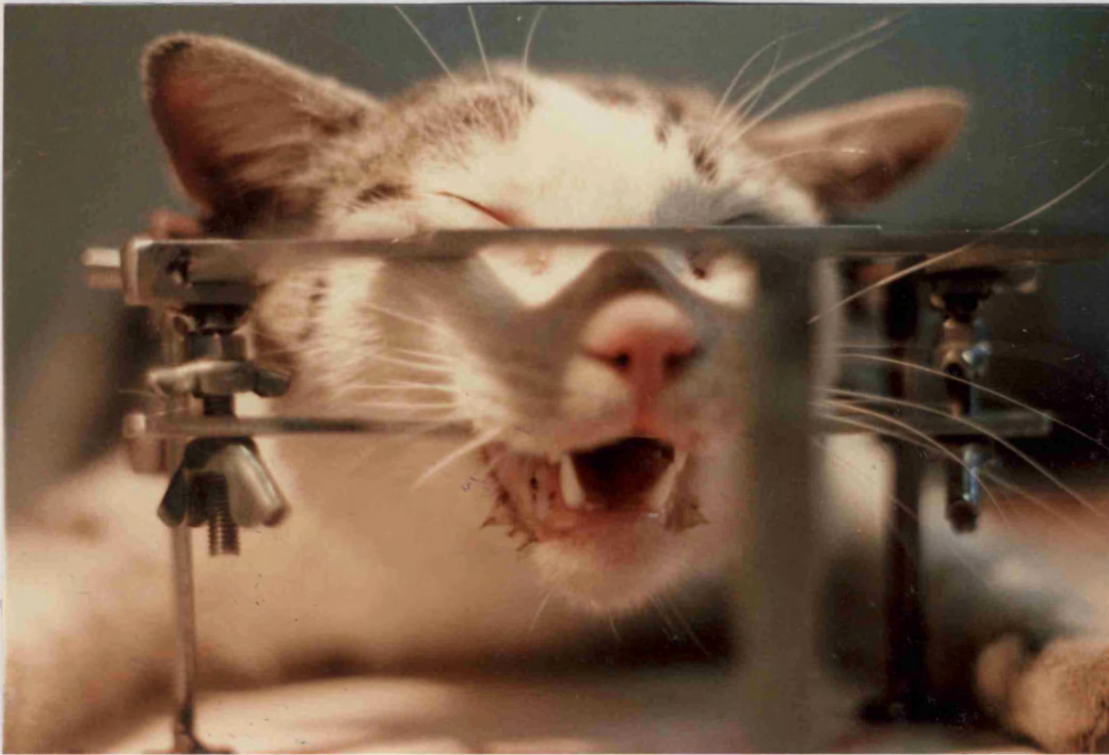


Figura 5: Gato anestesiado y sujeto en el aparato de estereotaxia de Horsley y Clarck. Ha sido rasurado y está listo para proceder a la intervención.

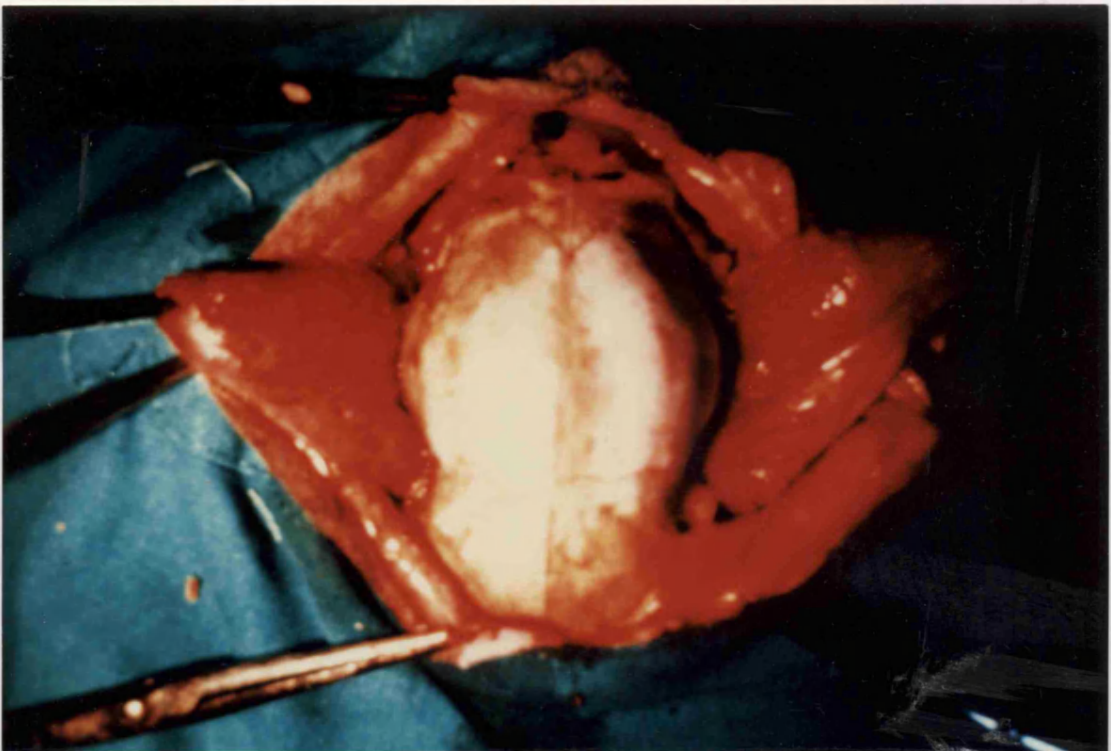
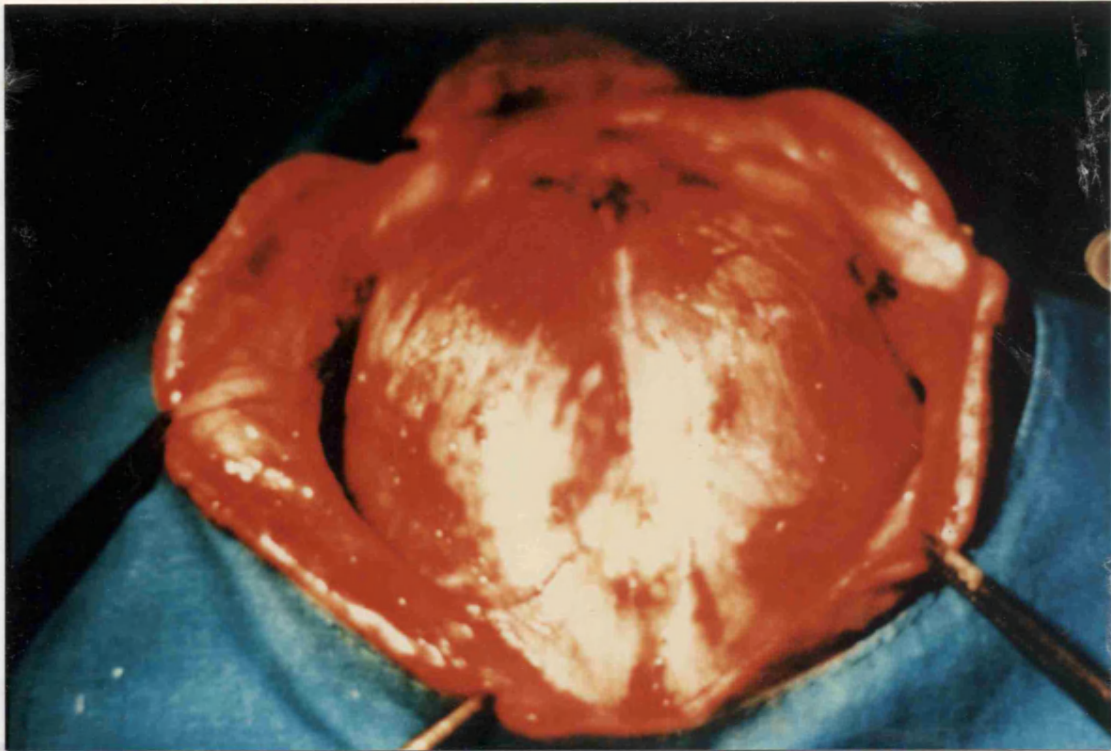


Figura 6: Arriba incisión de piel y planos superficiales. Abajo legrado de ambos músculos temporales.

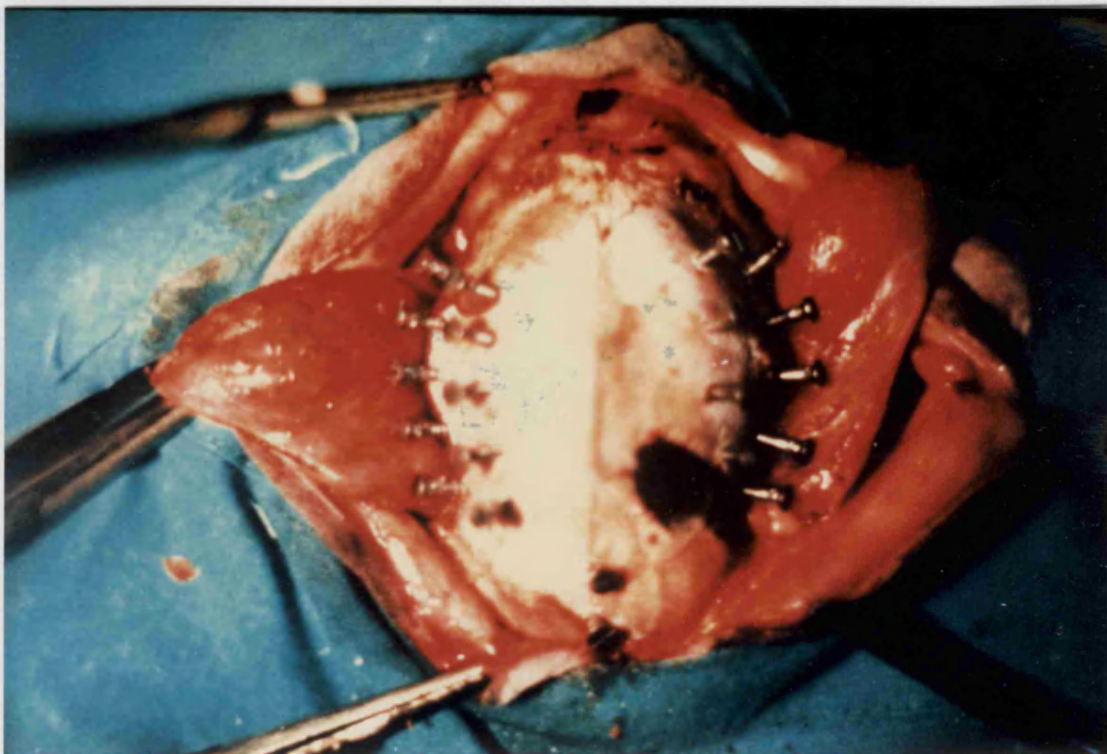
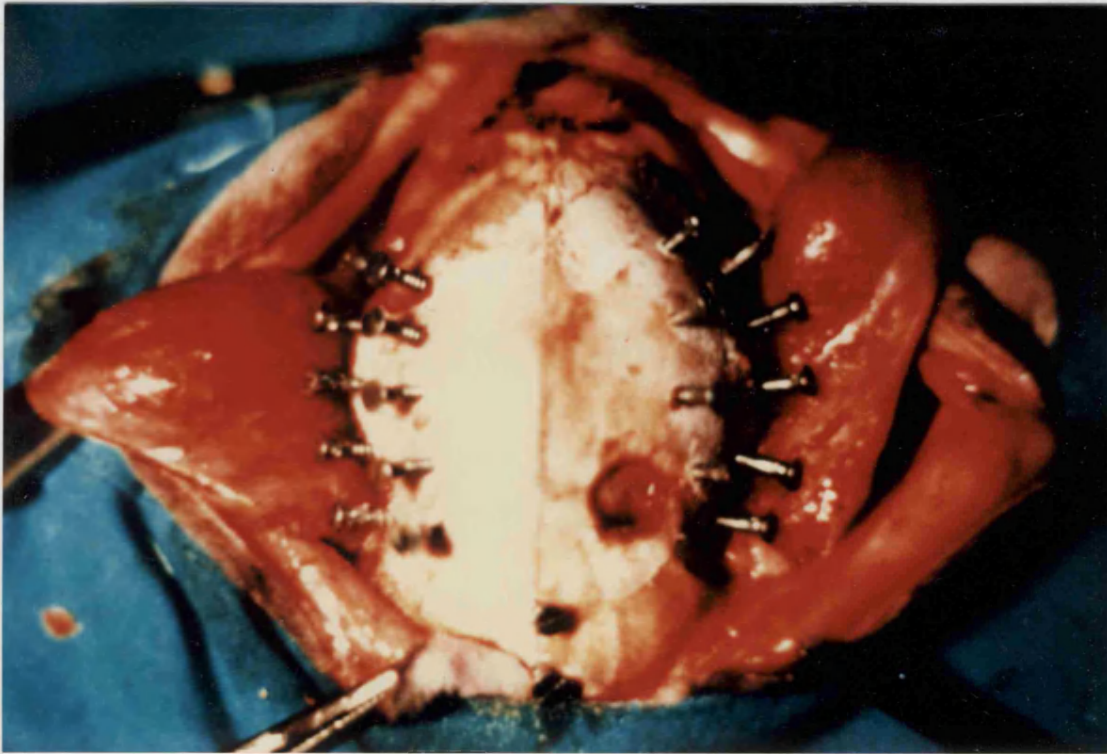


Figura 7: Arriba colocación de tornillos y práctica de la craniectomía. Abajo implantación del óxido de cobalto.

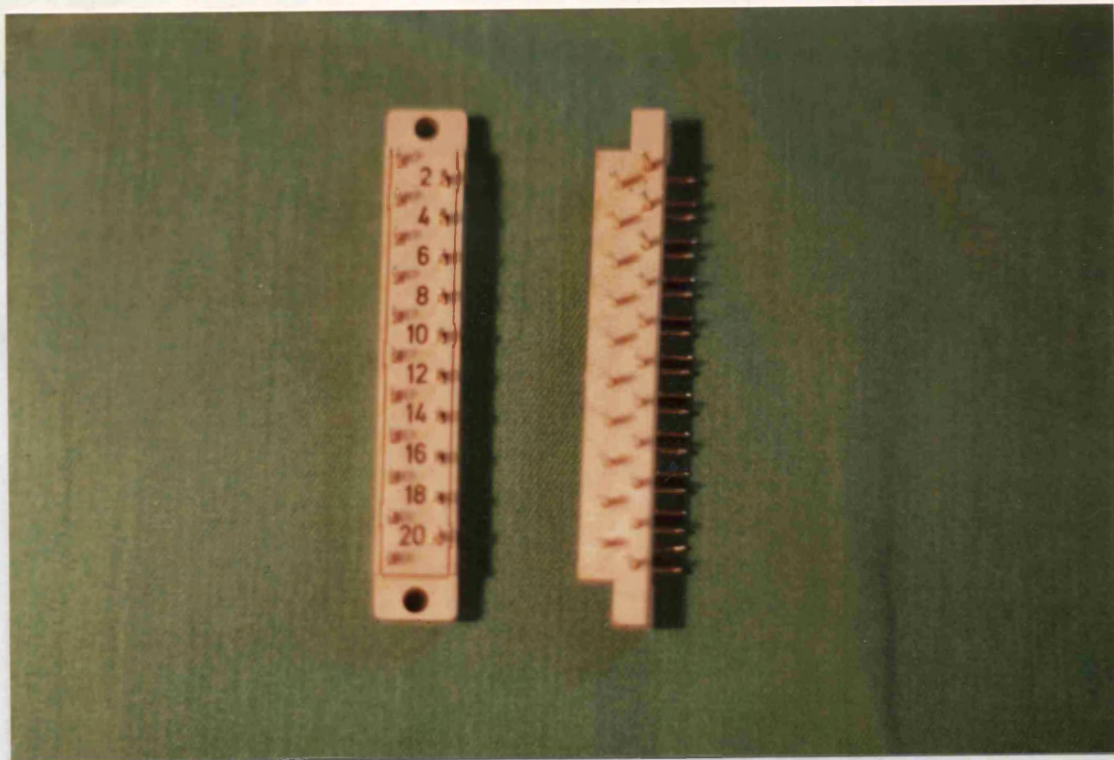
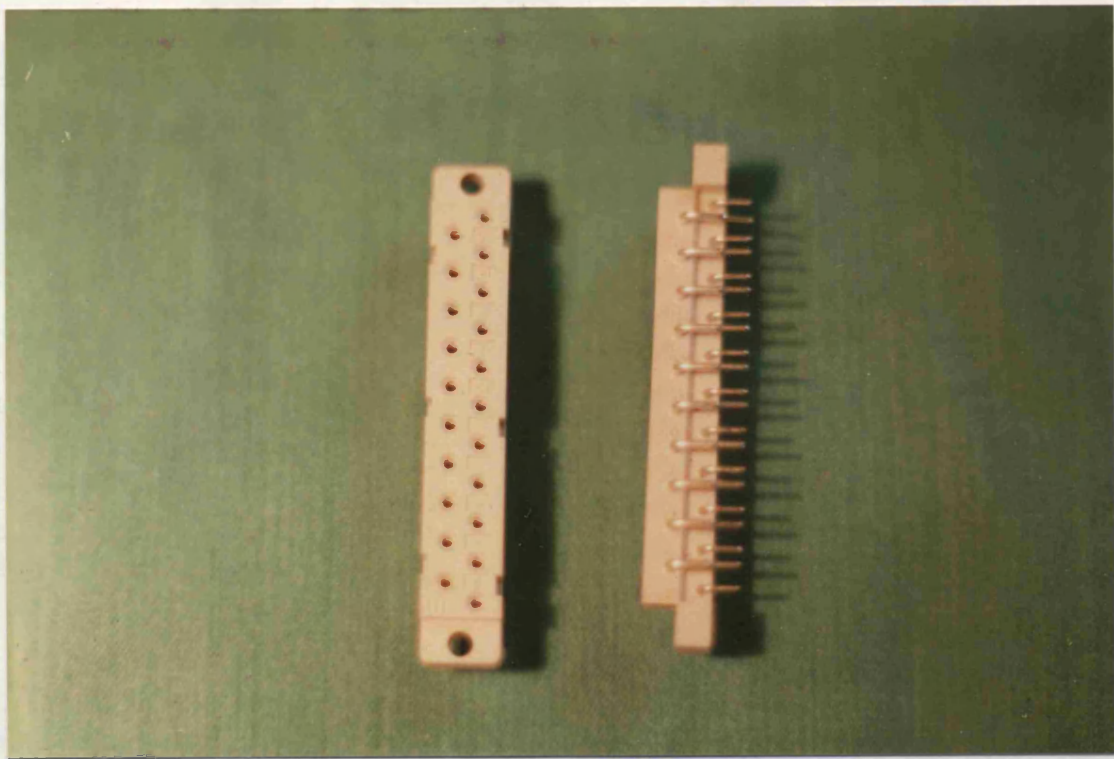


Figura 8: Conector DIN 41617 SF 21. Arriba vista superior (conector a la izquierda y macho a la derecha). Abajo vista inferior de ambos.

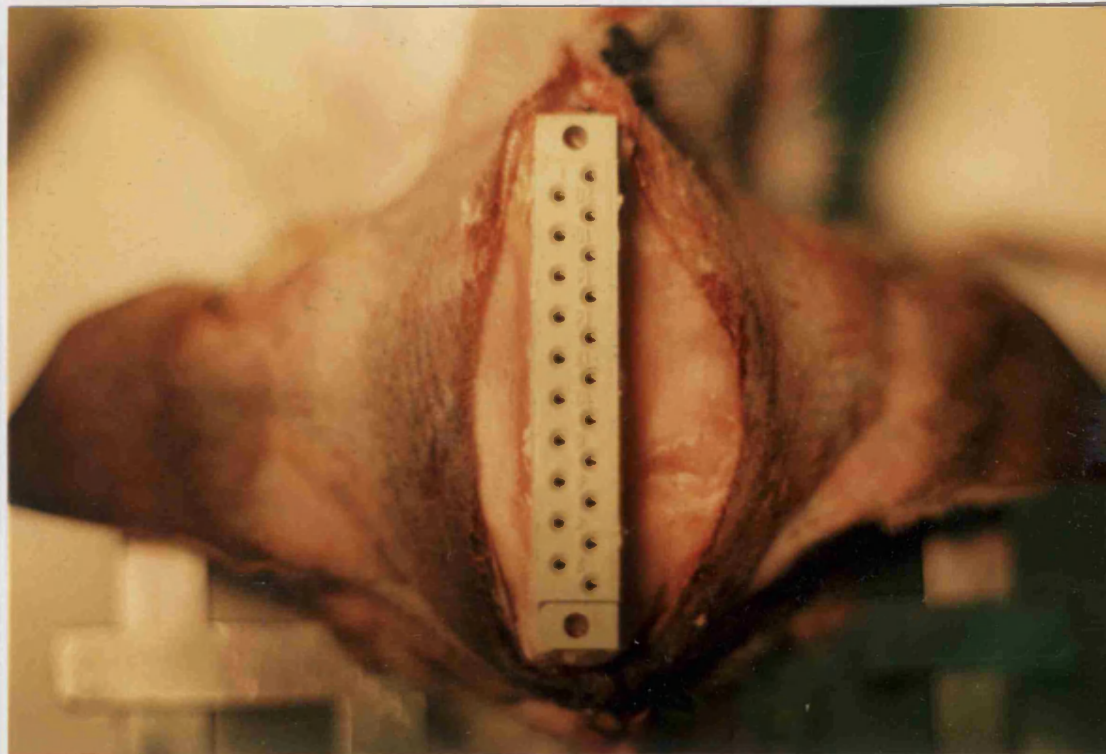
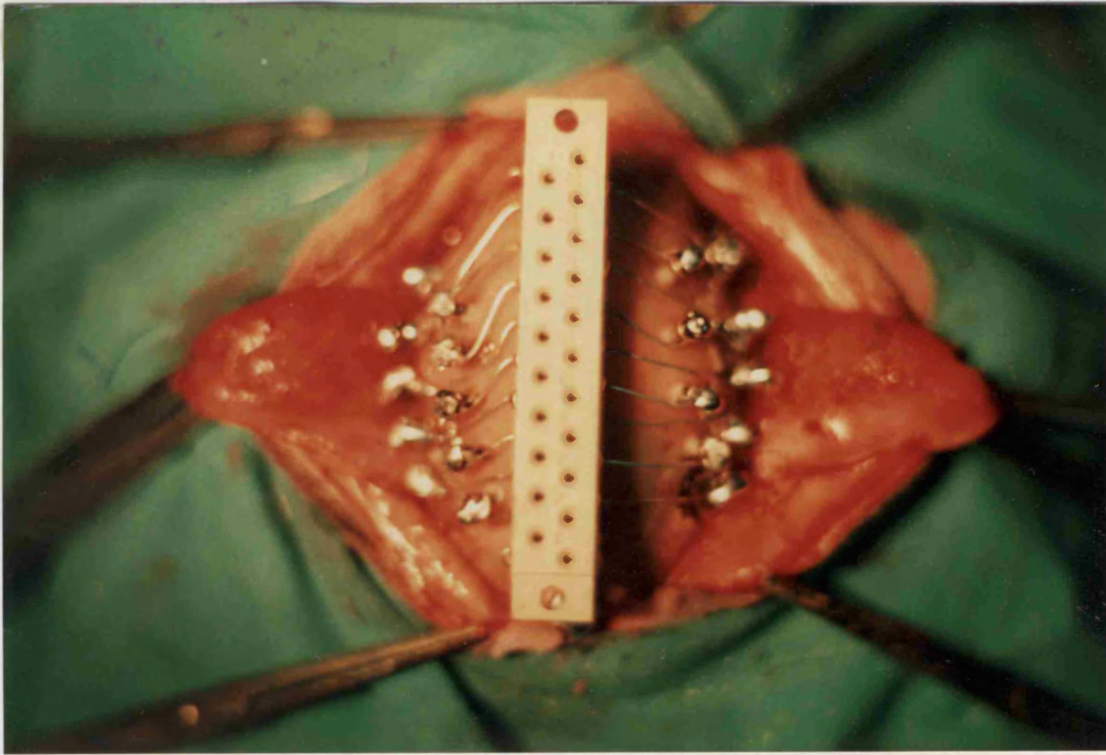


Figura 9: Arriba conector soldado a los tornillos. Abajo resultado final tras colocar el cemento acrílico y suturar los planos superficiales.

Figura 11: Animal dispuesto para el estudio de los efectos de la...



Figura 10: Sistema de registro. Arriba obsérvese como la piel se adhiere al reborde del cemento acrílico. Abajo vista inferior del conjunto, apreciándose los tornillos, los cuales no sobresalen más de 1 mm.



Figura 11: Animal dispuesto para la práctica de los estudios bioeléctricos.

Figura 11: Animal dispuesto para la práctica de los estudios bioeléctricos.



Figura 12: Irradiación del animal.



Figura 13: Cerebro epiléptico recién extraído tras perfusión con gluteraldehído. Obsérvese los restos de cobalto en la dura.

4. CASUISTICA

EXPERIMENTAL.

En este capítulo se ofrecen los resultados individuales obtenidos para cada sujeto considerado como válido de los distintos grupos experimentales. El objetivo es el de exponer los datos libres de toda subjetividad, previamente a su elaboración y análisis estadístico.

Tal y como ya se indicó, fueron excluidos los datos de todos aquellos animales considerados como no válidos al serles aplicados los criterios de valoración, descritos en el apartado correspondiente.

4.1. PROTOCOLOS EXPERIMENTALES.

Como ya hemos dicho será expuesto el correspondiente a cada animal de todos y cada uno de los grupos integrantes de nuestra experiencia.

4.1.1. GRUPO EC O NORMALIDAD PARA CONTROL HISTOLOGICO.

EXPERIENCIA 1.

Gato núm. 010

Grupo EC

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 3.275 grs.

Sexo: Macho

Captura. Práctica de EEG de control con electrodos de aguja en cuero cabelludo.

EEG: Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Sacrificio.

EXPERIENCIA 2.

Gato núm. 024

Grupo EC.

Raza: Romano.

Color: Lomo pardo y vientre blanco.

Peso: 2.975 grs.

Sexo: Macho.

Captura: Práctica de EEG de control con electrodos de aguja en cuero cabelludo.

EEG: Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Sacrificio.

EXPERIENCIA 3.

Gato núm. 030

Grupo EC.

Raza: Romano.

Color: Pelirrojo con vientre blanco.

Peso: 3.400 grs.

Sexo: Hembra.

Captura: Práctica de EEG de control con electrodos de aguja en cuero cabelludo.

EEG: Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Sacrificio.

EXPERIENCIA 4.

Gato núm. 040

Grupo EC.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 3.100 grs.

Sexo: Hembra.

Captura: Práctica de EEG de control con electrodos de aguja en cuero cabelludo.

EEG: Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Sacrificio.

EXPERIENCIA 5.

Gato núm. 050

Grupo: EC.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro.

Peso: 3.200 grs.

Sexo: Macho.

Captura: Práctica de EEG de control con electrodos de aguja en cuero cabelludo.

EEG: Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Sacrificio.

4.1.2. GRUPO EEG O CONTROL DE ESTUDIOS BIOELECTRICOS.

EXPERIENCIA 6.

Gato núm. 005

Grupo EEG.

Raza: Romano.

Color: Pelirrojo.

Peso: 3.425 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 115 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,55 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 20 mgrs. de ketamina.

Intervención: Implantación de 21 tornillos de registro más conector DIN 41617SF21.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia constituidos por grafoelementos lentos y rápidos que se intercalan armónicamente. Se aprecian fenómenos de reclutamiento de tipo inespecífico, fundamentalmente entre 6 y 7 ciclos/segundo. No grafoelementos específicos ni ningún tipo de alteración del trazado durante los tres meses de seguimiento.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencias en ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 7.

Gato núm. 012

Grupo EEG.

Raza: Negro.

Color: Negro con una mancha blanca en pecho.

Peso: 3.875 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 125 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,75 mgrs de diacepam. Se mantiene anestesia con otra dosis de 30 mgrs de ketamina.

Intervención: Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia constituidos por ritmos rápidos de escasa amplitud sobre todas las áreas de ambos hemisferios, apreciándose fenómenos de reclutamiento a partir de los 8 a 14 destellos/segundo, todo ello dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencia en ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 8.

Gato núm. 015

Grupo EEG.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro.

Peso: 2.900 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 80 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 25 mgrs. de ketamina.

Intervención: Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de poca amplitud y ritmos rápidos inespecíficos. Ante la fotoestimulación se aprecian salvas bilaterales de tipo inespecífico pertenecientes a la parte baja del espectro. Trazados de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencia en ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 9.

Gato núm. 031

Grupo EEG.

Color: Gris oscuro.

Peso: 3.125 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 20 mgrs. de ketamina.

Intervención: Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia con presencia de ritmos rápidos dominantes, intercalándose armónicamente ritmos de tipo inespecífico sobre todas las áreas de ambos hemisferios.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencias en ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 10.

Gato núm. 037

Grupo EEG.

Raza: Romano.

Color: Tricrómico.

Peso: 3.775 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketolar +0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 30 mgrs. de ketamina.

Intervención: Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia y sueño solo modificables ante la fotoestimulación, no apreciándose grafoelementos anormales ni difusos ni focales, estando pues los trazados dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencias en ambos hemisferios.

4.1.3. GRUPO ECQ O CONTROL QUIRURGICO.

EXPERIENCIA 11.

Gato núm. 011

Grupo ECQ.

Raza: Negro.

Color: Negro moteado de amarillo.

Peso: 3.100 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia y sueño dentro de los límites de la normalidad. Cabe destacar ante la fotoestimulación la presencia de una reacción fotomioclónica inespecífica. Esta guarda una íntima relación con los destellos por segundo, sobre todo en la parte baja del espectro. Dichas características se mantuvieron durante los diferentes estudios

bioeléctricos de control efectuados durante los tres meses de seguimiento.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 12.

Gato núm. 061

Grupo ECQ.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro con vientre blanco.

Peso: 2.150 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con otra dosis de 25 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implatación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia constituidos por grafoelementos lentos y rápidos de escasa amplitud, no apreciándose grafoelementos específicos. Los

estudios seriados practicados durante tres meses no mostraron alteraciones de este patrón de normalidad.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 13.

Gato núm. 067

Grupo ECQ.

Raza: Romano.

Color: Gris claro con vientre y patas blancas.

Peso: 3.200 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 120 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 ornillos de registro más conector.

Controles EEG: Los trazados siempre fueron realizados en vigilia y ojos abiertos, lo que da lugar a unas gráficas de escasa amplitud pero de ritmos pertenecientes a la parte alta del espectro, es decir, ritmos rápidos; no apreciándose ninguna alteración digna de mención ni en reposo ni con la

fotoestimulación. En suma, trazado dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 14.

Gato núm. 058

Grupo ECQ.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 2.800 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs de ketolar +0,1 mgrs. de atropina +0,25 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 25 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Se aprecian fenómenos de reclutamiento, particularmente entre 8 y 10 ciclos/segundo. No grafoelementos específicos de comicialidad. Gráficas todas ellas normales.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 15.

Gato núm. 059

Grupo ECQ.

Raza: Blanco y negro.

Color: Blanco con manchas negras y rojo cobrizo.

Peso: 2.925 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 80 mgrs de ketolar +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia dentro de los límites de la normalidad, con ritmos rápidos de escasa amplitud. No se aprecian grafoelementos anormales dignos de mención.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

4.1.4.GRUPO ECC O CONTROL DE SUBSTANCIA INERTE.

EXPERIENCIA 16.

Gato núm. 018

Grupo ECC.

Raza: Albino.

Color: Blanco y ojos azules.

Peso: 3.200 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de cloramfenicol. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Durante todos los EEG de control se observa una gráfica de vigilia normal, siendo claramente evidente el fenómeno de reclutamiento en la parte baja del espectro (entre 6 y 8 destellos/seg.). No signos específicos de comicialidad. Gráficas todas ellas normales.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 17.

Gato núm. 019

Grupo ECC.

Raza: Blanco y negro.

Color: Negro a manchas blancas.

Peso: 2.800 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 85 mgrs. de ketamina 0,1 mgrs. de atropina +0,25 mgrs de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de cloramfenicol. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia en los que cabe destacar el fenómeno de reclutamiento de tipo inespecífico, pero dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 18.

Gato núm. 020

Grupo ECC.

Raza: Romano.

Color: Gris oscuro a franjas con vientre y patas blancas.

Peso: 2.925 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,25 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 25 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de cloramfenicol. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Controles EEG: Trazados de poca amplitud y ritmos rápidos inespecíficos, dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencia en ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 19.

Gato núm. 029

Grupo ECC.

Raza: Romano.

Color: Gris oscuro con franjas negras.

Peso: 2.800 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 70 mgrs. de ketolar +0,1 mgrs. de atropina +0,20 mgrs. de diacepam.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de cloramfenicol. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia dentro de los límites de la normalidad, presentando fenómenos de reclutamiento de tipo inespecífico.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencia en todas las áreas de ambos hemisferios.

EXPERIENCIA 20.

Gato núm. 035

Grupo ECC.

Raza: Romano.

Color: Atigrado gris oscuro.

Peso: 3.500 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 85 mgrs de ketolar 0,1 mgrs. de atropina 0,35 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con tres nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de cloramfenicol. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 3 meses.

Controles EEG: Trazados de vigilia dentro de los límites de la normalidad. Ante la fotoestimulación se presentan salvas bilaterales de tipo inespecífico. No signos de comicialidad.

Controles Cartografía: Simetría de todas las bandas de frecuencia en todas las áreas de ambos hemisferios.

4.1.5. GRUPO ER O CONTROL RADIACION.

EXPERIENCIA 21.

Gato núm. 034

Grupo ER.

Raza: Romano.

Color: Tricrónico.

Peso: 3.100 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketolar +0,2 mgrs. de atropina +0,35 mgrs. de diacepam. Se mantiene con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel de la craniectomía a los 3 meses de la intervención con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Hipofunción difusa más marcada en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Segundo registro. Trazado de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Noveno registro. Trazado normal. Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia una hipofunción y aplanamiento de la actividad bioeléctrica en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Decimooctavo registro. Persiste hipofunción en zona motora izquierda mencionada con anterioridad, pero con tendencia a la normalización.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría en áreas anteriores de hemisferio izquierdo a favor de los ritmos lentos (bandas delta y theta).

Tercer registro. Tendencia a la simetría de ambos hemisferios de todas las bandas con ausencia de signos de focalización.

Duodécimo registro. Tras la irradiación reaparecen los ritmos lentos (bandas delta y theta) en zona motora izquierda, tendiendo a normalizarse en los registros posteriores.

EXPERIENCIA 22.

Gato núm. 039

Grupo ER.

Raza: Romano.

Color: Pelirrojo.

Peso: 2.800 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel de la craniectomía a los 3 meses de la intervención, con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Asimetría de ritmos lentos, fundamentalmente sobre áreas motoras izquierdas.

Segundo registro. Se normaliza el trazado, desapareciendo la asimetría, de probable origen postquirúrgico.

Octavo registro. Trazado en vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se ve un nuevo insulto cerebral inespecífico con hipofunción y aplanamiento difusos del trazado, que persiste en los siguientes estudios electroencefalográficos, no apreciándose signos focales.

Controles Cartografía: Primer registro. Ligera asimetría de intensidades sobre todas las bandas a favor de áreas de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. Simetría de todas las bandas de frecuencias.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia un predominio de los ritmos lentos sobre áreas motoras izquierdas.

Decimoctavo registro. Normalización de las imágenes.

EXPERIENCIA 23.

Gato núm. 043

Grupo ER.

Raza: Romano.

Color: Tricrómico.

Peso: 2.775 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 80 mgrs de ketamina +0,1 mgrs de atropina 0,20 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con una nueva dosis de 20 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel de la craniectomía a los 3 meses de la intervención, con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Presencia de ritmos lentos difusos, más marcados sobre zonas anteriores de ambos hemisferios.

Cuarto registro. Trazado dentro de los límites de la normalidad, con desaparición completa de los grafoelementos precedentes.

Décimo registro. Trazado normal de vigilia y somnolencia.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia la presencia de ritmos lentos e hipofunción bioeléctrica en zona fronto-temporal izquierda.

Decimooctavo registro. Trazado de vigilia normal, aunque con ligero aplanamiento en zona motora izquierda.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría de intensidades de los ritmos lentos (delta y theta) a favor de áreas anteriores de ambos hemisferios.

Tercer registro. Tendencia a la normalización del trazado.

Noveno registro. Trazado de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia una asimetría de ritmos lentos en zona motora izquierda.

Decimocuarto registro. Simetría de todas las bandas.

EXPERIENCIA 24.

Gato núm. 057

Grupo ER.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 3.050 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel de la craniectomía a los 3 meses de la intervención, con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Enlentecimiento difuso del trazado con aparición ocasional de ritmos delta no focalizados.

Cuarto registro. Normalización de la gráfica con signos de reclutamiento ante la fotoestimulación.

Décimo registro. Trazado en los límites de la normalidad.

Duodécimo registro. Tras la irradiación existe hipofunción bioeléctrica en área fronto-temporal izquierda.

Vigésimo registro. Normalización del trazado aunque persistiendo la hipofunción en zona motora izquierda.

Controles Cartografía: Segundo registro. Ligera asimetría de ritmos lentos a favor de hemisferio izquierdo.

Quinto registro. Simetría de imágenes en todas las bandas en ambos hemisferios.

Duodécimo registro. Tras la irradiación existe una asimetría de ritmos lentos (bandas delta y theta) en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Vigésimo registro. Imágenes homogéneas en ambos hemisferios sin signos de focalización.

EXPERIENCIA 25.

Gato núm. 086

Grupo ER.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro.

Peso: 3.600 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina 0,2 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 35 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel de la craniectomía a los 3 meses de la intervención, con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Los estudios bioeléctricos fueron realizados siempre en vigilia, no observándose gráficas durante el sueño espontáneo, lo que da lugar a trazados de escasa amplitud, siendo notoria dicha característica junto a una hipofunción difusa sobre todas las áreas de ambos hemisferios tras la irradiación con 1000 rads, de ligera predominancia sobre áreas motoras izquierdas (zona irradiada) que persiste durante todos los registros posteriores a dicha irradiación.

Controles Cartografía: Primer registro. Ligera asimetría de intensidades a favor de áreas de hemisferio izquierdo en todas las bandas.

Cuarto registro. Simetría de la gráfica con desaparición de las anomalías mencionadas con anterioridad.

Décimo registro. Tras la irradiación no se aprecian signos de focalización.

4.1.6. GRUPO EEA O EPILEPSIA AGUDA.

EXPERIENCIA 26.

Gato núm. 055

Grupo EEA

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 2.950 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 90 mgrs. de Ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 7 días.

Controles EEG: Salvas bilaterales hipersincrónicas de ondas lentas sobre todas las áreas de ambos hemisferios, de ligera predominancia izquierda y de aspecto irritativo profundo.

Controles Cartografía: Se aprecia una mayor intensidad de las bandas pertenecientes a la parte baja del espectro (ondas delta) que persiste en las demás frecuencias, pero con menos intensidad.

EXPERIENCIA 27.

Gato núm. 063

Grupo EEA

Raza: Romano.

Color: Blanco con manchas grises.

Peso: 3.225 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs de ketamina 0,25 mgrs. de atropina +0,45 mgrs. de diacepam. Semantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 7 días.

Controles EEG: Ondas agudas aisladas sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Controles Cartografía: Asimetría de ritmos lentos en zona motora izquierda.

EXPERIENCIA 28.

Gato núm. 065

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Lomo pardo oscuro y vientre y patas blancos.

Peso: 3.400 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,45 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 7 días.

Controles EEG: Salvas bilaterales de tipo irritativo de ligera predominancia fronto-temporal izquierda.

Controles Cartografía: Asimetría ligera de todas las bandas a favor de áreas anteriores de hemisfério izquierdo.

EXPERIENCIA 29.

Gato núm. 071

Grupo EEA.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 3.350 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 7 días.

Controles EEG: Asimetría de aspecto irritativo profundo en áreas vecinas a donde fue colocado el agente epileptógeno.

Controles Cartografía: Predominio de ritmos lentos en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 30.

Gato núm 075

Grupo EEA.

Raza: Blanco y negro.

Color: Blanco con manchas blancas en el lomo.

Peso: 4.225 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 140 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con tres nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 7 días.

Controles EEG: Grafoelementos de morfología irritativa en zona fronto-temporal izquierda.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 31.

Gato núm. 069

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 2.800 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 70 mgrs de ketamina +0,15 mgrs. de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con otra dosis de 20 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 14 días.

Controles EEG: Presencia de salvas bilaterales de aspecto irritativo a partir de los 10 a 11 ciclos segundo, con ligero predominio fronto-temporal izquierdo.

Controles Cartografía: Clara asimetría de todas las bandas en hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 32.

Gato núm. 070

Grupo EEA.

Raza: Blanco y negro.

Color: Blanco con manchas negras en cabeza y patas.

Peso: 4.075 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 140 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 14 días.

Controles EEG: Clara asimetría de aspecto irritativo profundo en las áreas vecinas a donde fue colocado el óxido de cobalto.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas, particularmente de los ritmos lentos (delta y theta) en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 33.

Gato núm. 074

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro.

Peso: 3.900 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina 0,25 mgrs. de atropina +0,60 mgrs. de diacepam. Se mantiene con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 14 días.

Controles EEG: Grafoelementos de ritmo rápido de elevada amplitud en zona fronto-temporal izquierda.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas, pero particularmente de los ritmos rápidos (alfa y beta) en área motora izquierda.

EXPERIENCIA 34.

Gato núm. 076

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 3.100 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina 0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 14 días.

Controles EEG: Presencia de grafoelementos irritativos sobre áreas vecinas al punto de aplicación del óxido de cobalto.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas de frecuencias a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 35.

Gato núm. 077

Grupo EEA.

Raza: Blanco y negro.

Color: Negro con vientre blanco.

Peso: 3.000 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 90 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina 0,60 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 14 días.

Controles EEG: Salvas unilaterales de ritmos rápidos de mayor amplitud que el resto del trazado sobre zona motora izquierda y de repercusión sobre áreas vecinas.

Controles Cartografía: Asimetría de ritmos rápidos a favor de áreas fronto-temporales izquierdas.

EXPERIENCIA 36.

Gato núm. 080

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris claro.

Peso: 2.825 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 90 mgrs. de ketamina 0,2 mgrs. de atropina +0,45 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con una nueva dosis de 25 mgrs. de ketamina.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 21 días.

Controles EEG: Actividad lenta puntiaguda de forma muy persistente y pseudoperiódica sobre región fronto-temporal izquierda.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas de frecuencia a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 37.

Gato núm. 084

Grupo EEA.

Raza: Albino.

Color: Blanco.

Peso: 3.600 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,70 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 21 días.

Controles EEG: Salvas unilaterales de ondas lentas hipersincrónicas sobre áreas vecinas a la ubicación del cobalto.

Controles Cartografía: Asimetría de ritmos lentos en región fronto-temporal izquierda.

EXPERIENCIA 38.

Gato núm. 087

Grupo EEA.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 3.275 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina 0,3 mgrs. de atropina +0,70 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 21 días.

Controles EEG: Irritabilidad difusa con signos de focalización sobre áreas vecinas al lugar de implantación del cobalto.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 39.

Gato núm. 088

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro con vientre blanco.

Peso: 4.900 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 140 mgrs. de ketamina +0,35 mgrs. de atropina +0,90 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 21 días.

Controles EEG: Salvas unilaterales constituidas por ondas agudas de clara morfología irritativa sobre áreas motoras izquierdas.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas sobre región fronto-temporal izquierda.

EXPERIENCIA 40.

Gato núm. 089

Grupo EEA.

Raza: Romano.

Color: Lomo Gris con vientre blanco.

Peso: 3.500 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 120 mgrs de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,80 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 21 días.

Controles EEG: Salvas unilaterales de mayor amplitud al resto del trazado claramente localizadas sobre área motora izquierda.

Controles Cartografía: Asimetría de imágenes en todas las bandas de frecuencia a favor de región fronto-temporal izquierda.

4.1.7. GRUPO EEC O EPILEPSIA CRONICA.

EXPERIENCIA 41.

Gato núm. 041.

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro a franjas.

Peso: 2.300 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas bilaterales constituidas por puntas y ondas de elevada amplitud que irrumpen sincrónicamente sobre todas las áreas, siendo su máxima expresión en región frontal izquierda.

Cuarto registro. Persisten las salvas bilaterales de origen irritativo profundo, con claro predominio sobre áreas de hemisferio izquierdo.

Octavo registro. Atenuación de las salvas bilaterales a favor de la focalización de unas ondas agudas de aspecto irritativo en área motora izquierda.

Duodécimo registro. Descargas bilaterales persistentes y continuas de ondas agudas de elevada amplitud de origen irritativo. Dichos grafoelementos pertenecen a manifestaciones bioeléctricas subclínicas.

Controles Cartografía: Primer registro. Aumento marcado y difuso de la actividad con mayor repercusión a nivel de zona motora izquierda.

Cuarto registro. Asimetría de ritmos lentos y rápidos a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Octavo registro. Asimetría de ritmos rápidos en región fronto-temporal izquierda.

Decimosexto registro. Persisten las imágenes precedentes.

EXPERIENCIA 42.

Gato núm. 044

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Blanco con manchas amarillas.

Peso: 2.650 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de ketamina de 20 mgrs. cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Segundo registro. Grafoelementos de morfología irritativa en áreas vecinas a donde fue ubicado el cobalto.

Cuarto registro. Clara asimetría de aspecto irritativo profundo en las áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Décimo registro. Ritmos rápidos de elevada amplitud sobre región fronto-temporal izquierda.

Decimocuarto registro. Persiste de forma espontánea la asimetría de aspecto irritativo sobre áreas motoras izquierdas.

Vigésimo registro. Persistencia de grafoelementos irritativos sobre áreas vecinas al punto de aplicación del cobalto.

Controles Cartografía: Segundo registro. Asimetría de ritmos lentos en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. Asimetría de todas las bandas en área motora izquierda.

Duodécimo registro. Asimetría de ritmos rápidos sobre región fronto-temporal izquierda.

Vigésimo registro. Persiste la asimetría.

EXPERIENCIA 43.

Gato núm. 045.

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Atigrado gris claro a franjas.

Peso: 2.950 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas de ondas lentas hipersincrónicas (posible reacción edematosa) sobre áreas vecinas a la colocación del agente epileptógeno.

Cuarto registro. Claro fenómeno de reclutamiento ante la fotoestimulación, más evidente sobre áreas de hemisferio izquierdo, y de morfología irritativa.

Octavo registro. Salvas bilaterales de puntas lentas (ondas agudas) y ondas lentas de elevada amplitud de aspecto irritativo profundo.

Duodécimo registro. Persisten las salvas bilaterales de origen irritativo de claro predominio sobre área motora izquierda.

Vigésimo registro. Salvas bilaterales hipersincrónicas de origen irritativo profundo, de predominio sobre región frontal izquierda, degradándose los grafoelementos puntiagudos y aumentando la frecuencia de las ondas lentas hipersincrónicas. Todo ello es indicativo agravación de los signos de comicialidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara asimetría de intensidades en todas las bandas de frecuencias.

Cuarto registro. Se hace más evidente la asimetría de intensidades.

Décimo registro. Persisten las asimetrías a favor de región fronto-temporal izquierda.

Vigésimo registro. Las imágenes continúan siendo asimétricas aunque son un poco más uniformes.

EXPERIENCIA 44.

Gato núm. 051

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro con vientre blanco.

Peso: 3.250 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,45 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Segundo registro. Salvas bilaterales de ondas agudas de claro predominio fronto-temporal izquierdo.

Sexto registro. Persisten las salvas bilaterales de claro predominio izquierdo a 9 destellos/seg. En el sueño espontáneo aparecen salvas hipersincrónicas de origen irritativo profundo sobre áreas de hemisferio izquierdo y también, pero menos, en el derecho.

Duodécimo registro. Las salvas persisten ante la fotoestimulación entre y 12 destellos/seg.

Decimooctavo registro. Continúan las salvas ante la fotoestimulación a 10 destellos/seg.

Vigésimo segundo registro. Persisten las salvas durante la fotoestimulación entre 10 y 14 destellos/seg.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara asimetría de intensidades en cualquier banda de frecuencias sobre área motora izquierda.

Cuarto registro. Asimetría de intensidades tanto en los ritmos lentos como en los rápidos a favor de región fronto-temporal izquierda.

Décimo registro. Predominio de la actividad theta difusa en hemisferio izquierdo.

Vigésimo registro. Domina una ligera intensidad de ritmos beta en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

EXPERIENCIA 45.

Gato núm. 053

Grupo EEC.

Raza: Negro.

Color: Negro con manchas blancas en vientre y patas.

Peso: 4.700 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 150 mgrs de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con tres nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas unilaterales de ondas lentas hipersincrónicas sobre áreas vecinas a la ubicación del cobalto, disminuyendo la intensidad y frecuencia, pero siendo de morfología más irritativa en el siguiente estudio bioeléctrico (segundo).

Cuarto registro. Persisten los grafoelementos irritativos.

Octavo registro. Persiste el foco irritativo en hemisferio izquierdo.

Duodécimo registro. Persiste el foco.

Vigésimo registro. Clarísima irritabilidad difusa ante la fotoestimulación, de 8 a 14 destellos/seg., difusa, con signos de focalización sobre área motora izquierda.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría de actividad delta sobre área motora izquierda.

Quinto registro. Presencia de ritmos rápidos tipo beta sobre región frontal izquierda.

Décimo registro. Clara focalidad de ritmos lentos y rápidos sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Vigésimo registro. Persiste una mayor intensidad de frecuencias rápidas sobre región fronto-temporal izquierda.

EXPERIENCIA 46.

Gato núm. 068

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro.

Peso: 3.700 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,65 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas bilaterales de ondas lentas de carácter difuso.

Tercer registro. Tanto en reposo como en la fotoestimulación se observan unas ondas agudas aisladas (puntas lentas) en forma de salvas y de mayor amplitud al resto del trazado sobre área motora izquierda.

Séptimo registro. Se aprecian los grafoelementos precedentes, especialmente a 11 destellos/seg.

Duodécimo registro. Dichos grafoelementos, localizados en region fronto-temporal izquierda, se hacen muy persistentes incluso en reposo y con repercusión sobre áreas vecinas y homónimas.

Decimooctavo registro. Presencia de salvas bilaterales de tipo irritativo a partir de los 10 a 11 ciclos/seg. con ligero predominio fronto-temporal izquierdo.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría de las bandas pertenecientes a la parte baja del espectro (banda delta) en zonas anteriores de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. Ligera asimetría de intensidad en todas las bandas en zona motora izquierda.

Décimo registro. Asimetría persistente en región fronto-temporal izquierda.

EXPERIENCIA 47.

Gato núm. 082

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pardo con tono cobrizos.

Peso: 2.600 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,35 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas de ondas lentas hipersincrónicas sobre área motora izquierda.

Segundo registro. Ante la fotoestimulación claro fenómeno de r eclutamiento de morfología irritativa más evidente sobre áreas de hemisferio izquierdo.

Tercer registro. Salvas bilaterales de puntas lentas y ondas lentas de elevada amplitud de aspecto irritativo profundo.

Quinto registro. Persisten los mismos grafoelementos anormales irritativos tanto en reposo como en la fotoestimulación.

Octavo registro. Salvas bilaterales de origen irritativo de claro predominio sobre región frontal izquierda.

Decimosexto registro. Salvas bilaterales hipsincrónicas de origen irritativo profundo de claro predominio sobre área motora izquierda, pero degradándose los grafoelementos puntiagudos y aumentando en frecuencia las ondas lentas hipsincrónicas, todo ello indicativo de agravación de la epilepsia.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara asimetría de intensidades en todas las bandas de frecuencias, fundamentalmente en la delta y en la beta, la primera indicativa de signos de sufrimiento y la segunda de irritación.

Tercer registro. Los ritmos theta agudos hacen más evidente la asimetría de intensidad de coloración en dicha banda. Esta se mantiene en el quinto registro.

Duodécimo registro. Persisten las asimetrías a favor del hemisferio izquierdo y sobre región fronto-temporal izquierda.

EXPERIENCIA 48.

Gato núm. 091

Grupo EEC.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 4.475 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 150 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Trazado de vigilia con ritmos rápidos de baja amplitud.

Tercer registro. Se aprecian claramente y de forma espontánea salvas unilaterales de ritmos rápidos de mayor amplitud que el resto del trazado, sobre la zona motora izquierda y de repercusión sobre áreas vecinas.

Octavo registro. Persiste la imagen descrita con anterioridad.

Décimo registro. Irritabilidad difusa con tendencia a la generalización.

Decimocuarto registro. Actividad lenta puntiaguda de forma muy persistente y pseudoperiódica sobre región fronto-temporal izquierda. En un momento determinado esta actividad se generaliza sobre todas las áreas, pero con claro predominio fronto-temporal izquierdo, perteneciente al registro de una crisis epiléptica.

Vigésimo registro. Persistencia en área motora izquierda de grafoelementos específicos de comicialidad.

Controles Cartografía: Asimetría manifiesta de todas las bandas a favor de áreas anteriores de hemisferio izquierdo, con irradiaciones ocasionales a áreas homónimas y parieto-occipitales derechas.

EXPERIENCIA 49.

Gato núm. 098

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro con vientre blanco.

Peso: 3.775 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 90 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,35 mgrs de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Actividad lenta de morfología puntiaguda (signos de sufrimiento-irritación) sobre región fronto-temporal izquierda, de ligera repercusión sobre región parietal del mismo lado.

Cuarto registro. Sigue apreciándose la actividad lenta anteriormente mencionada sobre área motora izquierda, pero con más morfología irritativa.

Noveno registro. Trazado de vigilia con signos específicos en forma de salvas sobre región fronto-temporal izquierda.

Decimocuarto registro. Grafoelementos irritativos claramente evidentes sobre área motora izquierda.

Decimooctavo registro. Persisten los grafoelementos irritativos anteriormente mencionados.

Controles Cartografía: Presencia de grafoelementos anómalos focalizados, pertenecientes a la parte baja del espectro, pues se trata de signos de sufrimiento-irritación. Existe un enriquecimiento de imágenes sobre región fronto-temporal izquierda, a favor de las bandas delta y theta.

EXPERIENCIA 50.

Gato núm. 100

Grupo EEC.

Raza: Romano.

Color: Pelirrojo con vientre blanco.

Peso: 4.050 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 120 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,65 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Trazado de vigilia con enlentecimiento de la gráfica, particularmente en zonas anteriores de hemisferio izquierdo.

Tercer registro. Grafoelementos de morfología irritativa en la zona en la que fue colocado el cobalto.

Octavo registro. Tanto en reposo como en la fotoestimulación se aprecian ondas agudas aisladas en forma de salvas sobre región frontotemporal izquierda.

Duodécimo registro. Grafoelementos de ritmo rápido sobre área motora izquierda.

Vigésimo registro. Persisten los grafoelementos irritativos aunque con menor intensidad.

Controles Cartografía: Asimetría de todas las bandas a favor de región frontotemporal izquierda, predominando en principio los ritmos lentos, para más tarde ser acompañados por los rápidos, más específicos de comicialidad.

4.1.8 GRUPO EER O EPILEPSIA CRONICA MAS RADIACION.

EXPERIENCIA 51.

Gato núm. 027

Grupo EER.

Raza: Blanco y negro.

Color: Negro con manchas blancas en vientre y flancos.

Peso: 2.500 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,15 mgrs. de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas unilaterales constituidas por ritmos rápidos sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. Ondas agudas de morfología irritativa sobre región fronto-temporal izquierda.

Noveno registro. Ondas agudas aisladas en forma de salvas y de mayor amplitud al resto del trazado en zona motora izquierda.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia una hipofunción bioeléctrica en región frontotemporal izquierda (zona irradiada).

Decimosexto registro. Trazado de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Vigésimo registro. Trazado normal.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría de todas las bandas de frecuencias en zonas anteriores de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. Se mantiene la asimetría pero con mayor predominio de ritmos rápidos.

Octavo registro. Persiste la imagen precedente.

Duodécimo registro. Tendencia a la desaparición de la asimetría, aunque con presencia de ritmos lentos (delta y theta) en las zonas irradiadas.

Decimooctavo registro. Simetría de todas las bandas de frecuencias en todas las áreas.

Vigésimo registro. Normalización de las imágenes.

EXPERIENCIA 52.

Gato núm. 028

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Atigrado gris oscuro a franjas rojizo-marrones.

Peso: 2.700 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 70 mgrs. de ketamina +0,15 mgrs. de atropina +0,35 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Aplanamiento e hipofunción sobre área motora izquierda.

Tercer registro. Actividad theta puntiaguda de origen irritativo profundo, de mayor amplitud en región fronto-temporal izquierda.

Séptimo registro. Salvas unilaterales hipersincrónicas en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Duodécimo registro. Persisten, pero de forma mucho más activa, los grafoelementos anómalos anteriormente mencionados.

Decimotercer registro. Tres días después de la irradiación se aprecia un aplanamiento sobre área motora izquierda, observándose la presencia de una actividad de ondas de frente rápido de aspecto irritativo.

Decimoquinto registro. Aplanamiento e hipofunción de la actividad bioeléctrica en zona motora izquierda, sin ningún otro grafoelemento inespecífico.

Vigésimo registro. Trazado de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Asimetría de intensidades en todas las bandas de frecuencias en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Cuarto registro. La asimetría es más evidente en la banda de frecuencias delta que beta.

Décimo registro. Máxima amplitud en la banda beta sobre región fronto-temporal izquierda.

Duodécimo registro. Tras la irradiación existe una tendencia a la desaparición de la asimetría.

Vigésimo registro. Uniformidad de todas las bandas de frecuencia con desaparición de los signos irritativos.

EXPERIENCIA 53.

Gato núm. 032

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Pelirrojo.

Peso: 3.500 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 90 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Segundo registro. Se intercalan salvas unilaterales de ritmos rápidos sobre áreas motoras izquierdas, de gran frecuencia de aparición, es decir, foco irritativo sobre región fronto-temporal izquierda.

Octavo registro. Se mantienen las salvas unilaterales de ritmos rápidos sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Duodécimo registro. Persisten unas ondas agudas de morfología irritativa en zona motora izquierda de ligera repercusión sobre áreas vecinas.

Decimocuarto registro. A los 7 días de la irradiación con 1000 rads se aprecia una hipofunción y aplanamiento difusos de la actividad bioeléctrica pero sin signos específicos de comicialidad.

Decimooctavo registro. No se aprecian grafoelementos específicos ni en sueño ni en vigilia, incluso y tras fotoestimulación intensa.

Vigésimo registro. Trazado dentro de los límites de la normalidad. No signos específicos.

Controles Cartografía: Primer registro. Marcada asimetría de intensidades de todas las bandas en áreas de hemisferio izquierdo.

Octavo registro. Asimetría persistente y continua en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Decimoquinto registro. Tras la irradiación se produce la normalización de las imágenes, presentando mayor uniformidad, sin que se aprecien de nuevo signos de focalización.

EXPERIENCIA 54.

Gato núm. 033

Grupo EER.

Raza: Albino.

Color: Blanco.

Peso: 2.900 grs.

Sexo: Hembra.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,25 mgrs. de atropina +0,40 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con dos nuevas dosis de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Hipersincronía sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo, de aspecto irritativo.

Cuarto registro. Salvas de polipuntas y ondas lentas sobre región fronto-temporal izquierda.

Octavo registro. Clara focalización fronto-temporal izquierda.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia la desaparición de los grafoelementos irritativos previos.

Decimooctavo registro. Trazado de vigilia y de somnolencia dentro de los límites de la normalidad.

Vigésimo registro. Trazado normal.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara asimetría de actividad delta sobre área motora izquierda.

Cuarto registro. Asimetría de todas las bandas de frecuencias en región fronto-temporal izquierda.

Octavo registro. Persiste la asimetría señalada con anterioridad.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia una tendencia a la sincronización de las imágenes en ambos hemisferios.

Decimooctavo registro. Uniformidad de todas las bandas de frecuencias en todas las áreas de ambos hemisferios.

Vigésimo registro. Dentro de los límites de la normalidad.

EXPERIENCIA 55.

Gato núm. 042

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Blanco con manchas pardo oscuro.

Peso: 4.200 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene la anestesia con tres nuevas dosis de 35 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Segundo registro. Ante la fotoestimulación, a partir de 5

destellos/segundo y sobre todo a 9, se observan salvas unilaterales de ritmos rápidos de elevada amplitud sobre áreas fronto-temporales izquierdas.

Cuarto registro. De forma espontánea (en reposo) aparecen unas descargas bilaterales de polipuntas, de ligera predominancia izquierda y de origen irritativo profundo.

Octavo registro. Salvas unilaterales de origen irritativo sobre región fronto-temporal izquierda,

Duodécimo registro. Persiste el foco en la misma localización.

Decimocuarto registro. A los 7 días de la irradiación con 1000 rads persiste el foco con la fotoestimulación y sobre todo entre 8 y 11 destellos/seg., apreciándose el inicio de un aplanamiento de su actividad de base sobre las áreas irradiadas.

Decimoctavo registro. Aplanamiento más evidente del trazado. El fenómeno de reclutamiento (que es fisiológico ante la fotoestimulación) se presenta en todas las áreas menos en las irradiadas, sobre todo entre 5 y 9 destellos/seg.

Vigésimo registro. Aplanamiento, sobre todo en las áreas del hemisferio izquierdo.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara asimetría de intensidades en todas las bandas de frecuencias sobre áreas de hemisferio izquierdo, particularmente a nivel fronto-temporal. La asimetría es mucho más evidente en la banda delta, siendo mínimo a nivel de la banda beta.

Tercer registro. Clara asimetría de intensidades, tanto en las frecuencias lentas como en las rápidas.

Séptimo registro. Incremento de los ritmos beta sobre áreas fronto-temporales de hemisferio izquierdo.

Duodécimo registro. Predominio de los ritmos theta en hemisferio izquierdo, con una menor intensidad de las bandas beta y delta.

Decimosexto registro. Tras la irradiación se aprecia la tendencia a la normalización.

Vigésimo registro. Uniformidad de intensidades en todas las bandas de frecuencia con la desaparición de los ritmos rápidos.

EXPERIENCIA 56.

Gato núm. 054

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Pardo oscuro.

Peso: 4.500 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 120 mgrs de ketamina +0,3 mgrs. de atropina +0,75 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 30 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Hipofunción y aplanamiento de su actividad de base sobre área motora izquierda.

Segundo registro. Clara asimetría del fenómeno de reclutamiento a favor de áreas de hemisferio izquierdo, fundamentalmente a los 13 destellos/seg.

Cuarto registro. Salvas bilaterales de ondas lentas de morfología puntiaguda y de mayor amplitud respecto a su actividad de base sobre región fronto-temporal izquierda ante la fotoestimulación.

Octavo registro. Clara focalización fronto-temporal izquierda. Estas características se mantienen en los registros sucesivos hasta la irradiación con 1000 rads.

Decimocuarto registro. A los siete días de la irradiación persiste la actividad de ondas agudas focalizadas ante la fotoestimulación. Cabe destacar que aunque persisten las salvas bilaterales de ondas agudas y lentas, su morfología puntiaguda es menos evidente.

Vigésimo registro. Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Predominio de la actividad delta sobre áreas fronto-temporales izquierdas.

Quinto registro. Existencia de ritmos rápidos (beta) sobre área motora izquierda.

Noveno registro. Focalización de ritmos rápidos y lentos (beta y delta) sobre región fronto-temporal izquierda.

Duodécimo registro. Tras la irradiación se aprecia la desaparición de los ritmos rápidos (signos de irritación), con una mayor intensidad de la banda delta (signos de sufrimiento).

Vigésimo registro. Tendencia a la normalización de las imágenes en todas las bandas.

EXPERIENCIA 57.

Gato núm. 064

Grupo EER.

Raza: Negro.

Color: Negro.

Peso: 4.100 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 110 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,50 mgrs de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 35 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro: Hipersincronía sobre hemisferio izquierdo, fundamentalmente en áreas anteriores, de aspecto irritativo inespecífico (posible reacción edematosa o signos a distancia).

Cuarto registro. Persiste la hipersincronía en áreas anteriores de hemisferio izquierdo.

Octavo registro. Los grafoelementos van adquiriendo una morfología puntiaguda de tipo irritativo en zonas fronto-temporales izquierdas.

Duodécimo registro: Persisten signos irritativos sobre áreas de hemisferio izquierdo, particularmente fronto-temporales.

Decimoquinto registro: A los quince días de la irradiación desaparecen los grafoelementos irritativos, con un patron en los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Predominio de las ondas de la banda theta en región fronto-temporal izquierda.

Quinto registro. Persisten las ondas theta difusas con mayor intensidad de la banda beta en zonas motoras de hemisferio izquierdo.

Décimo registro. Mayor intensidad de la banda theta en zonas anteriores de hemisferio izquierdo.

Decimocuarto registro. Vuelta a la simetría de las imágenes en todas las bandas de frecuencias.

Vigésimo registro. Normalización de las imágenes.

EXPERIENCIA 58.

Gato núm. 081

Grupo EER.

Raza: Siamés.

Color: Marrón claro.

Peso: 3.200 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 75 mgrs. de ketamina +0,1 mgrs. de atropina +0,30 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles durante tres meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. A los 4 días de la intervención se inician unas salvas bilaterales de ondas theta puntiagudas fundamentalmente sobre áreas frontales. Estas son indicativas de signos irritativos, y presentan un ligero predominio izquierdo. Se hacen más evidentes tras fotoestimulación.

Cuarto registro. Se observa una mayor especificidad de los grafoelementos anormales de origen irritativo constituidos en salvas de polipuntas y ondas lentas sobre áreas fronto-temporales izquierdas.

Octavo registro. Salvas de polipuntas en región motora izquierda.

Duodécimo registro. Persiste la morfología de los trazados precedentes.

Decimocuarto registro. Tras la irradiación se aprecia una desincronización de la gráfica hacia ritmos normales, con desaparición de los grafoelementos irritativos anormales anteriormente mencionados.

Decimooctavo registro. Persiste la desincronización con normalización del trazado.

Vigésimo registro. Trazado dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Se ve una clara asimetría de intensidades en cualquier banda de frecuencias sobre áreas de hemisferio izquierdo en relación con sus homónimas y especialmente en las fronto-temporales. Esta asimetría se manifiesta de forma particular en la banda de frecuencias delta, siendo mínimo sobre la beta. Todo ello es indicativo de un proceso lesivo inicial sin apenas signos irritativos, que quedarían englobados en la última.

Segundo registro. Clara asimetría de intensidades, tanto en las frecuencias lentas como en las rápidas (beta y delta).

Quinto registro. Descenso de la actividad delta a favor de ritmos un poco más rápidos (theta) pero más difusos, sobre áreas de hemisferio izquierdo.

Doceavo registro. Predomina la actividad theta difusa en hemisferio izquierdo con una menor intensidad en las bandas beta y delta.

Decimocuarto registro. Tras la irradiación se aprecia una ligera tendencia a la sincronización de las imágenes en ambos hemisferios, aunque sigue dominando una ligera intensidad de ritmos beta en zonas fronto-temporales de hemisferio izquierdo.

Vigésimo registro. Persiste la uniformidad de intensidades sobre ambos hemisferios en las diferentes bandas de frecuencia.

EXPERIENCIA 59.

Gato núm. 093

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Blanco con manchas atigradas gris oscuro.

Peso: 4.500 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 100 mgrs. de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 25 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles periódicos durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Trazado de vigilia constituido por ritmos rápidos de escasa amplitud.

Tercer registro. Salvas unilaterales constituidas por ondas agudas de clara morfología irritativa sobre región frontal izquierda.

Noveno registro. Dichas salvas unilaterales han adquirido una mayor morfología específica, apreciándose un foco irritativo sobre áreas motoras izquierdas.

Duodécimo registro. Persisten las salvas unilaterales de ondas agudas de mayor amplitud al resto del trazado, claramente localizadas sobre área motora izquierda.

Decimocuarto registro. Tras la irradiación se aprecia ante la fotoestimulación un fenómeno de reclutamiento unilateral sobre áreas posteriores izquierdas, muy indicativo de signos irritativos a distancia, no apreciándose grafoelementos específicos focalizados como los anteriormente mencionados.

Decimooctavo registro. Hipofunción bioeléctrica sobre áreas motoras bilateralmente.

Vigésimo registro. Trazado de vigilia dentro de los límites de la normalidad.

Controles Cartografía: Teniendo en cuenta que en el foco bioeléctrico dominan las ondas agudas que pertenecen a la banda theta no es de extrañar que en las imágenes obtenidas la mayor intensidad sea a favor de la banda theta, aunque en todas ellas se ve que las imágenes son asimétricas, siempre a favor de la región temporo-parietal izquierda. Tras la irradiación nos encontramos con una vuelta a las imágenes simétricas en las diferentes bandas de frecuencias.

EXPERIENCIA 60.

Gato núm. 096

Grupo EER.

Raza: Romano.

Color: Pardo gris oscuro con vientre blanco.

Peso: 2.775 grs.

Sexo: Macho.

Anestesia: Inducción con 40 mgrs de ketamina +0,2 mgrs. de atropina +0,50 mgrs. de diacepam. Se mantiene anestesia con dos nuevas dosis de 20 mgrs. de ketamina cada una.

Intervención: Craniectomía frontal izquierda de 6 mm. de diámetro. 30 mgrs. de óxido de cobalto. Implantación de 21 tornillos de registro más conector.

Irradiación: 1000 rads a nivel del foco epiléptico a los 3 meses de la intervención, con controles durante 3 meses más.

Seguimiento: 6 meses.

Controles EEG: Primer registro. Salvas unilaterales constituidas por ritmos rápidos y ondas lentas de elevada amplitud de origen irritativo sobre zona motora izquierda, de ligera repercusión sobre el resto de las áreas. Resumen: foco irritativo sobre área motora izquierda.

Cuarto registro. Persiste el mismo trazado pero siendo menos evidente.

Octavo registro. Clara irritabilidad sobre región fronto-temporal izquierda.

Duodécimo registro. Se detecta una crisis bioeléctrica sin componente motor, es decir una crisis clínica. Esta está constituida por grafoelementos de onda theta lenta puntiaguda, fundamentalmente en áreas motoras izquierdas.

Decimocuarto registro. Tras la irradiación se observa un trazado de vigilia normal, no observándose ninguna alteración digna de mención a excepción de un aplanamiento ligero de la gráfica en áreas motoras izquierdas (zona irradiada).

Vigésimo registro. Trazado normal de vigilia sin signos de comicialidad.

Controles Cartografía: Primer registro. Clara dominancia de actividad delta sobre áreas motoras izquierdas, siendo muy homogéneas las bandas restantes.

Cuarto registro. Predominio evidente de las frecuencias pertenecientes a la parte baja del espectro (ritmos delta) fundamentalmente sobre áreas anteriores de hemisferio izquierdo. También existen ritmos rápidos tipo beta sobre área motora izquierda, con ligera repercusión sobre región occipital derecha.

Octavo registro. Clara focalización tanto de ritmos beta como de ritmos delta, que configuran los complejos de grafoelementos anormales irritativos sobre áreas motoras izquierdas.

Duodécimo registro. Tras la irradiación persiste la abundancia de frecuencias pertenecientes a la banda delta, theta y beta, de claro

predominio sobre áreas anteriores izquierdas, de repercusión sobre áreas ipsilaterales.

Decimooctavo registro. Persiste una mayor intensidad de frecuencias delta (signos de sufrimiento), pero observándose una uniformidad de imagen en ritmos rápidos, es decir, banda beta.

Vigésimo registro. La uniformidad anteriormente comentada para los ritmos rápidos se aprecia también para los lentos (delta), existiendo tendencia a la normalización de las imágenes en todas las bandas.

4.2. TABLAS

A continuación se expondrán los resultados correspondientes a todos los animales, primero según su orden cronológico y mas tarde por grupos. En atención a la brevedad tales resultados serán expuestos en forma de tablas.

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG.	Convulsiones.	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación.	Tiempo de supervivencia.	Causa de muerte.	Observaciones.	Válido.
1	EEA	8 días	SI	Irritabilidad difusa	NO	-	25 días	Absceso cerebral	-	NO
2	EEA	7 días	SI	Foco frontal izquierdo	NO	-	17 días	Arrancamiento conector	-	NO
3	EEA	3 días	NO	Foco temporal derecho	SI	-	19 días	Difusion cobalto esp. sub.	-	NO
4	EEA	9 días	NO	Foco occipital izquierdo	NO	-	23 días	Absceso cerebral	-	NO
5	EEG	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
6	ECQ	-	SI	Irritabilidad difusa	-	-	23 días	Absceso cerebral	-	NO
7	EEG	-	-	-	-	-	48 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
8	EEG	-	-	-	-	-	3 días	Infarto cerebral media izq.	Hemiparesia izq.	NO
9	ECQ	-	SI	Foco frontal izquierdo	-	-	16 días	Absceso cerebral	-	NO
10	EC	-	NO	Normal	-	-	-	Sacrificio	-	SI
11	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
12	EEG	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
13	EEC	3 días	SI	Foco fronto-temp. izq.	NO	-	2 meses	Status epilepticus	-	NO

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG.	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación.	Tiempo de supervivencia.	Causa de muerte	Observaciones	Válido
14	EEA	-	-	-	-	-	12 horas	Hipotermia	-	NO
15	EEG	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
16	ECQ	-	SI	Irritabilidad frontal izq.	-	-	19 días	Absceso cerebral	-	NO
17	ECQ	-	-	-	-	-	-	Sobredosis anestésico	-	NO
18	ECC	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
19	ECC	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
20	ECC	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
21	ECQ	-	NO	Irritabilidad difusa	-	-	3 meses	Sacrificio	Desprendimiento conector.	NO
22	EEG	-	NO	Normal	-	-	33 días	Sacrificio	Dura lacerada cicatriz cortical	NO
23	EEG	-	NO	Normal	-	-	12 días	Absceso cerebral	-	NO
24	EC	-	NO	Normal	-	-	-	Sacrificio	-	SI
25	EER	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Edema radiogénico	Colimador de 1 cm diametro	NO
26	EER	5 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	107 días	Leucopenia viral	-	NO

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo de supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
27	EER	9 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
28	EER	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
29	ECC	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
30	EC	-	NO	Normal	-	-	-	Sacrificio	-	SI
31	EEG	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
32	EER	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
33	EER	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
34	ER	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
35	ECC	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
36	EEC	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Sacrificio	Arrancamiento conector	NO
37	EEG	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
38	EEA	-	-	-	-	-	24 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
39	ER	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo de supervivencia.	Causa de muerte	Observaciones	Válido
40	EC	-	NO	Normal	-	-	-	Sacrificio	-	SI
41	EEC	5 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
42	EER	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
43	ER	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
44	EEC	11 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
45	EEC	12 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
46	EEC	3 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Toxoplasmosis	-	NO
47	EER	10 días	NO	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
48	EER	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	4 meses	Traqueobronquitis viral	-	NO
49	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	laceración cortex	NO
50	EC	-	NO	Normal	-	-	-	Sacrificio	-	SI
51	EEC	8 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
52	EEA	-	-	-	-	-	3 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo de supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
53	EEC	10 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	-	Sacrificio	-	SI
54	EER	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
55	EEA	5 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
56	EEA	3 días	SI	Salvas bilaterales	NO	-	16 días	Status epilepticus	-	NO
57	ER	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
58	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
59	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
60	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	laceración dura	NO
61	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
62	ECQ	-	-	-	-	-	48 horas	Sacrificio	-	NO
63	EEA	-	NO	Salvas bilaterales	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
64	EEA	-	NO	-	-	-	3 días	Hemorragia subaracnoidea	-	NO

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo de supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
65	EEA	-	NO	Ondas lentas	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
66	EEA	-	NO	Enlentecimiento trazado	-	-	7 días	Sacrificio	Dilusion cobalto espacio subarac.	NO
67	ECQ	-	NO	Normal	-	-	3 días	Sacrificio	-	SI
68	EEC	9 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
69	EEA	7 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
70	EEA	8 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
71	EEA	5 días	SI	Irritabilidad difusa	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
72	EEA	4 días	SI	Enlentecimiento trazado	-	-	14 días	Sacrificio	Laceracion cortex por electrodos	NO
73	EEA	-	-	-	-	-	24 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
74	EEA	8 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
75	EEA	3 días	NO	Foco frontal izq.	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
76	EEA	10 días	NO	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación.	Tiempo de supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
77	EEA	7 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
78	EEC	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	35 días	Status epilepticus	-	NO
79	EEC	10 días	SI	Salvas bilaterales	NO	-	27 días	Absceso cerebral	-	NO
80	EEA	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
81	EER	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
82	EEC	9 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
83	EER	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	5 meses	Leucopenia viral	-	NO
84	EEA	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
85	ER	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Postirradiación	-	NO
86	ER	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
87	EEA	3 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
88	EEA	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI

	Grupo	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo de supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
89	EEA	8 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 dias	Sacrificio	-	SI
90	EEC	7 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	5 meses	Sacrificio	Arrancamiento conector	NO
91	EEC	8 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
92	EEC	3 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Leucopenia viral	-	NO
93	EER	5 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
94	EER	3 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Postirradiacion	Edema cerebral	NO
95	EER	9 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Postirradiacion	Edema cerebral	NO
96	EER	7 dias	NO	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
97	EEC	5 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	Laceracion dura	NO
98	EEC	5 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
99	EEC	9 dias	NO	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	Laceracion cortex	NO
100	EEC	7 dias	SI	Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
10	-	NO	Normal	NO	-	-	Sacrificio	-	SI
24	-	NO	Normal	NO	-	-	Sacrificio	-	SI
30	-	NO	Normal	NO	-	-	Sacrificio	-	SI
40	-	NO	Normal	NO	-	-	Sacrificio	-	SI
50	-	NO	Normal	NO	-	-	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EC o normalidad

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
5	-	No	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
7	-	-	-	-	-	48 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
8	-	-	-	-	-	3 días	Infarto cerebral media izq.	Hemiparesia izq.	NO
12	-	No	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
15	-	No	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
22	-	No	Normal	-	-	33 días	Sacrificio	Desprendimiento conector	NO
23	-	No	Normal	-	-	12 días	Absceso cerebral	-	NO
31	-	No	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
37	-	No	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EEG

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
6	-	SI	Irritabilidad difusa	-	-	23 días	Absceso cerebral	-	NO
9	-	SI	Foco frontal izq.	-	-	16 días	Absceso cerebral	-	NO
11	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
16	-	SI	Irritabilidad frontal izq.	-	-	19 días	Absceso cerebral	-	NO
17	-	-	-	-	-	-	Sobredosis anestésico	-	NO
21	-	NO	Irritabilidad difusa	-	-	3 meses	Sacrificio	Dura lacerada	NO
49	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	Laceración cortex	NO
58	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
59	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
60	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	Laceración dura	NO
61	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
62	-	-	-	-	-	48 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
67	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo ECQ o control quirúrgico

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
18	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
19	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
20	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
29	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI
35	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo ECC o control sustancia inerte

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
34	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
39	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
43	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
57	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
85	-	NO	Normal	-	-	3 meses	Edema cerebral radiogénico	-	NO
86	-	NO	Normal	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo ER o control irradiación

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
14	-	-	-	-	-	12 horas	Hipotermia	-	NO
38	-	-	-	-	-	24 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
52	-	-	-	-	-	3 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
55	5 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
63	-	NO	Salvas bilaterales	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
64	-	NO	-	-	-	3 días	Anorexia	-	NO
65	-	NO	Ondas lentas y enlentecimiento del trazado	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
66	-	NO	Enlentecimiento del trazado	-	-	7 días	Sacrificio	Dilusion cobalto espacio subaracnoideo	NO
71	5 días	SI	Irritabilidad difusa	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI
73	-	-	-	-	-	24 horas	Hemorragia subaracnoidea	-	NO
75	3 días	NO	Foco frontal izq.	-	-	7 días	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EEA o epilepsia aguda (subgrupo 1)

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
69	7 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
70	8 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
72	4 días	SI	Enlentecimiento trazado	-	-	14 días	Sacrificio	Laceración cortex	NO
74	8 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
76	10 días	NO	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI
77	7 días	SI	Foco frontal izq.	-	-	14 días	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EEA o epilepsia aguda (subgrupo 2)

	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
1	8 días	SI	Irritabilidad difusa	NO	-	25 días	Absceso cerebral	-	NO
2	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	17 días	Arrancamiento conector	-	NO
3	3 días	NO	Foco temporal der.	SI	-	19 días	Difusión cobalto espacio subaracnoideo	-	NO
4	9 días	NO	Foco occipital izq.	NO	-	23 días	Absceso cerebral	-	NO
56	3 días	SI	Salvas bilaterales	NO	-	16 días	Status epilepticus	-	NO
80	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
84	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
87	3 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
88	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI
89	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	21 días	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EEA o epilepsia aguda (subgrupo 3)

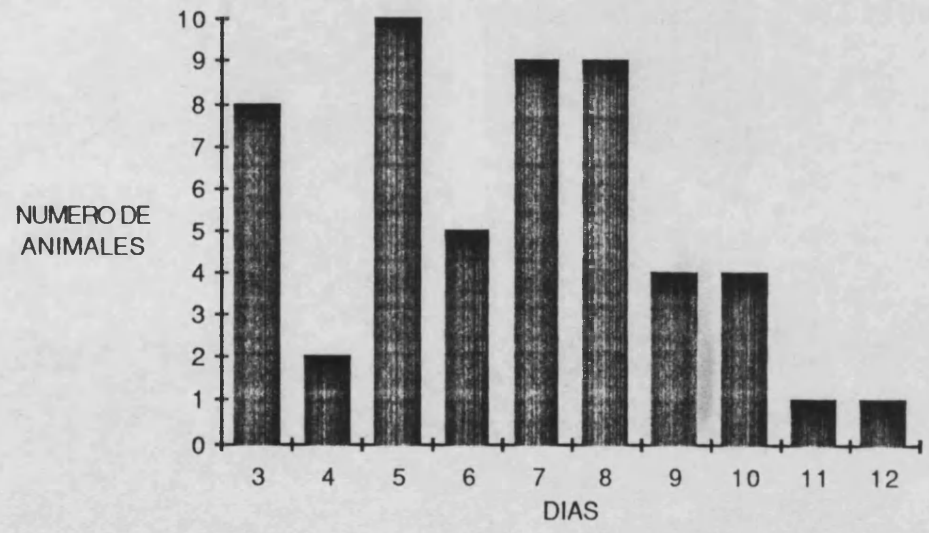
	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
13	3 días		Foco fronto-temporal izq.	NO	-	2 meses	Status epilepticus	-	NO
36	8 días		Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Sacrificio	Arrancamiento conector	NO
41	5 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
44	11 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
45	12 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
46	3 días		Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Toxoplasmosis	-	NO
51	8 días		Foco frontal izq.	-	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
53	10 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
68	9 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
78	5 días		Foco frontal izq.	NO	-	35 días	Status epilepticus	-	NO
79	10 días		Salvas bilaterales	NO	-	27 días	Absceso cerebral	-	NO
82	9 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
90	7 días		Foco frontal izq.	NO	-	5 meses	Sacrificio	-	NO
91	8 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
92	3 días		Foco frontal izq.	NO	-	4 meses	Leucopenia viral	-	NO
97	5 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	Laceración córtex	NO
98	5 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI
99	9 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	Laceración córtex	NO
100	7 días		Foco frontal izq.	NO	-	6 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EEC o epilepsia crónica

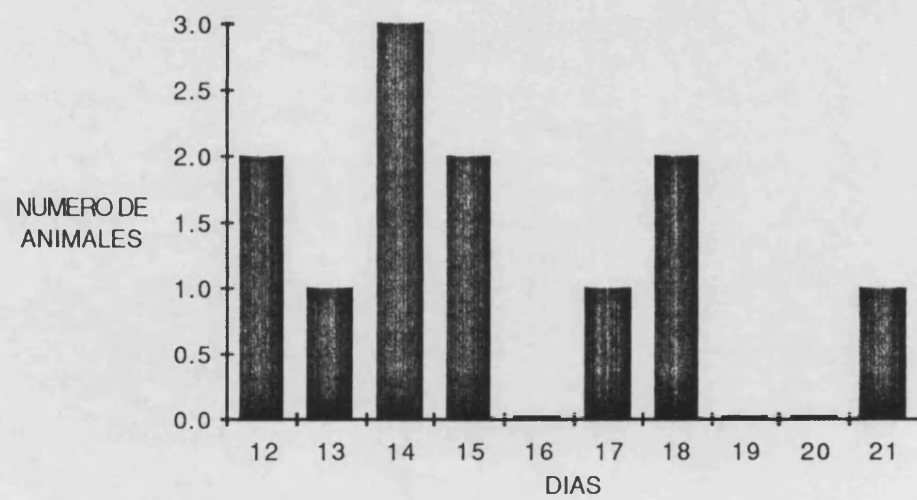
	Inicio epilepsia en EEG	Convulsiones	Patrón EEG	Curación espontánea	Curación tras irradiación	Tiempo supervivencia	Causa de muerte	Observaciones	Válido
25	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Edema radiogénico	Colimador de 1 cm de diámetro	NO
26	5 días	NO	Foco frontal izq.	NO	-	107 días	Leucopenia viral	-	NO
27	9 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
28	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
32	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
33	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
42	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
47	10 días	NO	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
48	7 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	4 meses	Traqueobronquitis viral	-	NO
54	8 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
81	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
93	5 días	SI	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI
94	3 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Postirradiación	Edema cerebral	NO
95	9 días	SI	Foco frontal izq.	NO	-	3 meses	Postirradiación	Edema cerebral	NO
96	7 días	NO	Foco frontal izq.	NO	SI	6 meses	Sacrificio	-	SI

Resultados grupo EER o epilepsia crónica mas irradiación

INICIO ACTIVIDAD EPILEPTICA



DESAPARICION DE LA ACTIVIDAD
EPILEPTICA TRAS LA IRRADIACION



5. RESULTADOS.

En este capítulo se expondrán los resultados obtenidos agrupados según el grupo experimental considerado. Se estudiarán en primer lugar las características electroencefalográficas, cartográficas y anatomopatológicas normales del gato adulto, para posteriormente pasar a evaluar los diferentes cambios con cada uno de los procedimientos experimentales.

5.1. GRUPO EC.

Este grupo estuvo constituido por cinco animales, que fueron sacrificados tras su captura inicial y sin haber sido sometidos a ningún tipo de proceder experimental.

Su finalidad fue la obtención de parámetros anatomopatológicos normales del córtex frontal para el gato adulto de ambos sexos.

5.1.1. PARAMETROS CLINICOS.

El gato es un carnívoro doméstico, de cabeza pequeña y abultada. Su boca es hendida, estando provista de mandíbulas cortas, anchas y fuertes. El labio superior se halla guarnecido por unos pelos largos (bigote), táctiles y cuyo desarrollo guarda estrecha relación con el género de vida que hace. La lengua presenta en su punta muy desarrolladas las papilas córneas, que dirigidas hacia atrás le dan al tacto un aspecto muy áspero. Los ojos, bien situados y brillantes presentan la córnea transparente de forma circular, así como un iris de color amarillo, dorado, verdoso, azulado o grisáceo. Las orejas son pequeñas y de porte elevado.

El cuello es corto, pero fuerte y robusto. El tronco es muy prolongado, firme y musculoso, de forma más o menos cilindroide. La cola es larga y redondeada.

Las extremidades son largas, finas y musculadas. La escápula carece de cartílago de prolongación. El antebrazo y brazo son muy largos, siendo susceptible el primero de pequeños movimientos de prono-supinación. La pierna es muy larga.

El pie presenta cinco dedos, cuatro de ellos se dirigen hacia delante y otro hacia atrás. Sus extremos se hallan protegidos por uñas retráctiles, que hacen de cada dedo una fuerte garra.

La expectativa de vida del gato común (*Felis Domestica*) es de 6 a 8 años, pudiendo algunos alcanzar de 16 a 20 si son sometidos a cuidados, sobre todo los domésticos (WARFIELD y GAY, 1984).

El peso medio del individuo adulto es de 3,7 + 1,3 Kgrs., viniendo el macho a pesar un kilo más por término medio que la hembra de su misma edad (BRONSON, 1979).

El peso medio de su encéfalo es de 29,6 + 5,5 grs., habiendo escasas diferencias entre ambos sexos (BRONSON, 1979). El mayor tamaño de la cabeza del macho se debe a que los senos paranasales, el macizo facial y los músculos masticatorios presentan mayores dimensiones.

La incidencia de epilepsia espontánea en el gato doméstico adulto es menor del 0,05% (BEADLE, 1977).

5.1.2. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

El córtex cerebral del gato normal tiene un espesor de 3 mm. (Fig. 14). Las células nerviosas están colocadas en columnas, cada una de las cuales varía en densidad celular, tamaño de las células que las integran y, a veces, el grado de "columnización". Se suelen identificar seis capas (GAFFEY y cols., 1981).

Al tratarse del córtex frontal a nivel de área sensori-motora, las neuronas son de tipo piramidal.

El 80 a 90% de la superficie de la neurona corresponde a las dendritas y se ha estimado que hasta 8000 botones axonales sinapsan con cada célula nerviosa, de los cuales la gran mayoría lo hacen en el árbol dendrítico (WESTRUM y cols., 1964) (Fig. 15).

Las dendritas basales de las neuronas piramidales normales pueden extenderse a una distancia de hasta 0,25 a 0,5 mm. alrededor del pericarion (SHOLL, 1953).

Las espinas sinápticas fueron descritas por primera vez por RAMON Y CAJAL en 1891, como un componente real, constante y normal del córtex cerebral adulto normal. Están ausentes de forma invariable en el pericarión, la base de la dendrita apical y del axón (RAMON Y CAJAL, 1904). Generalmente tienen una forma de pera, y solo ocasionalmente se puede ver un pequeño vástago de conexión entre la dendrita y la sinapsis propiamente dicha. Tienen una estructura única que las distingue del resto de los elementos integrantes de la neurona (SCHEIBEL y SCHEIBEL, 1968). Carecen de ribosomas, neurofilamentos y particularmente neurotúbulos, así como un citoplasma floculento (JONES y POWELL, 1969).

La espina normal consiste en un delgado pedículo de aproximadamente 0,5 a 1 μ m de diámetro que termina en una cabeza redonda que mide de 1 a 1,5 μ m de diámetro (MARIN PADILLA, 1972).

La morfología varía de acuerdo con el lugar de implantación en el árbol dendrítico, de tal forma que las que lo hacen en las pequeñas ramificaciones dendríticas periféricas son grandes y con pedículo largo. Por contra, las que nacen de los segmentos

proximales del árbol dendrítico tienden a ser pequeñas y sésiles. Entre ambos extremos existe toda una gama de posibilidades (JONES y POWELL, 1969).

Las espinas emergen de cualquier parte de la superficie de la dendrita, con ángulos y direcciones diversos. Este hecho puede explicar la extraordinaria variabilidad morfológica de las mismas para un mismo segmento dendrítico en las preparaciones, según método de Golgi de córtex cerebral normal. Aquellas que surgen del lado derecho o izquierdo de la dendrita (en relación al observador) parecen ser las más largas, midiendo de e a 5 μ de longitud. Las que nacen de las superficies anterior y posterior son invisibles al microscopio de luz por razones obvias. Las que surgen entre las áreas anteriormente mencionadas son mucho más cortas y se observan en medio de otras más largas (MARIN-PADILLA, 1972).

Los astrocitos son poco abundantes en la primera y segunda capas, y aunque en capas más profundas también existen, su afinidad por los colorantes no es tan grande, de tal modo que tan solo unos pocos se tiñen en la tercera, cuarta y quinta. Se observan en mayor número en la sexta, y son prominentes en la sustancia blanca. Es común cierta variabilidad en el tamaño del pericarion y de los procesos de los mismos, pero las células normales son considerablemente más pequeñas y sus procesos más finos que las células gliales reactivas de los focos de gliosis.

5.2. GRUPO EEG.

Este grupo estuvo constituido por cinco animales en los que se pretendió establecer los parámetros bioeléctricos de normalidad.

5.2.1. PARAMETROS CLINICOS.

En el momento de despertar del acto quirúrgico y durante las veinticuatro horas siguientes, existía agitación psico-motriz intensa, con un cuadro de hipertensión ligera generalizada. En ocasiones se hubo de recurrir a administrar nuevas dosis de mezcla anestésica para evitar que se autolesionasen al golpearse la cabeza contra las paredes de la jaula.

Pasadas las primeras 24 a 48 horas disminuía la agresividad espontánea de los animales, lo cual facilitaba su manejo.

Se adaptaban bien a las restricciones impuestas por las jaulas durante los registros. En ocasiones llegaban a dormirse, sobre todo si se oscurecía la habitación, hecho que favorecía la obtención de registros completamente libres de artefactos musculares. Por otra parte es bien conocido que el sueño favorece la aparición de focos intercríticos en el hombre (BATINI y cols., 1962), así como en los animales de experimentación, y particularmente en el gato (TANAKA y GUILLON, 1975).

5.2.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

La actividad bioeléctrica del cerebro del gato normal libre y en vigilia es predominantemente rápida (20 a 30 ciclos/seg.) en zonas anteriores, con un ritmo alfa en zonas occipitales de 8 a 9 ciclos/seg. y actividad theta en lóbulo temporal de 6 a 7 ciclos/seg. (LETALLE y ROUGEUL, 1968). El voltaje oscila entre 50 y 150 microvoltios. Durante el registro suelen estar presentes los signos bioeléctricos de

adormecimiento a pesar de mostrar una apariencia de alerta vigil (HENJYOJI y DOW, 1965) (Figura 16).

Clasificación bioeléctrica de los estados de sueño-vigilia en el gato (DA COSTA-ROCHETTE y cols., 1981):

a) Vigilia: En ella podemos considerar vigilia activa y vigilia inmóvil. La primera se caracteriza por una actividad rápida de escasa amplitud difusa sobre todas las áreas. Entendemos por vigilia inmóvil cuando sobre dicha actividad se intercalan ritmos de 8 a 12 ritmos por segundo, fundamentalmente en áreas anteriores. Todo ésto también tiene su expresión en el grado de la actividad motora del animal. En el curso de este estadio existen numerosos movimientos oculares.

b) Somnolencia, o estado de sueño ligero a ondas lentas. Está caracterizado por una actividad rápida y poco amplia, sobre la cual se presentan salvas de ritmos fusiformes de 8 a 12 ciclos/seg.

c) Sueño a ondas lentas: Las actividades rápidas han desaparecido, las ondas lentas predominan y se ven entrecortadas por algunos husos. No existen movimientos oculares.

d) Sueño fásico: Está caracterizado, ante todo, por la existencia de puntas ponto-geniculo-occipitales asociadas a una actividad electroencefalográfica lenta y fusiforme. Tampoco existen movimientos oculares.

e) Sueño paradójico: La actividad bioeléctrica es rápida y poco amplia, al igual que durante la vigilia. Existen numerosas puntas ponto-geniculo-occipitales y los movimientos oculares se presentan en salvas.

Todos los animales del grupo presentaron algún tipo de respuesta bioeléctrica a la fotoestimulación, particularmente a frecuencias de 7 a 12 ciclos/seg. Sin

embargo tal estimulación nunca dio lugar a la aparición de grafoelementos específicos de comicialidad (HENJYOJI y DOW, 1965) (Figura 17).

5.2.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

No existieron alteraciones de los parámetros anatomo-patológicos descritos en el apartado precedente, excepción hecha quizás de fibrosis y algún pequeño granuloma a cuerpo extraño en el punto de contacto de los electrodos con la dura. No se observaron cambios en el córtex subyacente desencadenados por la presencia de los electrodos epidurales.

5.3. GRUPO ECQ O CONTROL QUIRURGICO.

5.3.1. PARAMETROS CLINICOS.

No hubieron modificaciones con respecto a los observados en el grupo EEG.

En ninguno de ellos fueron observadas crisis epilépticas, a excepción de dos que presentaron un absceso cerebral. Por este motivo fueron excluidos del grupo a efectos estadísticos.

5.3.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

Durante los primeros días se observó un descenso de la actividad bioeléctrica a nivel de la craniectomía, con aparición de ritmos lentos y aplanamiento ocasional. Se apreció la existencia de un voltaje medio (30 a 50 microvoltios) y enlentecimiento mínimo de los ritmos corticales durante 1 ó 2 días. Pasados los primeros 8 a 10 días se recuperaba la actividad de base, aproximándose a la del grupo de normalidad precedente (Figura 18).

En ningún caso la presencia de electrodos extradurales provocó cambios bioeléctricos de tipo comicial.

Las mejores respuestas de reclutamiento ante la fotoestimulación se obtuvieron con frecuencias de 7 a 10 destellos/segundo, mientras que los destellos aislados fueron ineficaces de forma uniforme. La fotoestimulación repetitiva de los integrantes de este grupo no provocó ninguna manifestación electrocortical de tipo paroxístico.

5.3.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

Macroscópicamente se apreció una zona de engrosamiento con paquimeningitis a nivel de la craniectomía, quedando indemne el cerebro subyacente. En general la dura quedaba adherida al reborde del defecto óseo, pero era fácil de liberar.

También se observaba paquimeningitis, con adherencia de la dura, a nivel del punto de aflore de los tornillos a través de la tabla interna.

A nivel microscópico se apreció la existencia de una fibrosis de la dura y de la aracnoides a nivel de la craniectomía, con respecto del córtex subyacente (Figura 19).

5.4. GRUPO ECC O CONTROL DE SUBSTANCIA INERTE.

5.4.1. PARAMETROS CLINICOS.

No se apreciaron cambios de comportamiento atribuibles a la substancia inerte implantada.

Tampoco hizo su aparición ninguna manifestación comicial del tipo de crisis epilépticas.

5.4.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

La actividad bioeléctrica de los integrantes de este grupo fue predominantemente rápida, es decir, de vigilia, con un voltaje variando entre 50 y 200 microvoltios. No se apreciaron grafoelementos indicativos de comicialidad.

La presencia del cloramfenicol no provocó ninguna manifestación epiléptica en los animales integrantes de este grupo experimental, aparte de un enlentecimiento difuso de los ritmos tras la intervención.

5.4.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

La implantación de cloramfenicol a nivel epidural desencadenó la aparición de un granuloma en la dura, con infiltración por macrófagos y células redondas. La aracnoides subyacente estaba fibrosada, con conservación del córtex cerebral.

5.5. GRUPO ER O CONTROL IRRADIACION.

5.5.1. PARAMETROS CLINICOS.

La irradiación no desencadenó cambios apreciables en el comportamiento de los animales, no presentándose tampoco ningún tipo de manifestación epiléptica de tipo clínico.

5.5.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

Tras la irradiación se produce una hipofunción y aplanamiento de la actividad bioeléctrica de las áreas irradiadas (área motora izquierda), sin que aparezca ningún tipo de grafoelemento específico en el resto de los canales. Esta hipofunción se recupera paulatinamente, aunque sin llegar nunca a su actividad previa (Figuras 20 y 21).

5.5.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

La irradiación desencadena un agravamiento de la fibrosis dural y aracnoidea, con exudación plasmática ligera a nivel del córtex cerebral. Existe una ligera hiperplasia de las formas astrocitarias, con presencia de cromatolisis en las células nerviosas. No hay despoblación neuronal (Figura 22).

En la sustancia blanca se aprecia una desmielinización ligera, con vacuolización de algunos oligodendrocitos (Figura 23).

5.6. GRUPO EEA O EPILEPSIA AGUDA.

5.6.1. PARAMETROS CLINICOS.

En los primeros días tras la aplicación del cobalto los animales estaban hipersensibles, inquietos e intentaban escapar de la jaula.

En cerca del 80% de los animales se observaron movimientos clónicos del hemicuerpo contralateral antes de la segunda semana de la implantación del agente epileptógeno (Figura 24). Estos duraban 3 ó 4 días, viéndose crisis generalizadas en tan solo unos pocos animales. Los movimientos clónicos generalmente afectaban a la pata anterior contralateral. En algunos casos tan solo la musculatura distal se veía afectada, pero en otros lo eran los músculos proximales, resultando en una sacudida rítmica de todo el miembro. Frecuentemente los movimientos clónicos se veían acompañados de contracciones musculares de la musculatura del cuello y de las orejas.

5.6.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

Actividad de base.

En los primeros días tras la aplicación del cobalto, el EEG mostraba ondas delta de alto voltaje (400-500 microvoltios). Posteriormente el patron cambiaba con aumento progresivo de las frecuencias, con una vuelta eventual por espacio de unos días a un rango de las mismas en los límites de la normalidad.

Patrón epiléptico de la actividad focal por cobalto.

La actividad epiléptica se desarrolló gradualmente (Figura 25). Al principio se observaron ondas agudas aisladas, para más tarde aparecer accesos de las mismas seguidas en 2 ó 3 días de espigas de voltaje progresivamente mayor. Por último hicieron su aparición los accesos de polipuntas. Las espigas fueron vistas cuando la actividad de base había vuelto a frecuencias más rápidas, siendo inicialmente superficie-negativas para, en algunos casos, hacerse difásicas positivo-negativas. Cuando los movimientos clónicos contralaterales estaban presentes, había una correspondencia entre ellos y las espigas. Sin embargo éstos últimos estaban frecuentemente presentes sin que existiese correlato motor.

La secuencia de aparición de las alteraciones bioeléctricas mencionadas arriba fue la siguiente:

a) Ondas agudas unilaterales.

- b) Espigas contralaterales dependientes.
- c) Espigas contralaterales independientes.
- d) Post-descargas fotoinducidas.
- e) Polipuntas sincrónicas bilaterales y descargas de ondas agudas.

La duración de las descargas individuales osciló de 1 a 20 segundos, siendo lo más frecuente de alrededor de 3 segundos. Había una estrecha correlación entre el número y longitud de las descargas y el nivel de conciencia del animal. Cuando los animales se encontraban relajados las descargas eran más largas y frecuentes. La amplitud de los complejos paroxísticos fue de cerca de 300 a 500 microvoltios. Normalmente eran mayores en las regiones fronto-temporales izquierdas. Conforme transcurría el tiempo aumentaba el número de las mismas. Su morfología varió de un animal a otro, pero fue bastante constante y reproducible para cada uno de ellos.

Con frecuencia se observó una difusión gradual de la actividad epiléptica al hemisferio contralateral, con el desarrollo subyacente de un foco secundario (Figura 26). La actividad epiléptica máxima ocurrió en distintos periodos tras la aplicación del cobalto, pero como norma en un plazo de 10 á 20 días.

La respuesta a la fotoestimulación repetitiva se vio incrementada en todos los animales epilépticos. Esta provocó un aumento de las ondas agudas y de las espigas, y en ocasiones incluso la aparición de crisis generalizadas.

5.6.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

Aspecto macroscópico.

Las lesiones provocadas por el polvo de cobalto aplicado sobre el córtex cerebral a nivel epidural fueron claramente evidentes en la necropsia, particularmente en los animales que sobrevivieron un largo periodo de tiempo. En algunos de estos casos la lesión epileptogénica estaba muy difundida y a veces tenía una forma crateriforme, con bordes sobreelevados que se adherían a la duramadre, pero sin que existiesen necrosis macroscópica del córtex subyacente.

Microscopia óptica.

Secciones histológicas de las lesiones epileptógenas efectuadas a distintas épocas tras la aplicación del cobalto mostraron escasa progresión en el tamaño de la lesión en sí misma. En los primeros uno a tres días el área cortical afecta mostraba una zona de necrosis coagulativa de forma semicircular, con su base hacia la superficie, y una palidez en la tinción tribásica, reacción celular y edema. En el interior del área de palidez el córtex presentaba una pérdida de elementos neuronales. En las capas más superficiales existía una desaparición casi total de células nerviosas, mientras que en las más profundas y en la periferia las neuronas se encontraban disminuidas en número pero no totalmente ausentes. Sin embargo no se apreció la existencia de necrosis macroscópicamente visible.

Al cuarto o quinto día predominan los fenómenos inflamatorios y fagocíticos, siendo más intensos en los bordes de la lesión. En la vecindad del agente epileptógeno el tejido conectivo de la leptomeninge prolifera y sus elementos son fuertemente reactivos. Se observa cierta infiltración por células redondas. En el córtex existe despoblación neuronal, siendo más resistentes las células de la tercera capa, algunas de las cuales persisten como formaciones picnóticas. Los elementos gliales también desaparecen y los elementos celulares de las paredes de los capilares pierden su afinidad por los colorantes. Los cambios edematosos no son tan intensos como en los primeros días, estando marcadamente disminuida la dilatación de los espacios extracelulares. Las neuronas asumen varias formas irregulares. Sus núcleos están con frecuencia ligeramente dilatados y con una situación excéntrica. El citoplasma se tiñe de forma tenue, a veces se edematiza y frecuentemente desaparece. Las células gliales aumentan moderadamente de número. Ocasionalmente pueden hallarse células redondas y granulocitos neutrófilos alrededor de algunos de los vasos que penetran en el interior del tejido cerebral, cuyo endotelio está edematizado. También pueden observarse pequeñas neoformaciones capilares.

En el sexto día se aprecia un mayor número de células gliales, muchas de las cuales están activadas, hipertróficas y gemistocíticas. Existe un aumento ligero del número de capilares. Las neuronas están severamente lesionadas. Algunas aparecen en picnosis. Las células satélite aumentan en número, observándose neuronofagia en algunas zonas.

En el octavo día aumenta la reacción inflamatoria de las leptomeninges. El infiltrado consiste en células redondas y granulocitos neutrófilos. Los fibroblastos están muy activos. La activación de las células microgliales se produce a cierta distancia del centro del foco de lesión.

Al onceavo día se observa un aumento de la vascularización estando los vasos sanguíneos distendidos y con cierta hipertrofia de sus paredes. Existe una infiltración por células inflamatorias, fundamentalmente leucocitos polinucleares y linfocitos, alrededor de los vasos y en el tejido circundante. Se observan abundantes macrófagos de tipo reactivo. Las neuronas aparecen edematosas y con aspecto redondeado, muriendo algunas de ellas, sobre todo en las de las capas superiores más cercanas al agente epileptógeno.

Catorce días tras la aplicación del cobalto persisten los cambios inflamatorios, apareciendo adhesiones entre las leptomeninges y el tejido cerebral. Son más numerosos los capilares neoformados. Son más marcadas la reacción astrocítica asociada con el tejido conectivo y la reacción vascular en la periferia de esta zona. Esta reacción glio-mesenquinal se extiende gradualmente como un banda estrecha hacia las capas más profundas. En algunos animales encontramos a cierta distancia del foco, infiltración por células redondas alrededor de los vasos.

En el día decimoctavo la reacción inflamatoria rodea completamente la lesión, al tiempo que ésta ha aumentado de tamaño y se ha hecho más profunda, adoptando una morfología más circular. La parte central de la misma permanece pálida, mientras que la periferia se veía profusamente teñida a causa de una infiltración celular marcada.

Veintiún días tras la intervención los hallazgos se encuentran ya estabilizados.

5.7. GRUPO EEC O EPILEPSIA CRONICA.

En estos animales se sometieron a estudio los parámetros clínicos, bioeléctricos y anatomopatológicos del foco epiléptico experimental que sirve de base para nuestro estudio.

5.7.1. PARAMETROS CLINICOS.

Tras la aplicación del cobalto pocos cambios fueron observados clínicamente en términos de comportamiento, aspecto o peso del animal.

Dentro de las primeras 30 horas de la aplicación del cobalto, la actividad convulsiva hizo su aparición o pudo ser provocada en 8 de 10 gatos. Esta, ocasionalmente, se iniciaban con movimientos clónicos de la hemifacies derecha (Figura 27). Más frecuentemente, sin embargo, las crisis se caracterizaron por movimientos clónicos de flexo-extensión de la pata anterior del lado contralateral a la lesión. Tal actividad ocurrió muy frecuentemente con varias formas de estimulación, siendo la más frecuente el movimiento brusco de la pata afecta. Con frecuencia se observaron también sacudidas simples de la pata anterior derecha.

Las crisis eran pues de tipo jacksoniano, iniciándose en hemifacies derecha y cuello o en miembro superior derecho. Posteriormente, en algunos casos, la crisis se generalizaba (Figura 28). La pérdida de conciencia era rara, a no ser que hubiese generalización del evento.

La duración de las crisis solía oscilar entre 10 y 30 segundos por término medio, cediendo espontáneamente. Si la crisis persistía más de 30 segundos, los movimientos clónicos frecuentemente se extendían a la pata posterior derecha. A veces, la repetición de las mismas les hacía evolucionar a un status epilepticus, desencadenando la muerte del animal por deshidratación y trastornos hidroelectrolíticos.

Aparte de las crisis espontáneas, éstas pudieron verse también en intervalos de tiempo variables (10 a 30 minutos postfotoestimulación).

Un descenso del nivel de alerta y una falta de respuesta a estímulos (sonidos intensos, caricias, etc.) precedieron cualquier signo de actividad motora. Frecuentemente la hiperpnea y la taquipnea precedieron una convulsión inminente.

Tras el decimoquinto o vigésimo día no fue posible el objetivar ningún tipo de actividad motora ictal.

Las crisis generalizadas bilaterales se presentaron solo en tres gatos en los cuales se pudo demostrar histológicamente áreas de necrosis más extensas.

5.7.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

Actividad de base.

El primer día tras la aplicación del cobalto la actividad de base predominante mostró un descenso relativo de la frecuencia y de la amplitud sobre el lugar de aplicación del agente epileptógeno. Tal depresión fue manifiesta en todos los animales en los que se aplicó óxido de cobalto.

En la fase interictal la actividad en la zona frontal izquierda consistió en ondas paroxísticas de 7 a 8 ciclos/seg. y de 200 a 300 microvoltios con espigas aisladas en un fondo de actividad rápida de bajo voltaje particularmente durante la somnolencia, y con una duración de 2 a 4 segundos (Figura 28). Estos fueron vistos en 9 de los 10 animales con cobalto y en ninguno de los animales de control. Los paroxismos se presentaron desde el día siguiente a la aplicación del agente epileptógeno. Fueron ocasionalmente generalizados.

En el periodo de vigilia se observaron numerosas descargas epilépticas aisladas en el córtex motor izquierdo. Cada descarga estaba acompañada de una flexión clónica de la pata anterior derecha. Conforme los animales se adormecían la amplitud de las sacudidas en flexión disminuía, a pesar del hecho de que las descargas corticales no sufrían variación alguna. Sin embargo, durante esta fase del sueño, se pudo observar, aunque solo ocasionalmente, bien un descenso en la frecuencia de las descargas corticales, o bien una persistencia de las mismas y de los movimientos clónicos, sin cambios aparentes respecto de los observados en el periodo de vigilia. Durante las fases profundas del sueño las descargas epilépticas corticales estaban todavía presentes, pero desaparecieron todos los movimientos clónicos. Tan solo ocasionalmente se pudo registrar una actividad eléctrica de muy escasa amplitud en los músculos flexores de las patas anteriores. Las sacudidas motoras reaparecieron inmediatamente al despertar.

La actividad eléctrica cerca del área del cobalto mostró un enlentecimiento focal junto a un descenso de la amplitud en los estudios interictales.

Manifestaciones ictales.

Los registros monopolares del córtex mostraron numerosas descargas esporádicas en la región motora izquierda, caracterizadas por espigas, espigas y ondas, espigas múltiples y ondas complejas, todo ello de carácter reclutante y rítmico. Otro tipo de actividad epileptiforme, también frecuente, estuvo constituida por actividad de espigas rápidas repetitivas y autoentretenidas, la cual disminuyó en frecuencia y aumentó en amplitud conforme la crisis progresaba. Las descargas epilépticas ocasionalmente se extendieron al área homóloga del hemisferio contralateral, pero generalmente permanecieron limitadas a la zona motora izquierda.

El inicio de la actividad comicial estuvo representado por puntas rítmicas de medio voltaje (150-200 microvoltios), originándose en el área donde se aplicó el cobalto (Figura 29). Esta descarga se extendió rápidamente a los electrodos adyacentes del lado afecto y fué mínimamente detectable en el lado contralateral. Los movimientos clónicos de la pata anterior contralateral se presentaron en correspondencia con las espigas. La duración máxima de los accesos ictales subclínicos fue de cerca de 25 a 30 segundos, al igual que fue el caso de los fenómenos motores.

Efectos de la fotoestimulación.

Provocó ritmos de reclutamiento en algunos animales, así como crisis y actividad cortical del tipo de espigas en el electrocorticograma.

La fotoestimulación repetitiva entre las crisis dio lugar a un aumento notable en la amplitud de la respuesta precedente, pudiendo ocasionalmente provocarse la aparición de crisis tónico-clónicas.

5.7.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

Aspecto macroscópico.

En la necropsia se observó la perfecta ubicación epidural del óxido de cobalto, sin difusión de la craniectomía. La dura, engrosada, se encontraba adherida al reborde del defecto óseo. El cerebro subyacente o no tenía alteraciones o tan solo un ténue color café con leche, sin lesiones macroscópicas visibles (Figura 13).

Microscopía óptica.

A nivel de la paquimeninge se apreciaba fibrosis y granuloma con presencia de una cicatriz fibrosa meningocerebral en los lugares de la implantación. El polvo del metal se hallaba inmerso en un tejido cicatricial que estaba adherido a la dura. Tan solo una pequeña parte del mismo había sido fagocitado por los macrófagos (Figura 30).

La aracnoides subyacente mostraba un engrosamiento discreto con fibrosis moderada.

El córtex en el lugar donde se aplicó el cobalto mostró una reacción inflamatoria intensa. Sin embargo no se observó ninguna necrosis macroscópicamente visible. Se encontraron cambios histológicos definidos a lo largo de todo su espesor en la zona de aplicación del agente epileptógeno (Figura 31). Estos cambios consistieron en un edema de la capa molecular con picnosis y eosinofilia de las neuronas en el resto de las capas. Existía una despoblación neuronal discreta y un aumento moderado de las células gliales, mayormente astrocitos fibrosos hiperplásicos. En el borde de la lesión cicatricial aparecían elementos neuronales más numerosos y gliosis con distribución un tanto parcheada, afectando a las zonas con más despoblación neuronal y alterando con otras aparentemente normales. Los vasos sanguíneos se encontraban distendidos y con cierta hipertrofia de sus paredes.

En la sustancia blanca se apreciaba una pérdida de las fibras axones, desmielinización, aumento de la vascularización y gliosis (a expensas de los astrocitos fibrosos) (Figura 33). En algunas zonas se apreciaban imágenes de vacuolización con desmielinización marcada (Figura 32). Los vasos sanguíneos se encontraban distendidos y con cierta hipertrofia de sus paredes.

Con el método de Golgi se apreció que a diferencia del córtex normal las capas superficiales no poseían la intrincada malla de arborizaciones dendríticas terminales y estaban relativamente desprovistas de ramificaciones (Figura 34). La cuantificación de los tipos celulares envueltos en la despoblación no se hizo, pero la pérdida parecía incluir a las grandes neuronas de 800-1000 μ de longitud y cuyos somas celulares se encontraban en la capa 4 ó por arriba. El resto de las neuronas en el foco primario eran comúnmente intermedias a pequeñas en tamaño, de 100 a 400 μ y vistas fundamentalmente en las capas corticales profundas. Estas neuronas presentaban alteraciones morfológicas distintivas específicamente relacionadas con las dendritas. Vistas individualmente, presentaban una apariencia achaparrada con menos arborización y ramas más cortas. Las porciones dendríticas distales frecuentemente terminaban de forma

abrupta sin el patrón normal en forma de fieltro. La dendrita apical y sus ramas se angulaban frecuentemente de forma aguda o se encontraban distorsionadas en distintos planos. Las dendritas que arrancaban de un pericarion neuronal deaferentizado aunque aumentaban discretamente en número por sus divisiones primarias y secundarias, presentaban muy pocas divisiones terciarias, de tal modo que había un rápido descenso en el número de ramas de los órdenes altos (de terciario en adelante) (Figura 35).

Las dendritas presentaban engrosamientos irregulares varicosiformes, tanto en los troncos gruesos como en las ramas finas. Estos engrosamientos eran frecuentemente dos o tres veces el diámetro de segmentos dendríticos vecinos y se presentaban en series de cuatro o más a lo largo de un segmento de 20 a 30 μ . Esto era especialmente cierto para las ramas más finas. En general su presencia fue más numerosa en las dendritas basales. La mayoría de las dendritas apicales eran lisas, aunque se observaron ocasionalmente engrosamientos irregulares. Las porciones distales de las dendritas apicales eran considerablemente más delgadas que las de los animales control.

La inspección detallada de las superficies dendríticas apicales y basales reveló que eran relativamente lisas y que la mayoría estaban casi totalmente desprovistas de sus espinas sinápticas o gémulas. Este hallazgo fue más prominente en el interior del área del foco primario eléctricamente activo donde muchas neuronas estaban completamente desprovistas de las mismas. Las dendritas apicales parecían ser las más afectas y se encontraban completamente desnudas.

Desplazándose distalmente del foco eléctrico primario, se atenuaban todas las alteraciones dendríticas arriba mencionadas. La población neuronal se hacía más densa, la arborización dendrítica más rica y delicada y la proliferación glial menos marcada.

Los hallazgos con el método de Golgi podrían ser resumidos en:

1) Descenso del número y longitud de las arborizaciones dendríticas, especialmente en los segmentos basales de las neuronas piramidales.

2) Extrema variabilidad en la densidad de las espinas sinápticas, incluyendo la pérdida total de éstas en algunos segmentos.

3) La aparición de varicosidades dendríticas frecuentes, especialmente en los puntos de ramificación y segmentos distales.

5.8. GRUPO EER.

Es aquel en el que se somete a estudio el efecto de las radiaciones ionizantes sobre el foco epiléptico experimental por óxido de cobalto en el gato.

5.8.1. PARAMETROS CLINICOS.

La radioterapia establece pocos cambios en el comportamiento afectivo de los animales. Tampoco desencadena alteraciones tróficas a nivel de los tegumentos, dado que la irradiación se efectúa sobre una zona desprovista de piel y recubierta simplemente con cemento acrílico.

5.8.2. PARAMETROS BIOELECTRICOS.

Tras la irradiación se aprecia una hipofunción y aplanamiento inmediatos de la actividad bioeléctrica de las áreas irradiadas (zona motora izquierda), con persistencia de los grafoelementos anómalos en el resto de las áreas (Figura 36).

En un plazo de 10 a 18 días se produce una tendencia a la desaparición de las salvas de ondas agudas y de los ritmos rápidos en todas las áreas, con la aparición ocasional de ritmos lentos (Figura 37).

Más allá del día veintiuno tras la irradiación las gráficas están ya dentro de los límites de la normalidad, aunque persiste ocasionalmente una respuesta de reclutamiento inespecífica ante la fotoestimulación. Cabe destacar que con la somnolencia y el sueño espontáneo persiste una acusada asimetría bioeléctrica, ya que mientras que el hemisferio no irradiado (derecho) se observan con claridad las fases propias del sueño, no ocurre así en el hemisferio irradiado, por persistencia de ritmos rápidos de baja amplitud durante la somnolencia, es decir, persiste la disritmia. Solo en el sueño de ondas lentas se observa la tendencia a la difusión sobre ambos hemisferios de dichas frecuencias, pero siempre dominando en amplitud sobre el hemisferio no irradiado. Dichas asimetrías desaparecen ante la vigilia espontánea o provocada (Figura 38).

El final es un trazado de vigilia con ritmos rápidos de baja amplitud e hipofunción bioeléctrica difusa, todo ello dentro de los límites de la normalidad (Figuras 39 y 40).

5.8.3. PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS.

Aspecto macroscópico.

Macroscópicamente no se observan diferencias con respecto del grupo precedente, mostrando el área irradiada un ligero tinte café con leche (Figura 41).

Aspecto microscópico.

En el foco epiléptico irradiado se aprecia un incremento de la fibrosis dural y aracnoidea, con desaparición del edema de la capa molecular.

Existe un aumento ligero de la despoblación neuronal, aunque con persistencia de elementos nerviosos en el seno del foco irradiado (Figura 42).

La glía aumenta muy poco o no lo hace, con respecto a la proliferación previa del foco no radiado.

En la sustancia blanca se hacen más marcados los fenómenos de vacuolización y desmielinización (Figura 43).

Con el método de Golgi se aprecia una enorme proliferación dendrítica desorganizada expresión quizás de fenómenos de regeneración relacionados con la plasticidad neuronal (Figura 44).

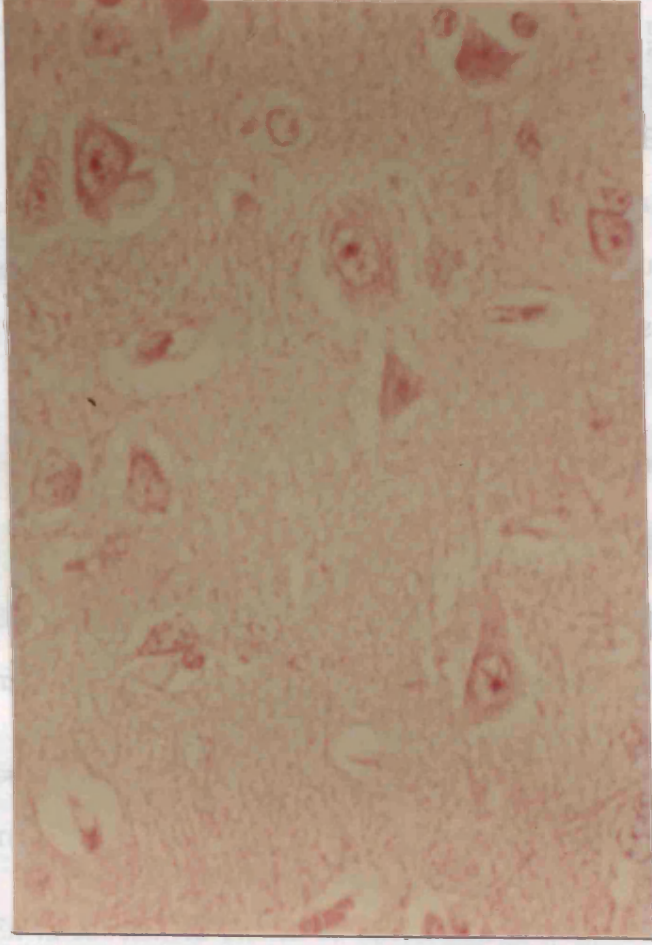
En neuronas individuales se observa la desaparición del edema del soma y de las dendritas, con reaparición de las espinas sinápticas. Estas presentan morfologías anómalas, distintas a las normales, esto es, en forma de hongo, como dos brotes o de palillo (Figura 45).

También se aprecia la aparición de unas prolongaciones dendríticas más finas o filopodia, particularmente evidentes en las dendritas basales y en la dendrita apical. Estas serían nuevas arborizaciones dendríticas en crecimiento.

En algunas áreas se aprecian neuronas de aspecto y morfología casi normales, pero llama la atención que son de tamaño medio, siendo mucho más infrecuentes las neuronas piramidales de gran tamaño, quizás por el hecho de que son las más activamente lesionadas por el óxido de cobalto.

En secciones individuales se observan los dendritomas de las células
y de las dendritas, con separación de las espinas sinápticas. Estas presentan morfologías
anómalas, distintas a las normales, esto es, en forma de hoz, como dos brotes o de
palillo (Figura 42).

También se aprecia la separación de unas prolongaciones dendríticas más
finas o filipodias, particularmente evidentes en las dendritas basales y en la dendrita apical.



precedentes, la morfología casi
cada mucho más
de que las

persistencia de elem
previa del foco no r

vacuolización y desmielinización (Figura 43).

Con el método de Golgi se aprecia una enorme proliferación dendrítica
desorganizada expresión quizás de fenómenos de regeneración relacionados con la
plasticidad neuronal (Figura 44).

Figura 14: Córtex cerebral frontal del gato adulto normal (200 x).

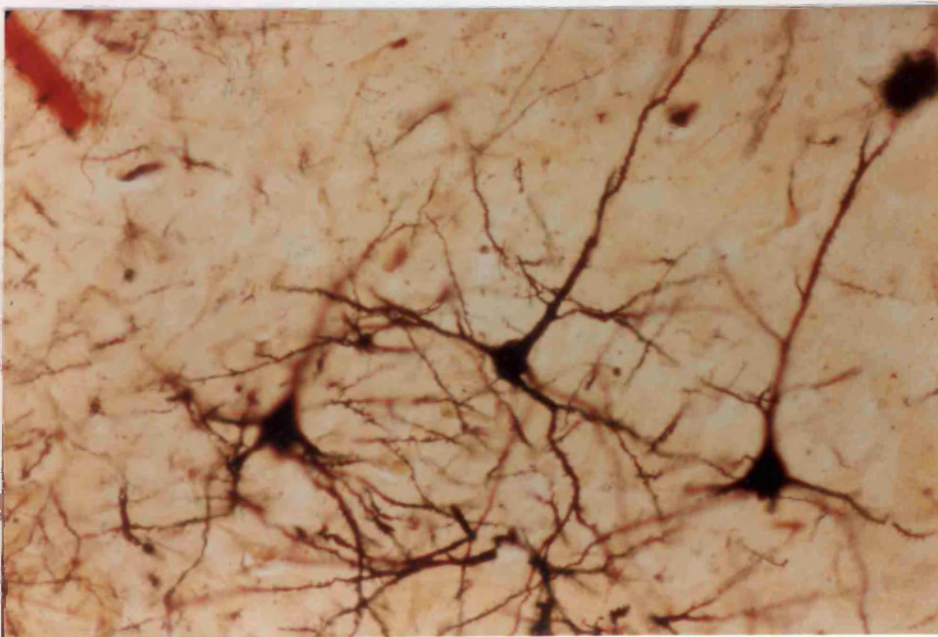


Figura 15: Neuronas normales del córtex cerebral del gato adulto.(200 x).

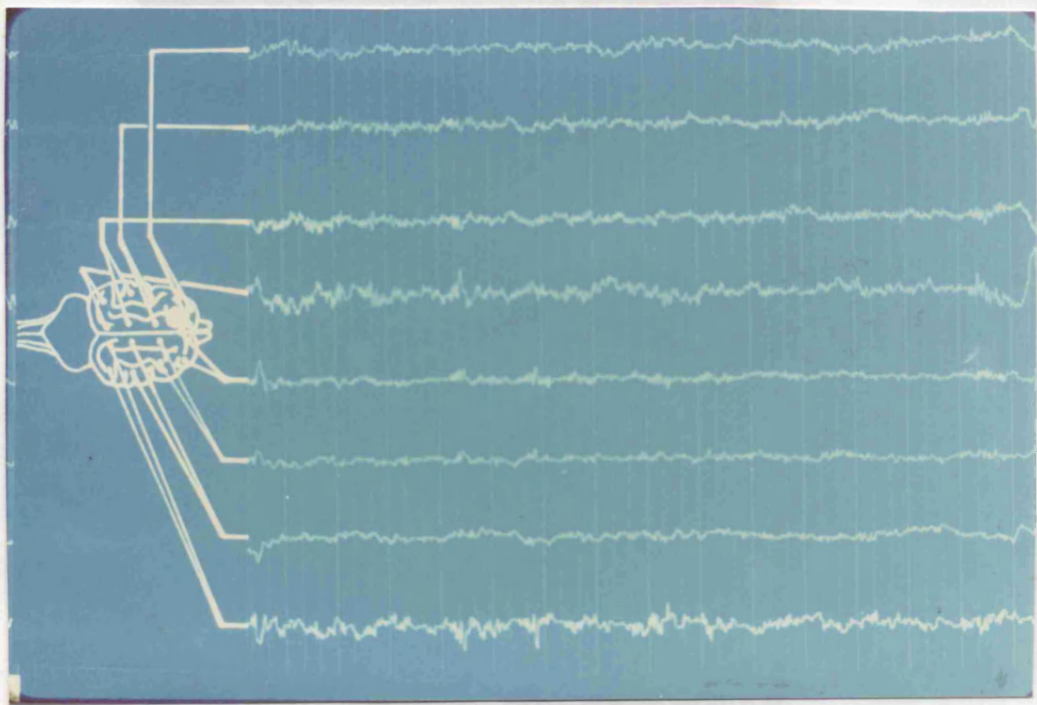


Figura 16: Electroencefalograma de vigilia del gato adulto normal.

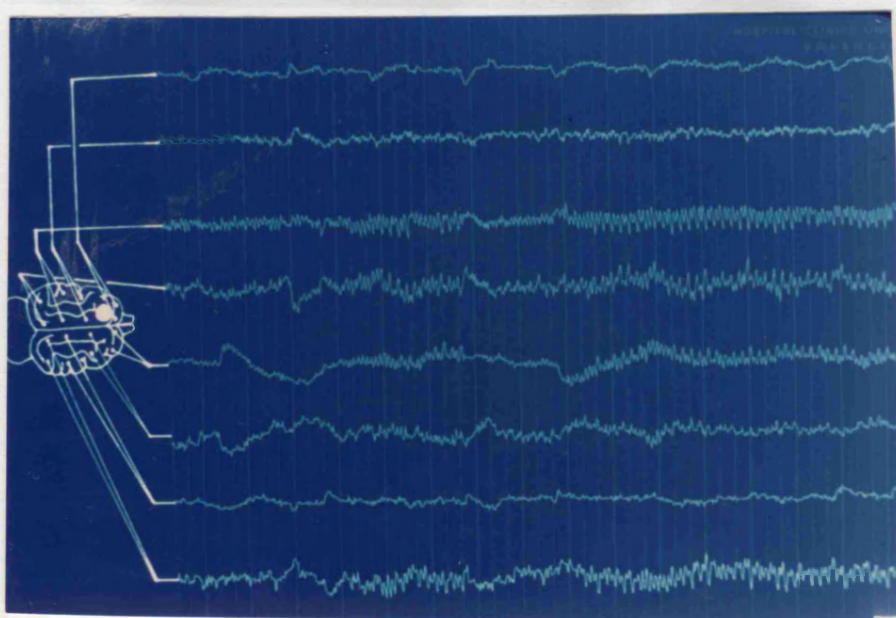


Figura 17: Respuesta inespecífica ante la fotoestimulación.

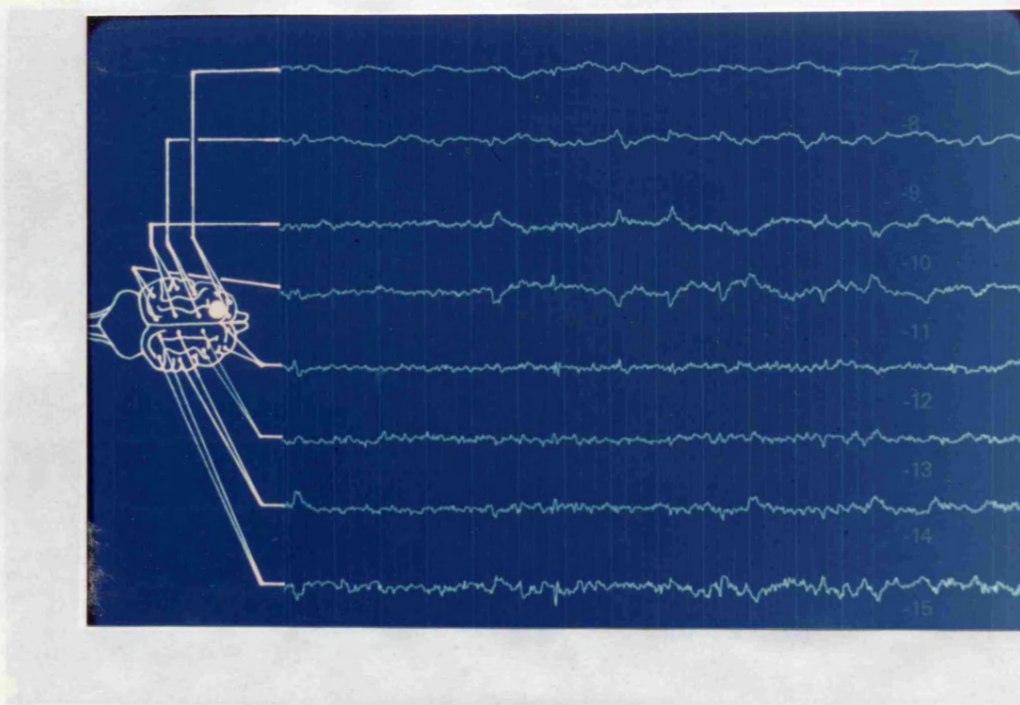


Figura 18: EEG de los animales del grupo de control quirúrgico a los pocos días de la intervención.

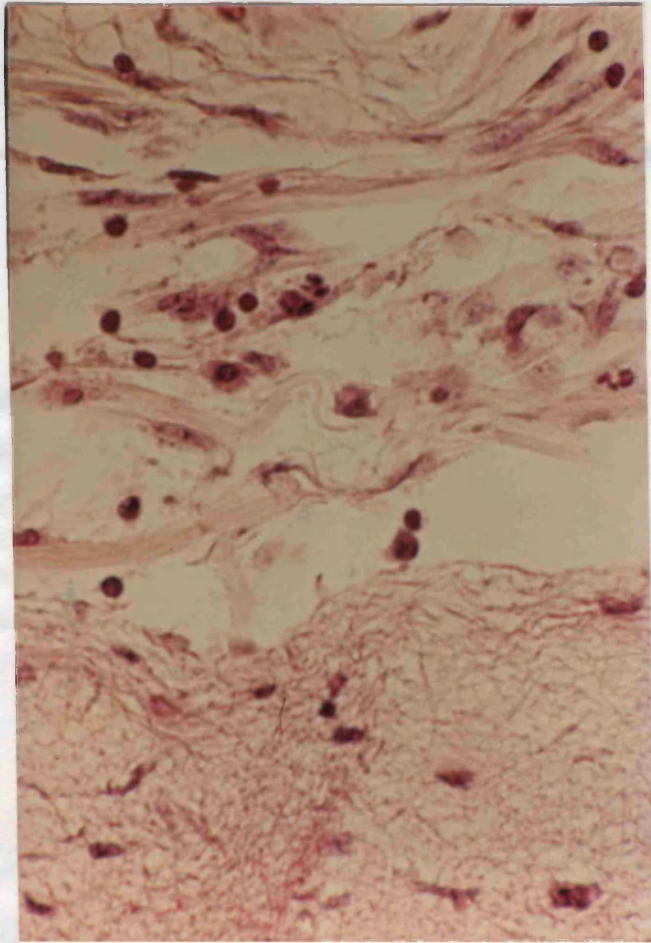


Figura 19: Fibrosis de la aracnoides del grupo de control quirúrgico (ECQ) (200 x).

17

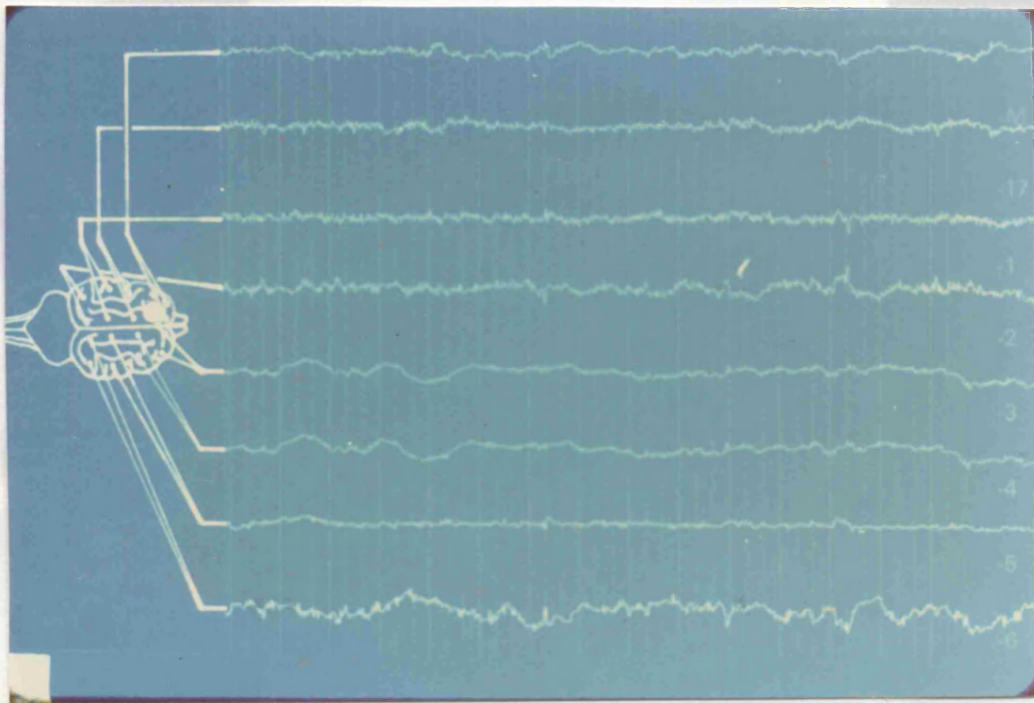


Figura 20: EEG del grupo control irradiación (ER) antes de la misma.

intervención.

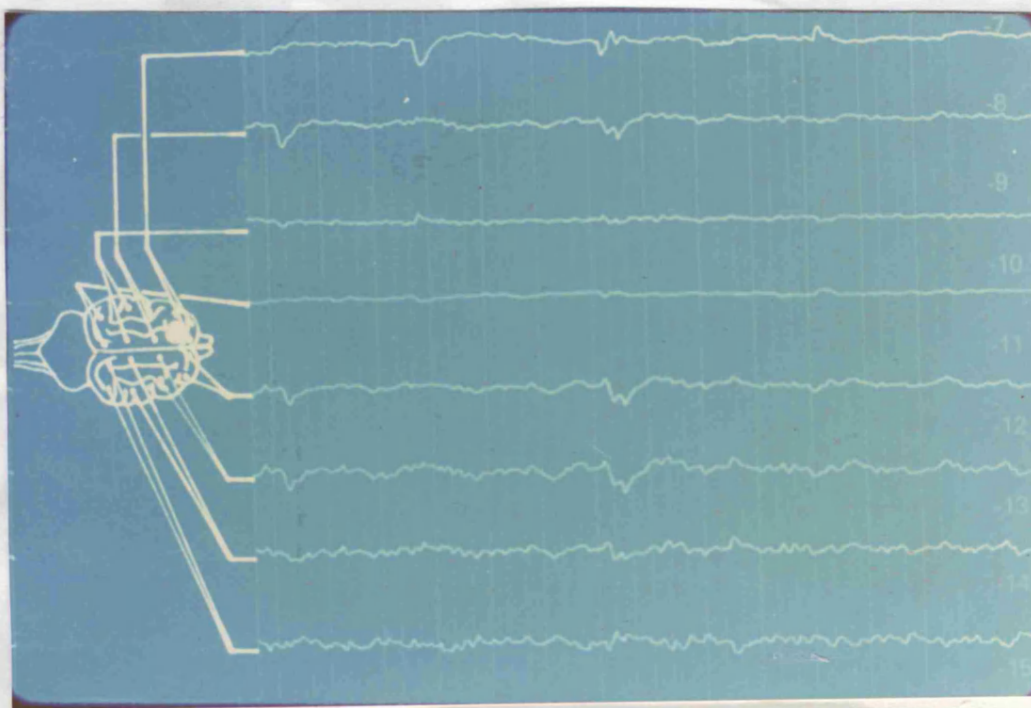


Figura 21: Idem de la figura anterior tras irradiación.

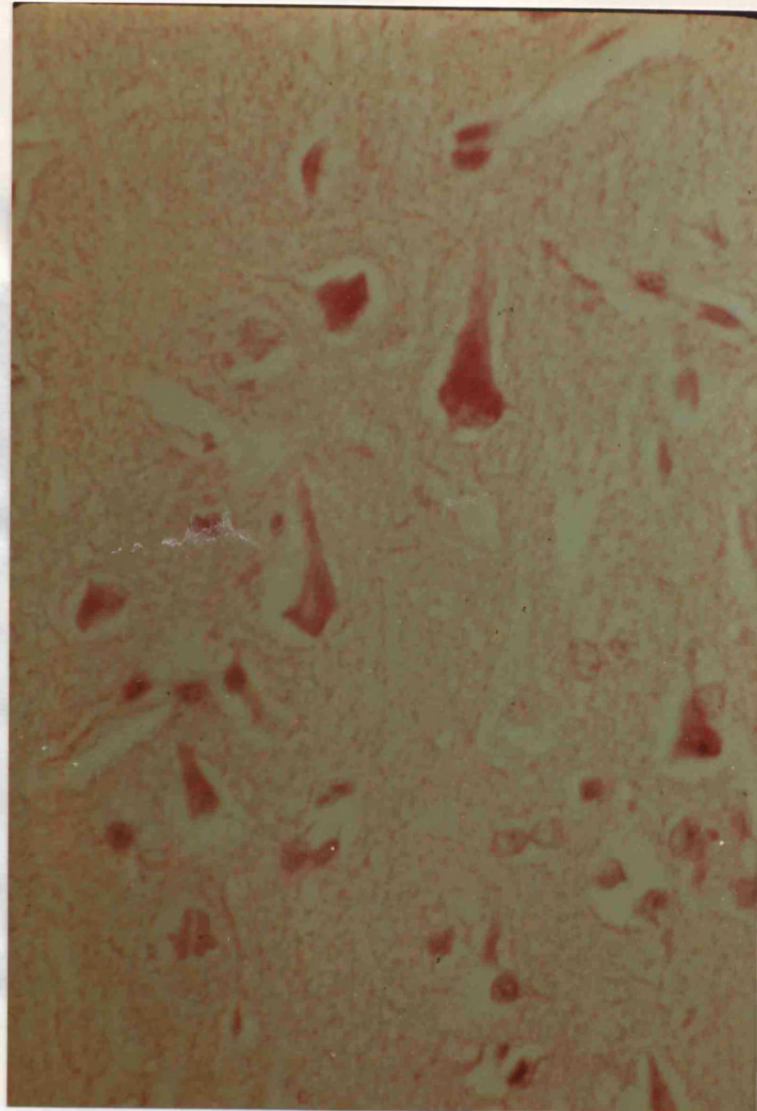


Figura 22: C6rtex cerebral del grupo control irradiaci6n tras la misma (200 x).

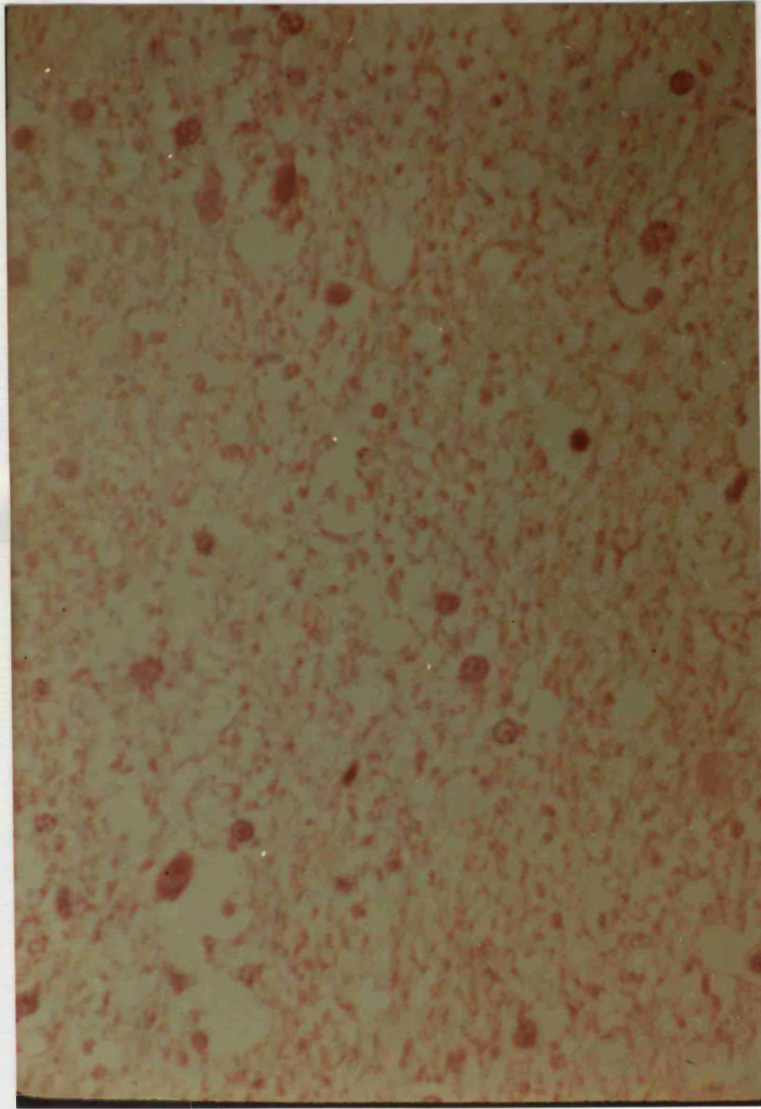


Figura 23: Vacuolación de la sustancia blanca tras irradiación.(40 x).

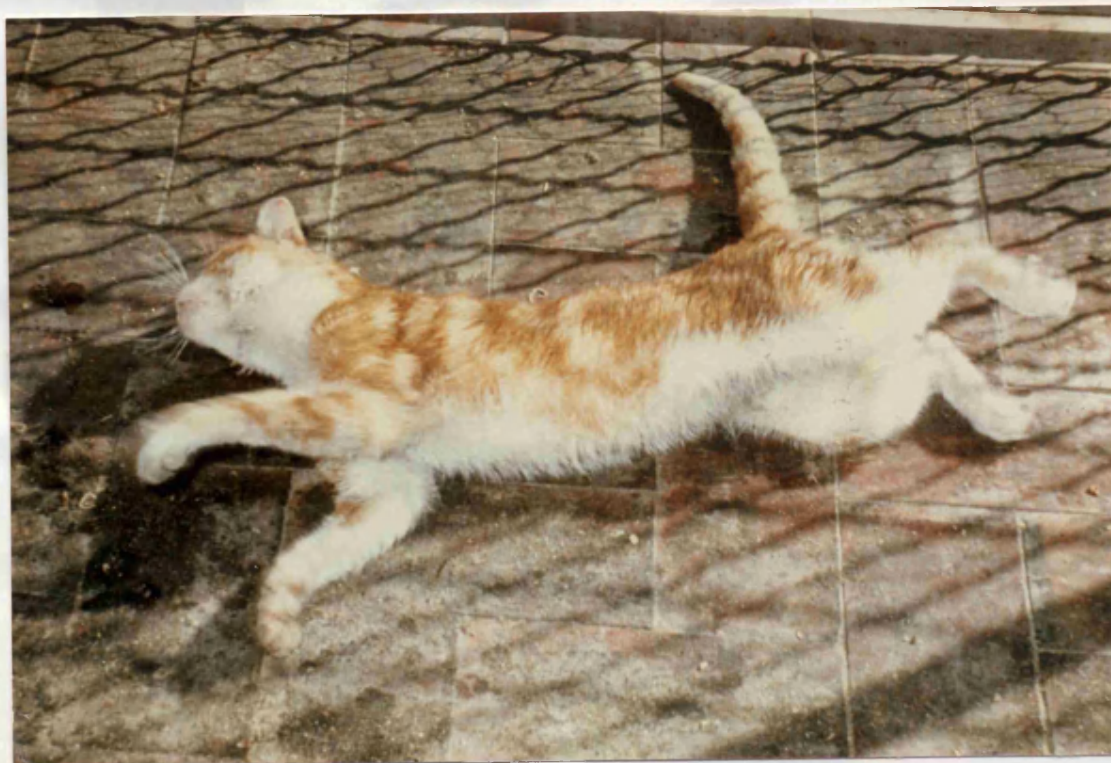


Figura 24: Crisis epiléptica.

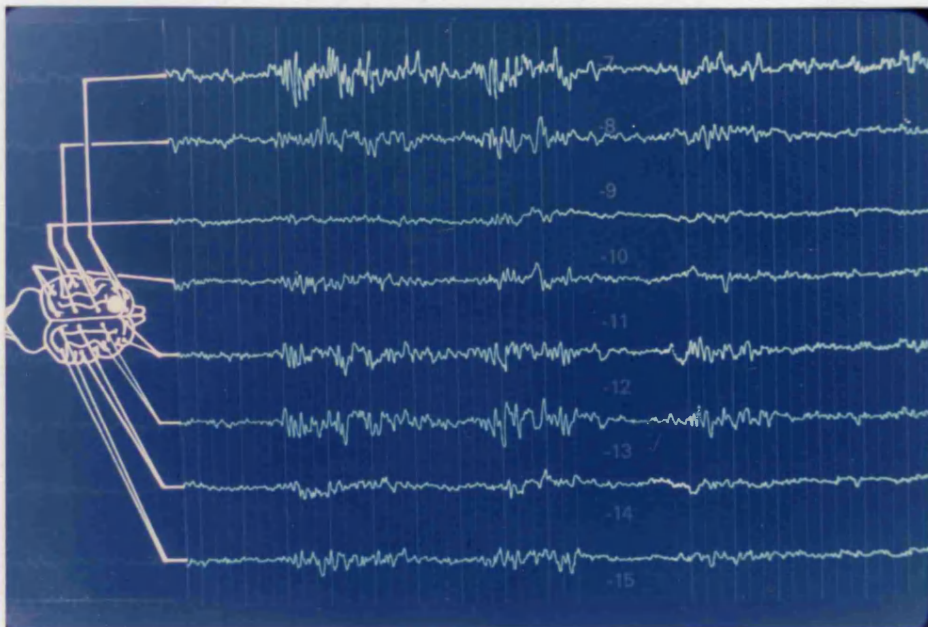
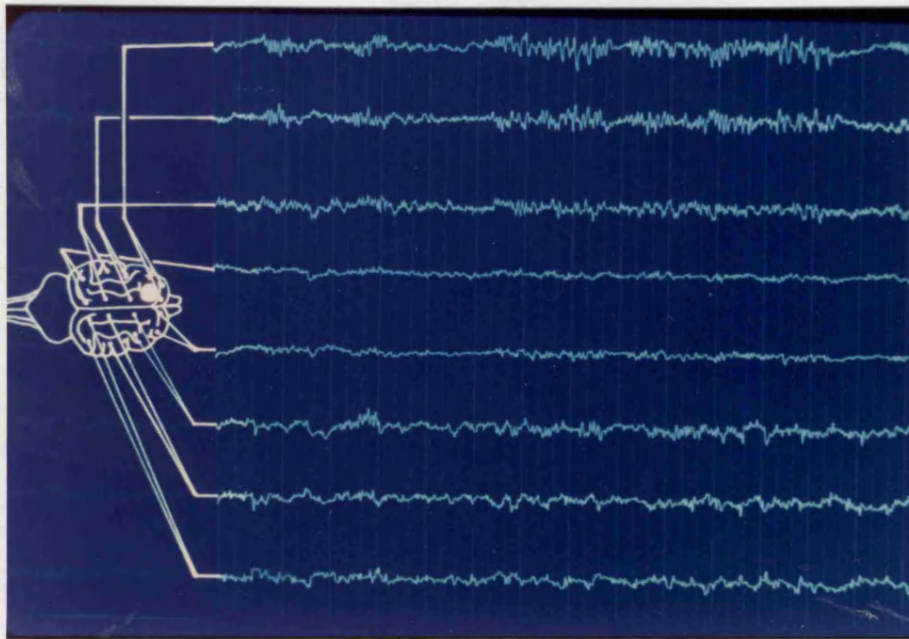


Figura 25: Inicio de la actividad comicial. Arriba cuatro días tras la implantación del cobalto. Abajo doce días después.

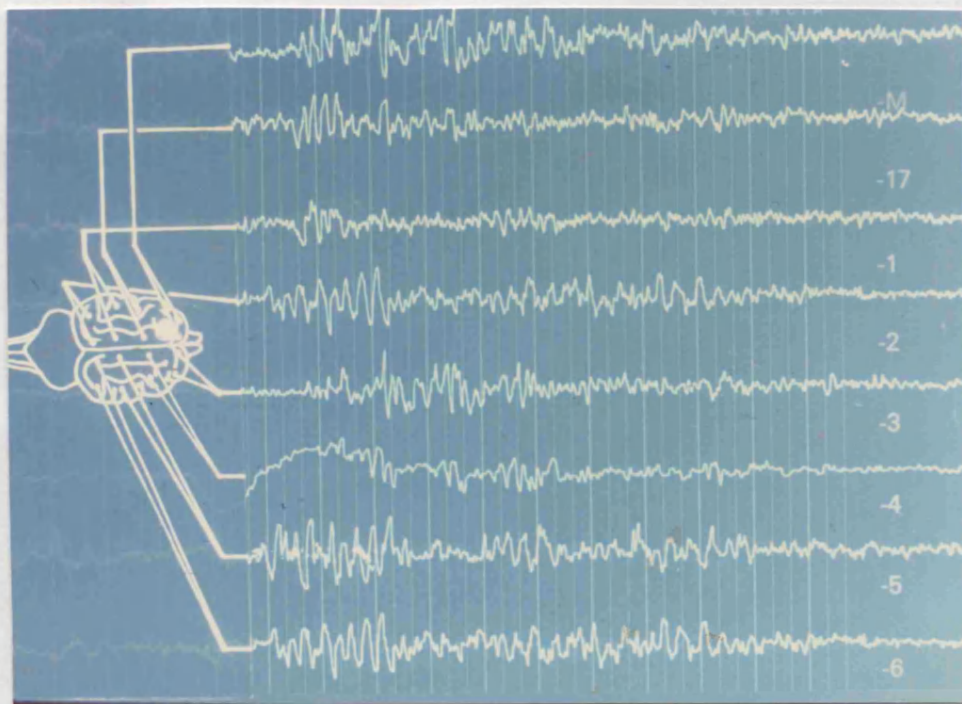
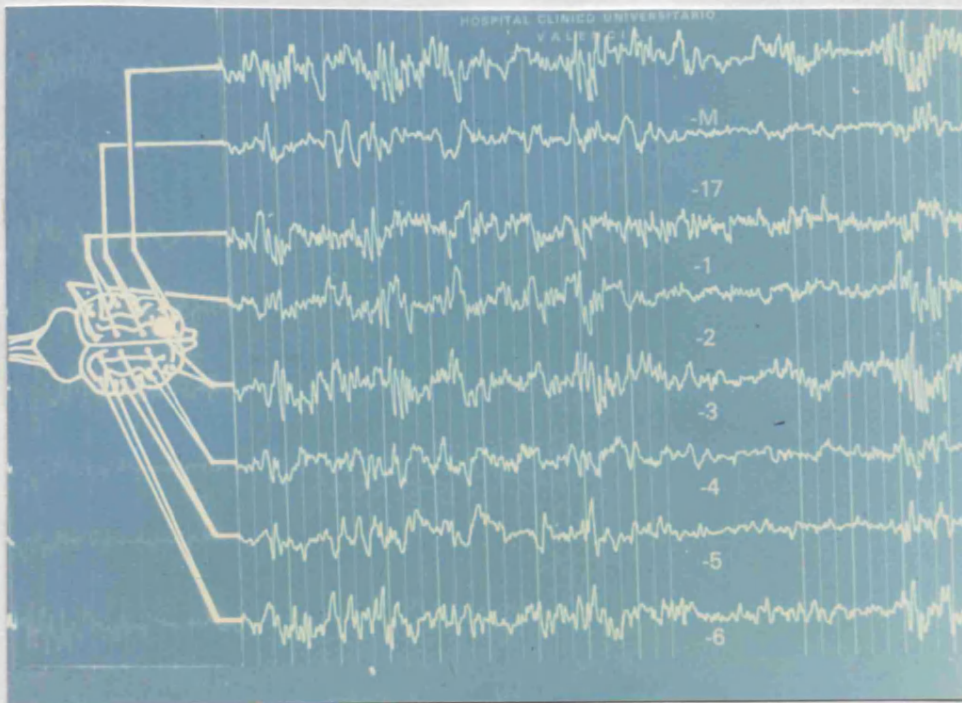


Figura 26: Extensión de la actividad epiléptica al hemisferio contralateral. Arriba 21 días tras aplicar el agente epileptógeno. Abajo un mes después de la intervención.



Figura 27: Desviación conjugada de los ojos y contractura de la hemifacies derecha en el curso de una crisis clínica.

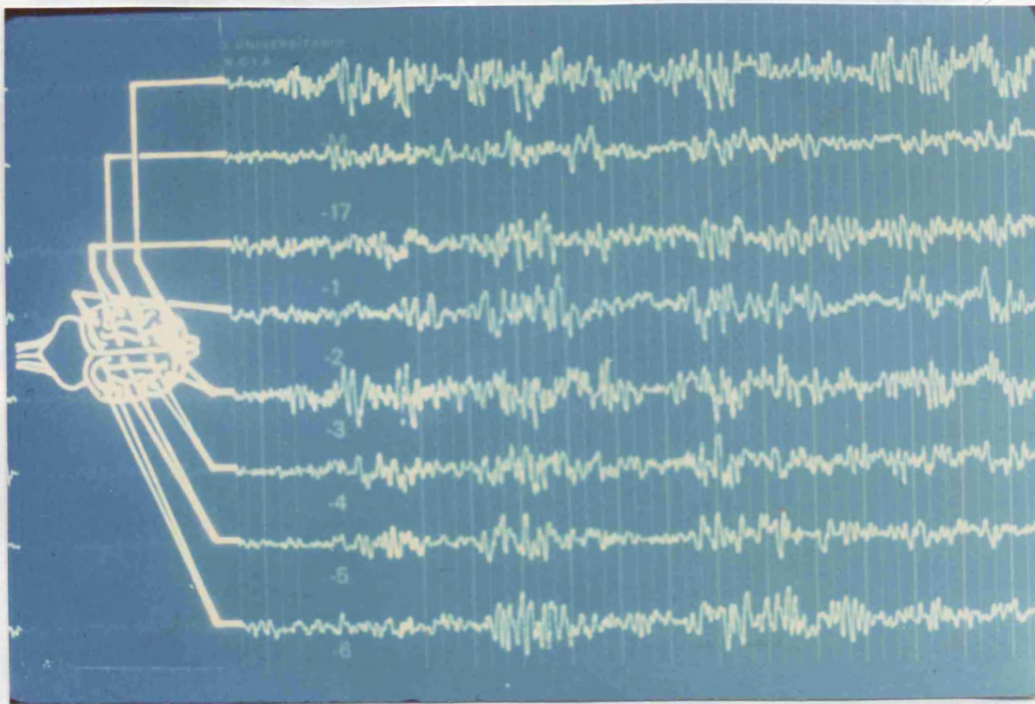


Figura 28: Generalización de la actividad comicial.

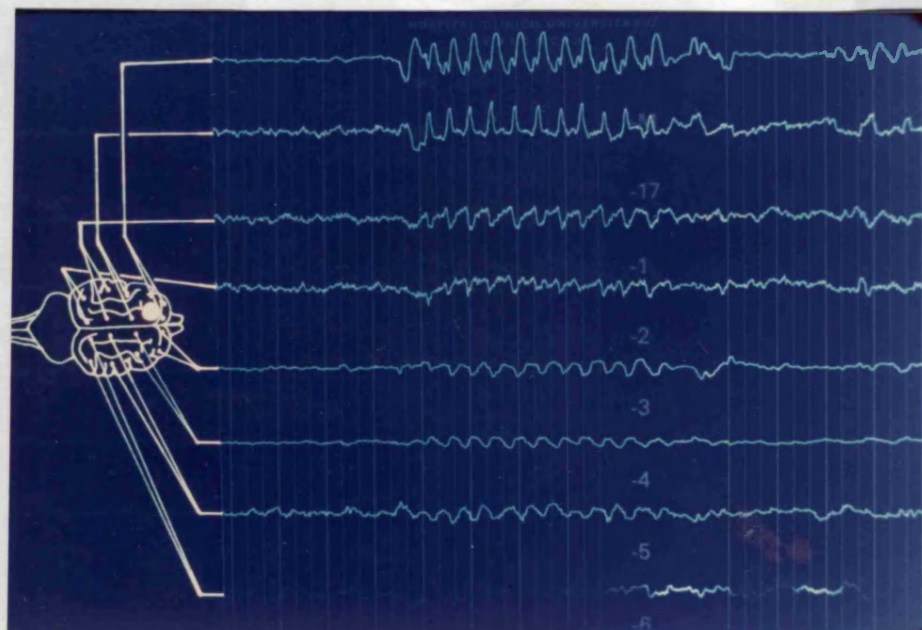
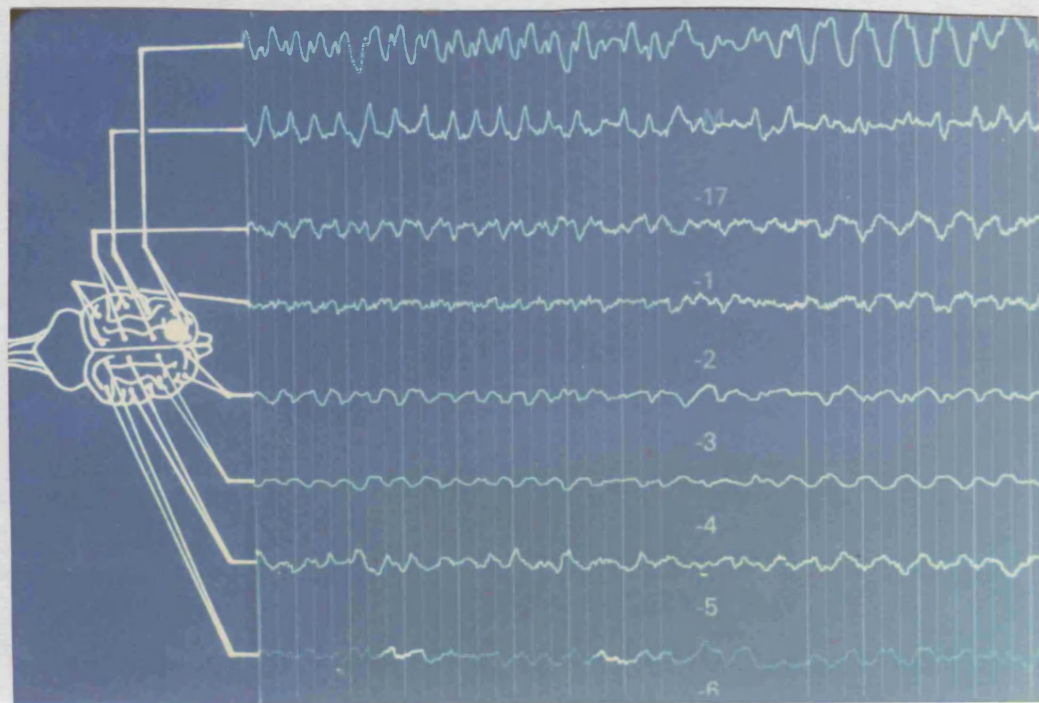


Figura 29: Crisis epiléptica subclínica registrada bioeléctricamente.

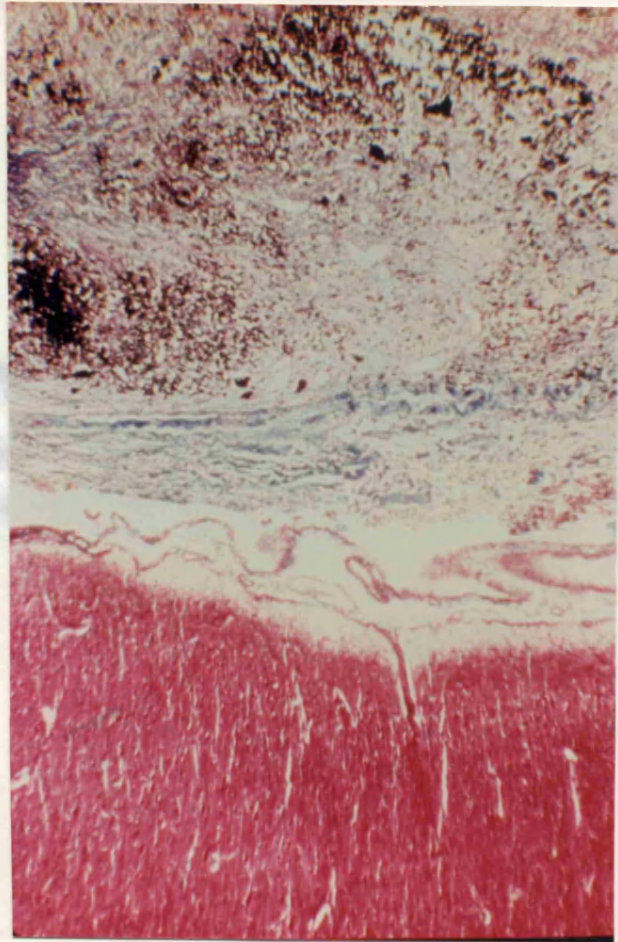


Figura 30: Granuloma dural con restos de óxido de cobalto (12 x).

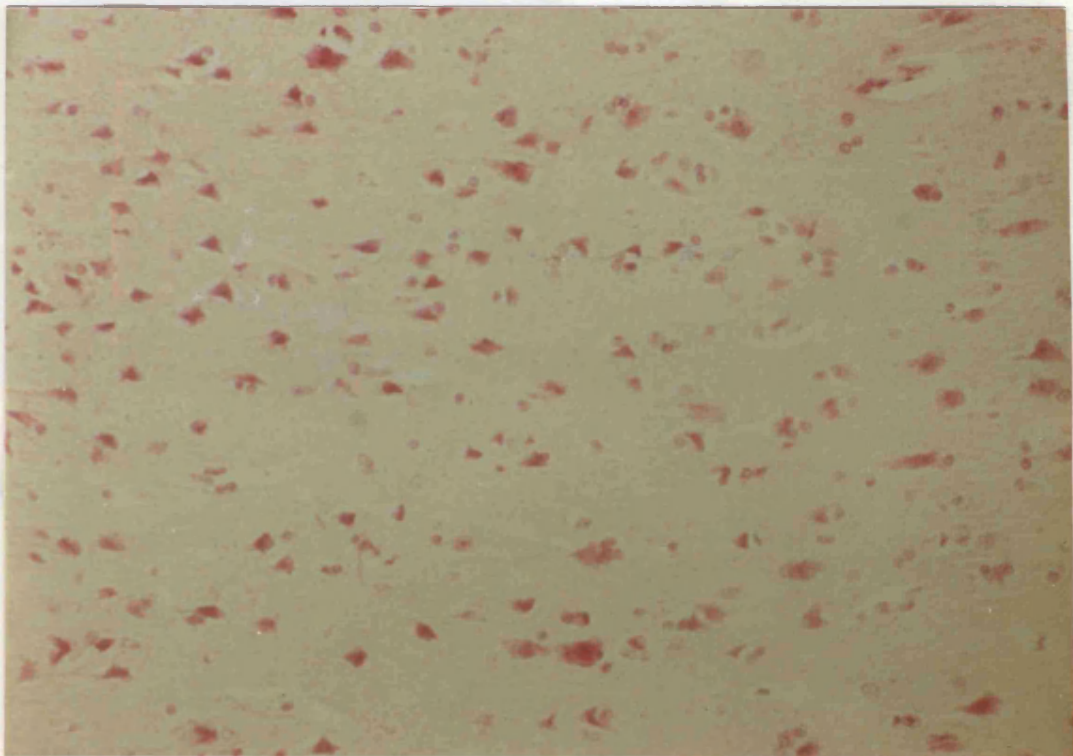
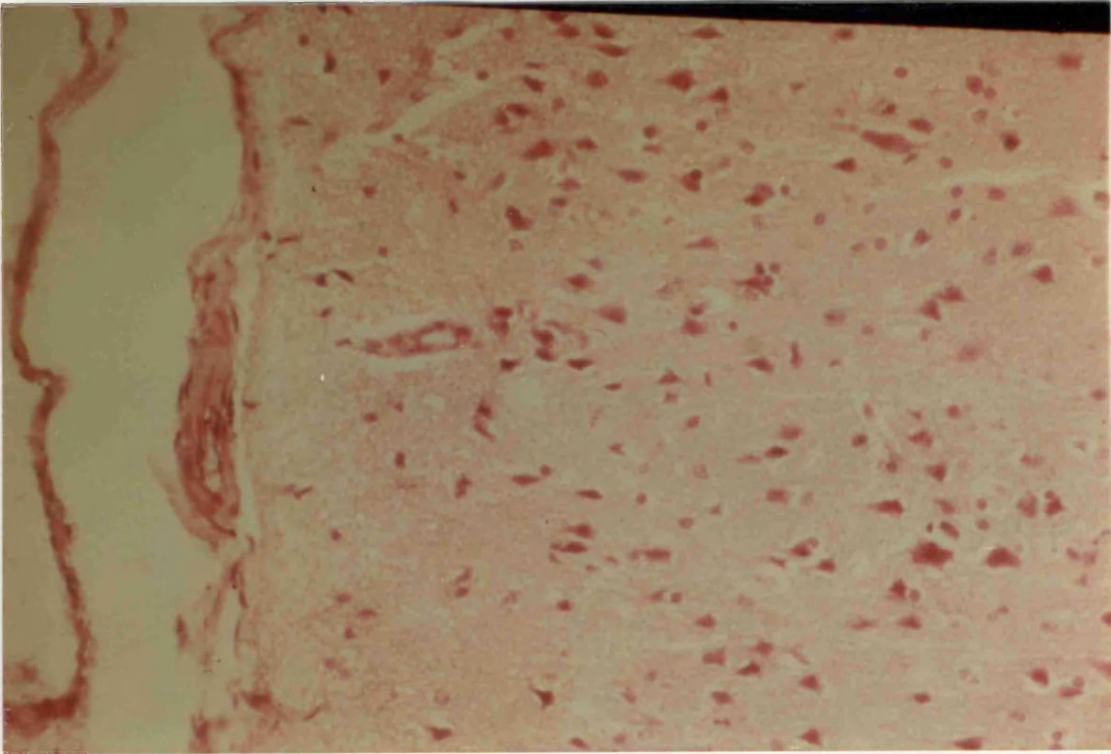


Fig. 31: Foco epiléptico. Obsérvese la despoblación neuronal y la gliosis.

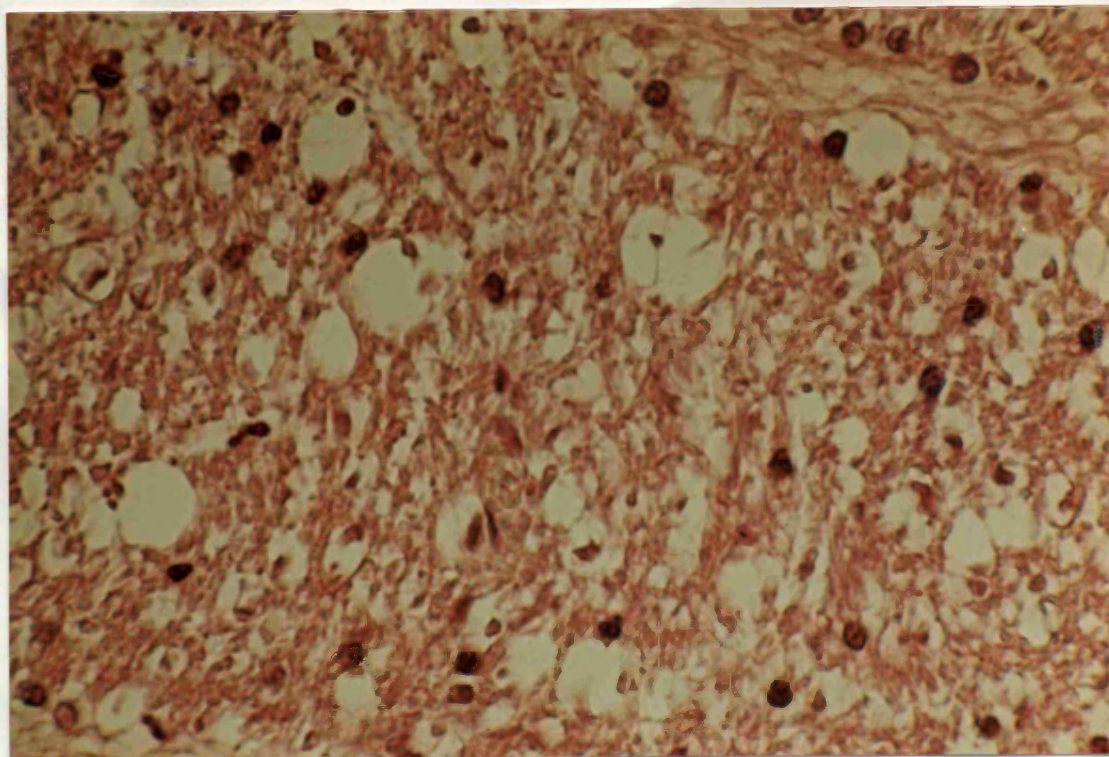


Figura 32: Desmielinización y gliosis de la sustancia blanca subyacente al foco epiléptico (500 x).

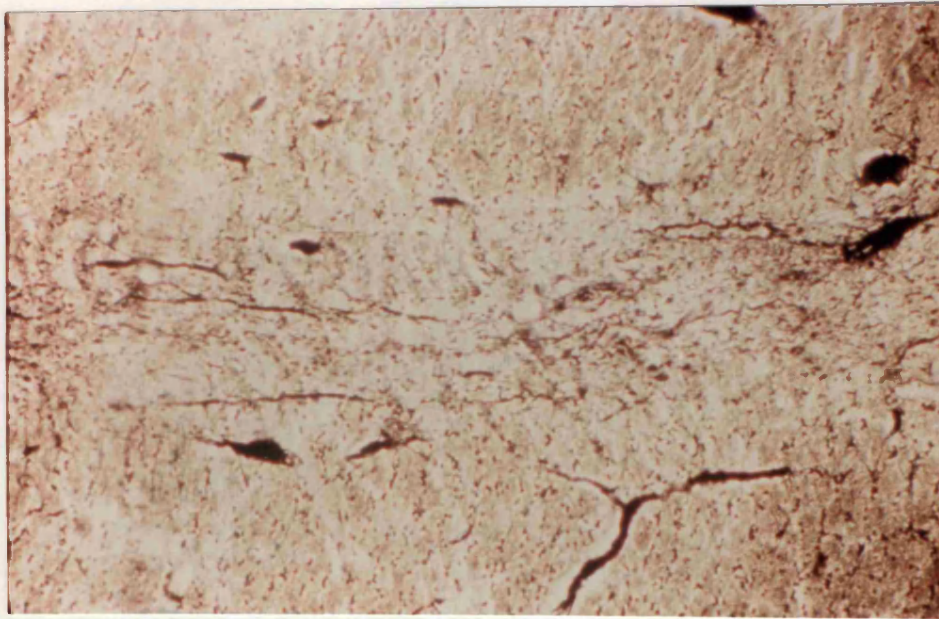


Figura 33: Alteración de los áxones y de los vasos sanguíneos en la sustancia blanca subyacente al foco epiléptico (200 x).

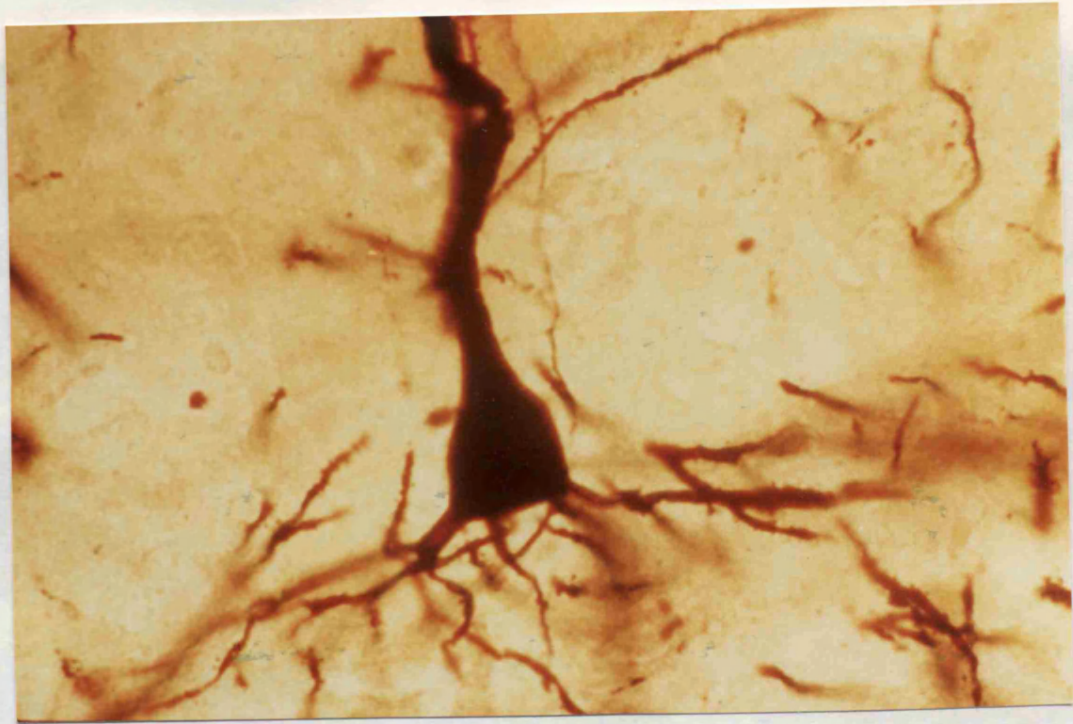


Figura 34: Neurona epiléptica (500 x).

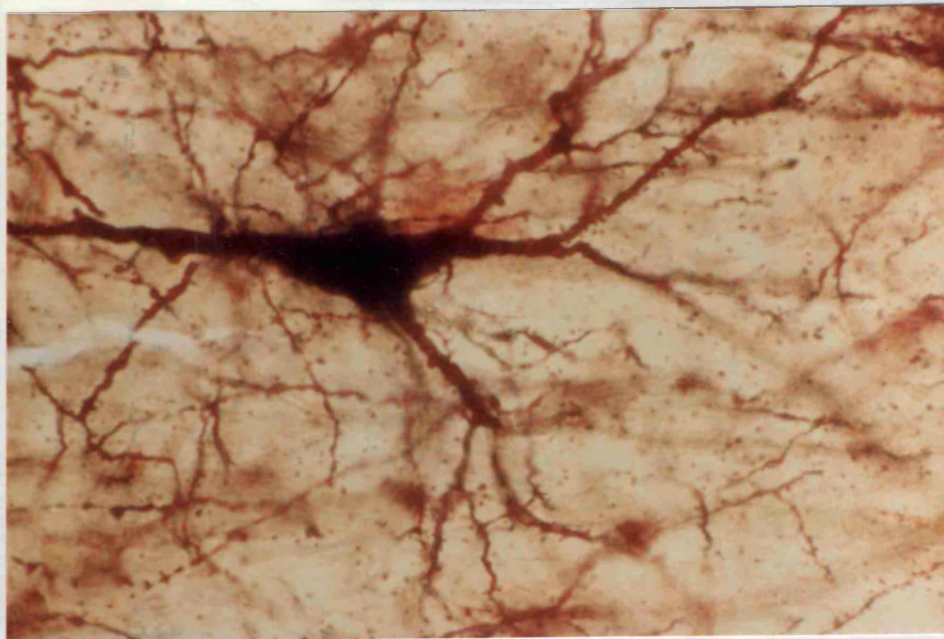


Figura 35: Dendritas neurona epiléptica (500 x).

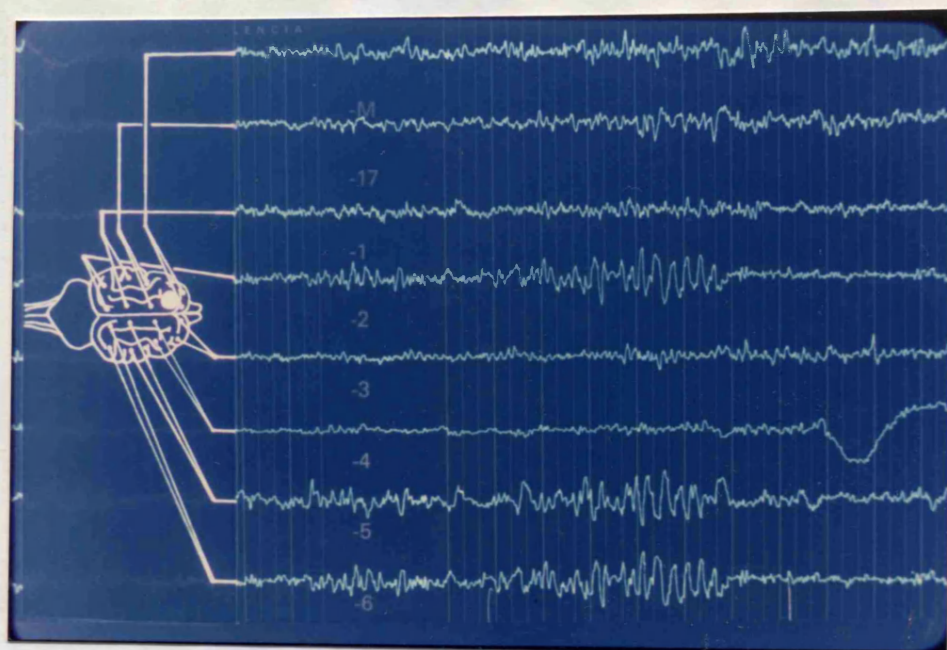


Figura 36: Cuatro días postirradiación.

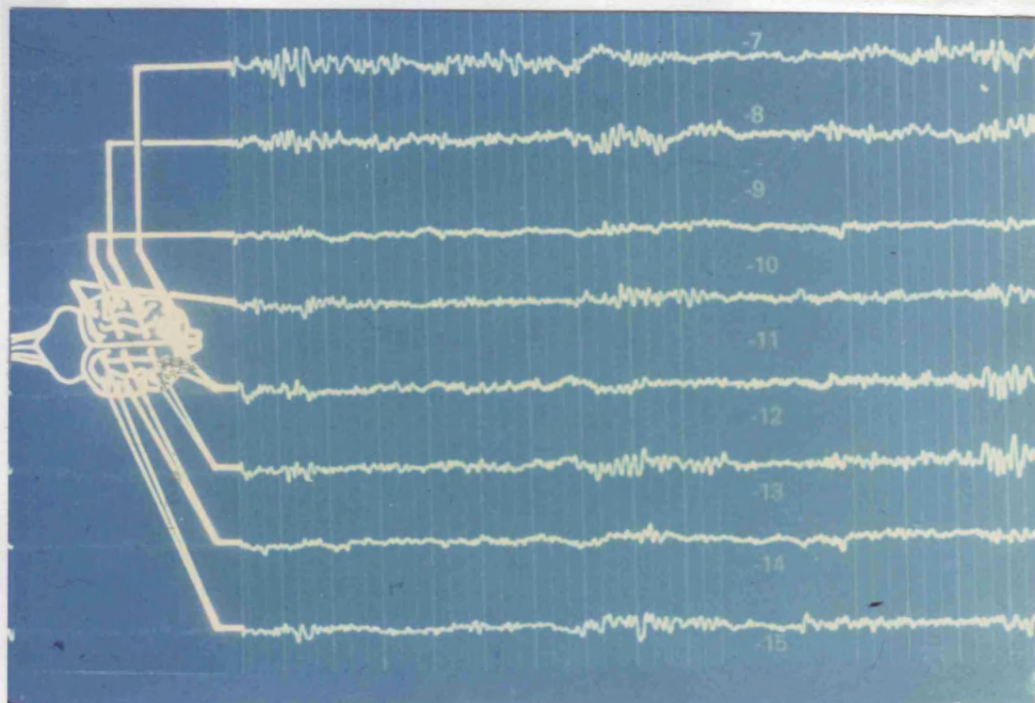


Figura 37: Diez días postirradiación.

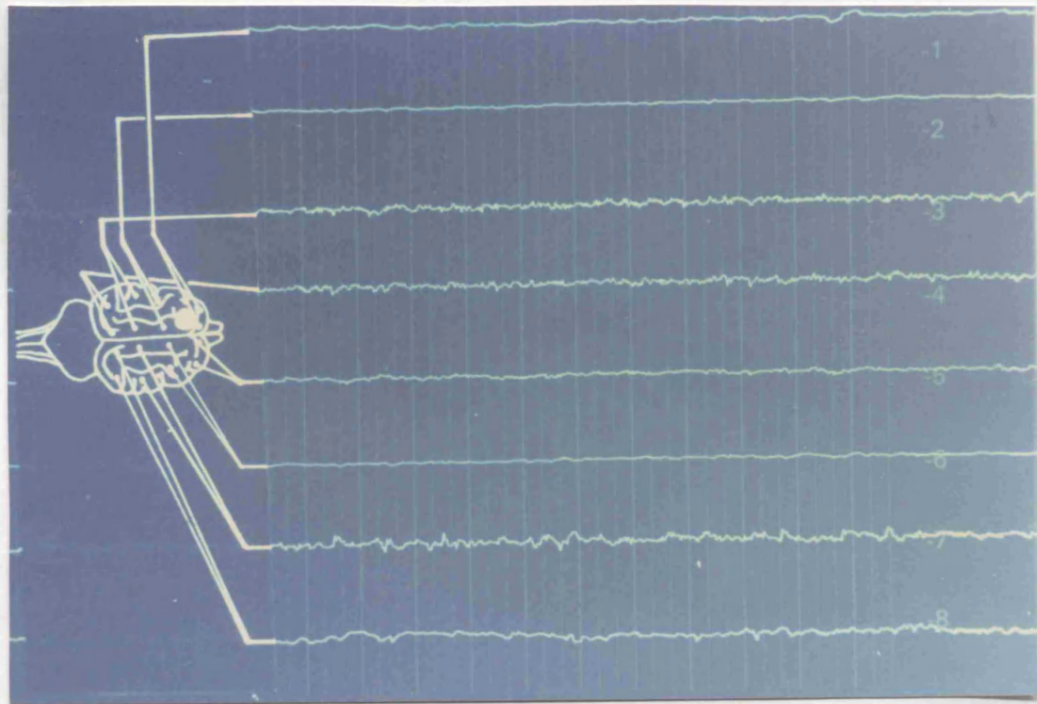
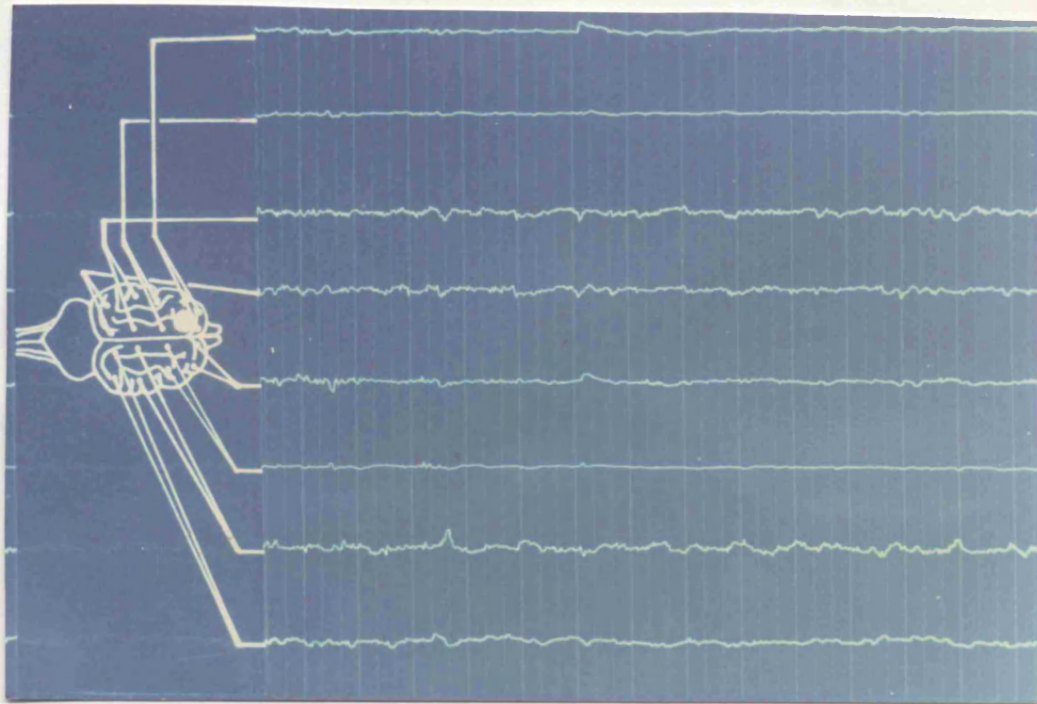


Figura 38: Arriba veintiún días postirradiación. Abajo un mes más tarde.

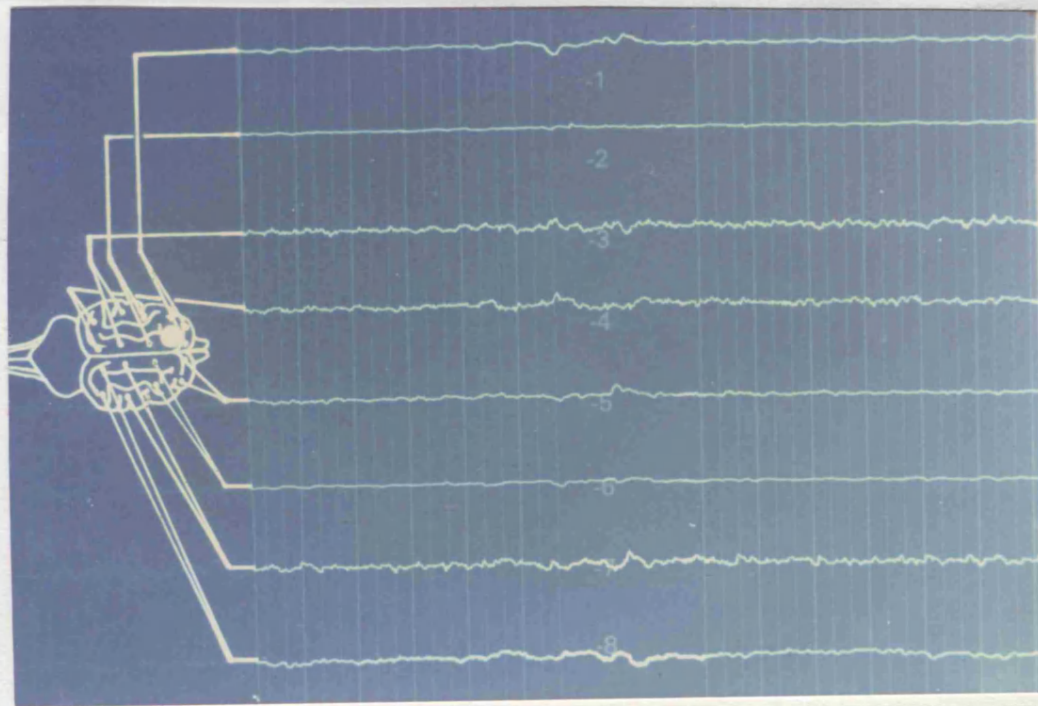
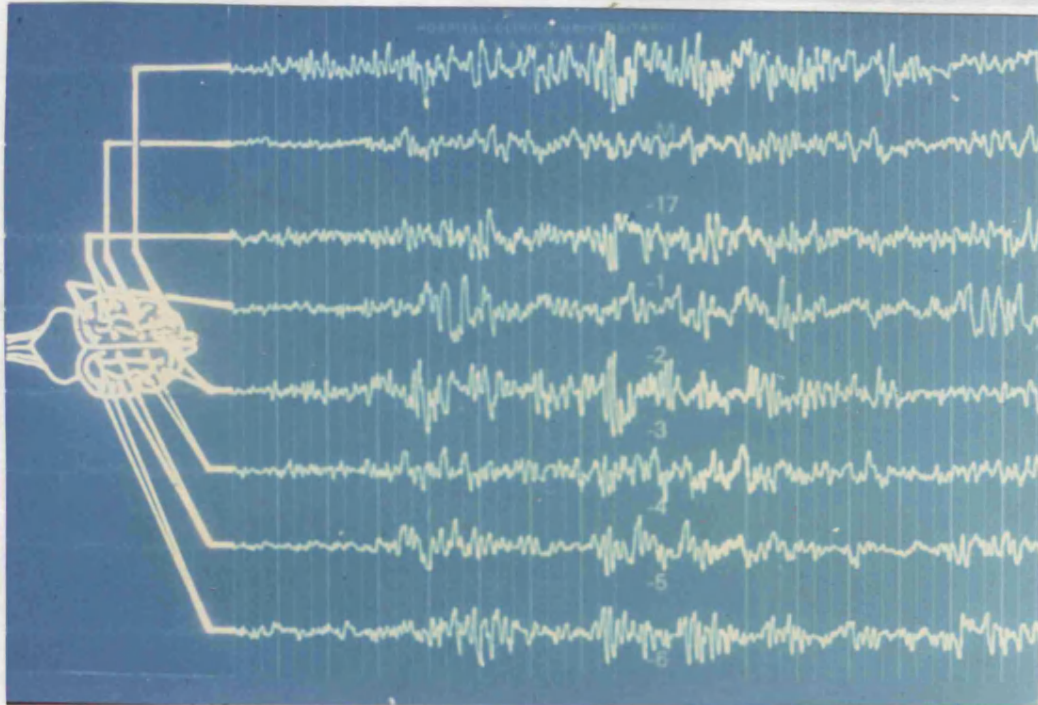


Figura 39: Trazados pre y postirradiación.

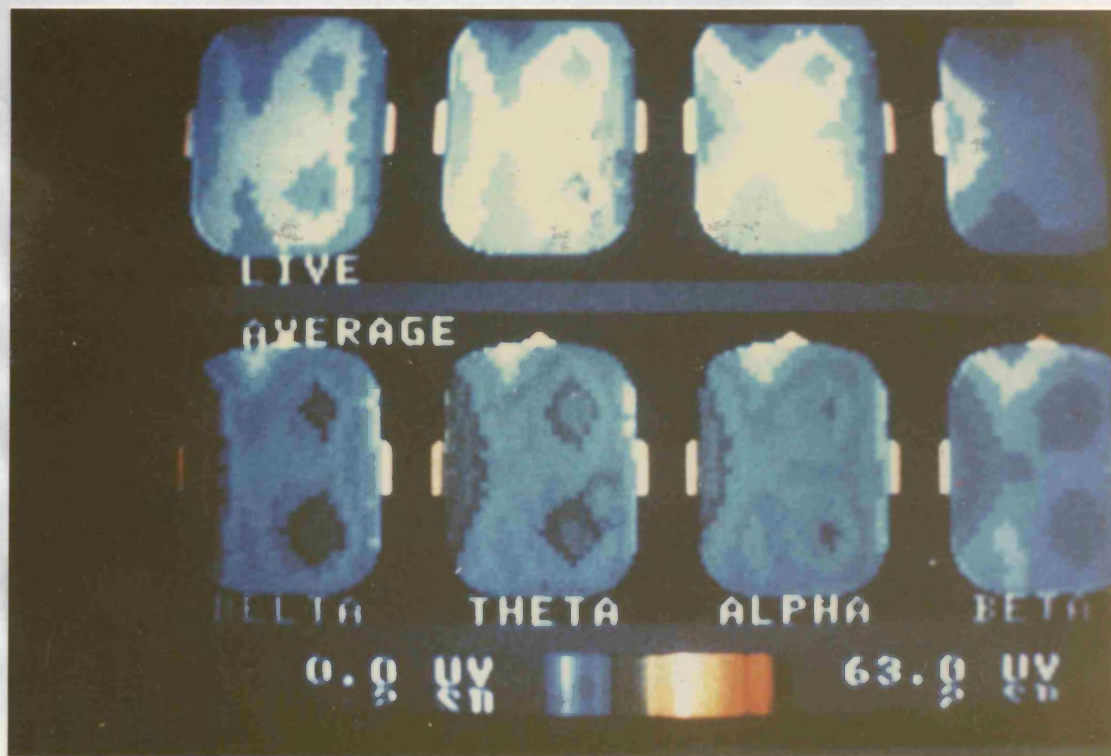
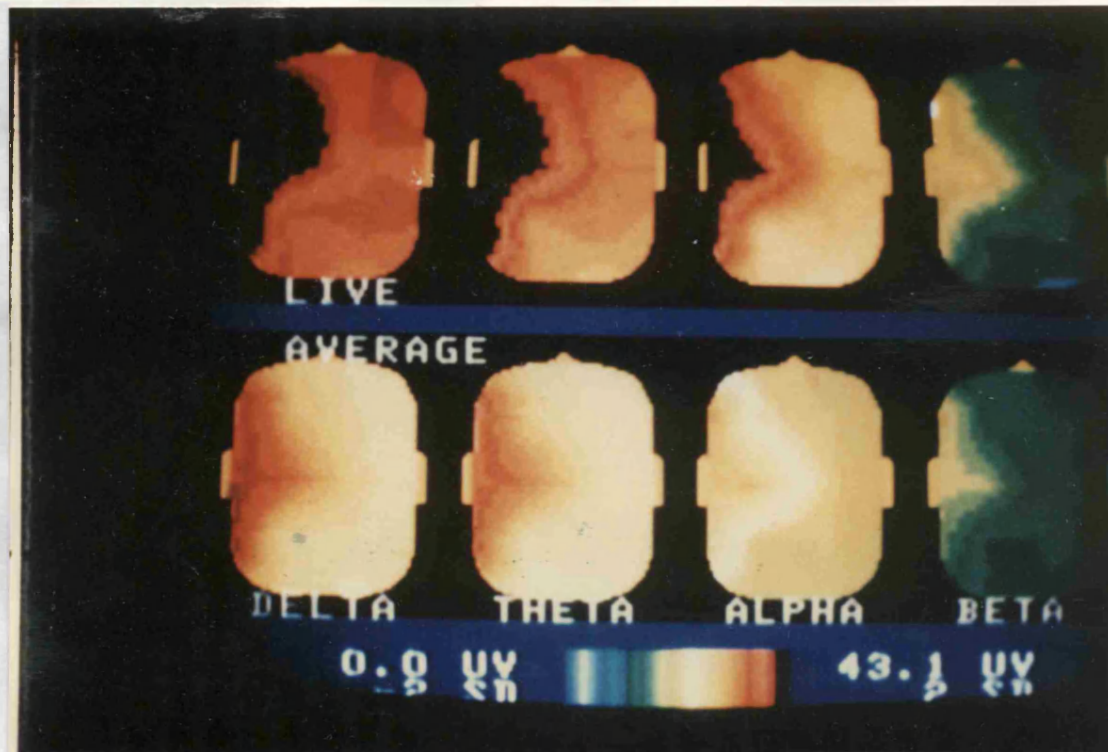


Figura 40: Imagen cartográfica pre y postirradiación.

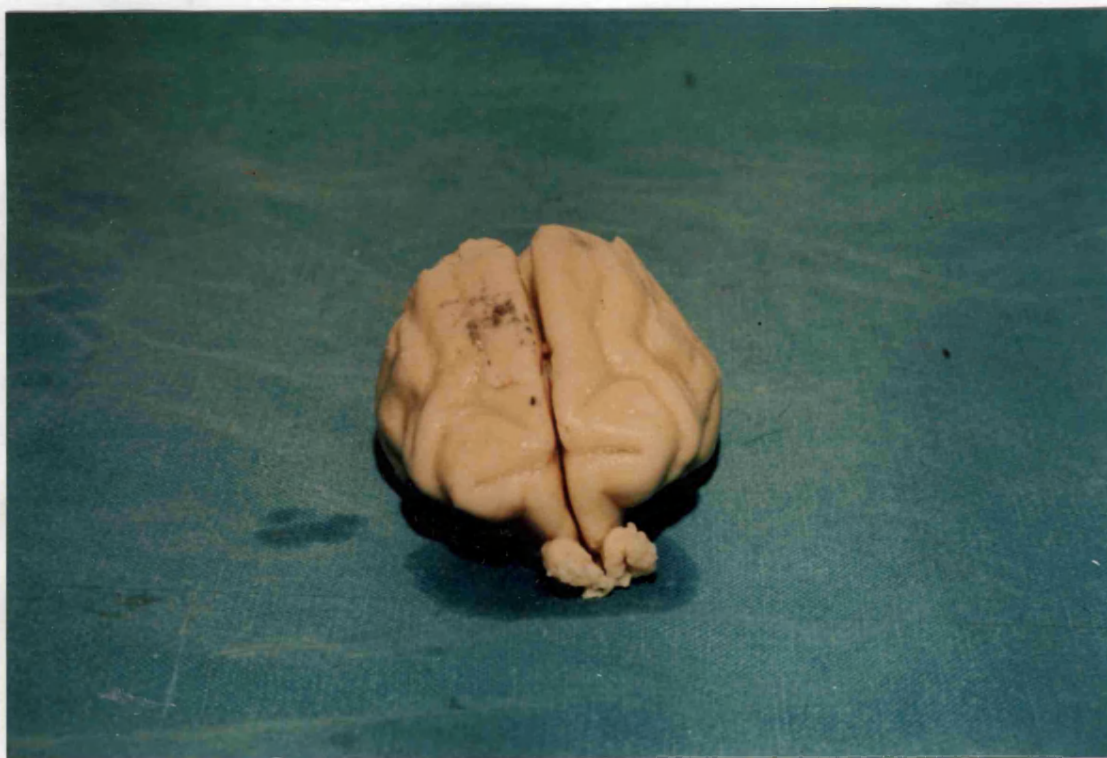
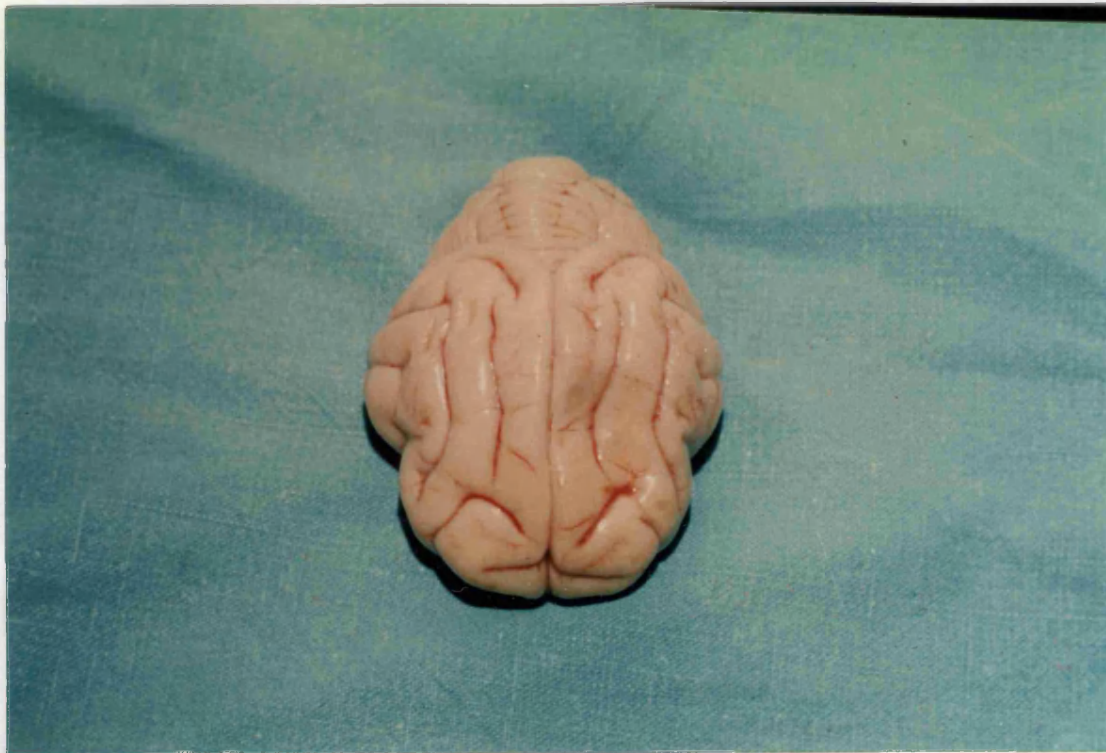


Figura 41: Aspecto macroscópico de un cerebro irradiado.

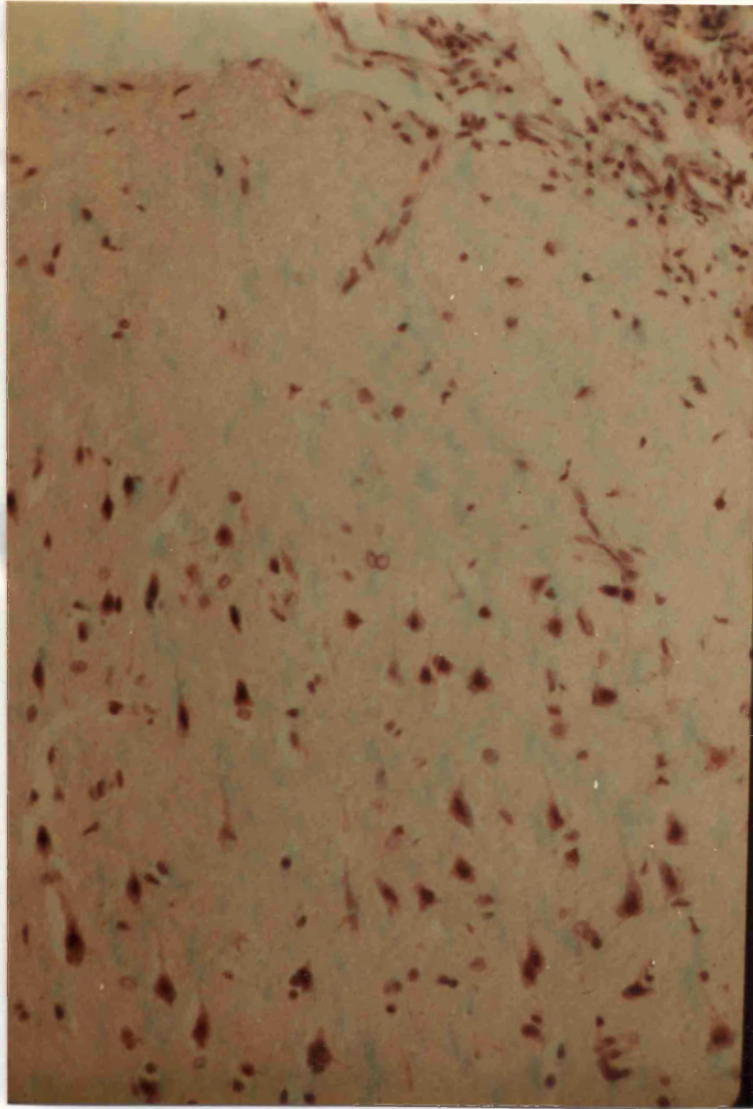


Figura 42: Córtex cerebral epiléptico tras ser irradiado (200 x).

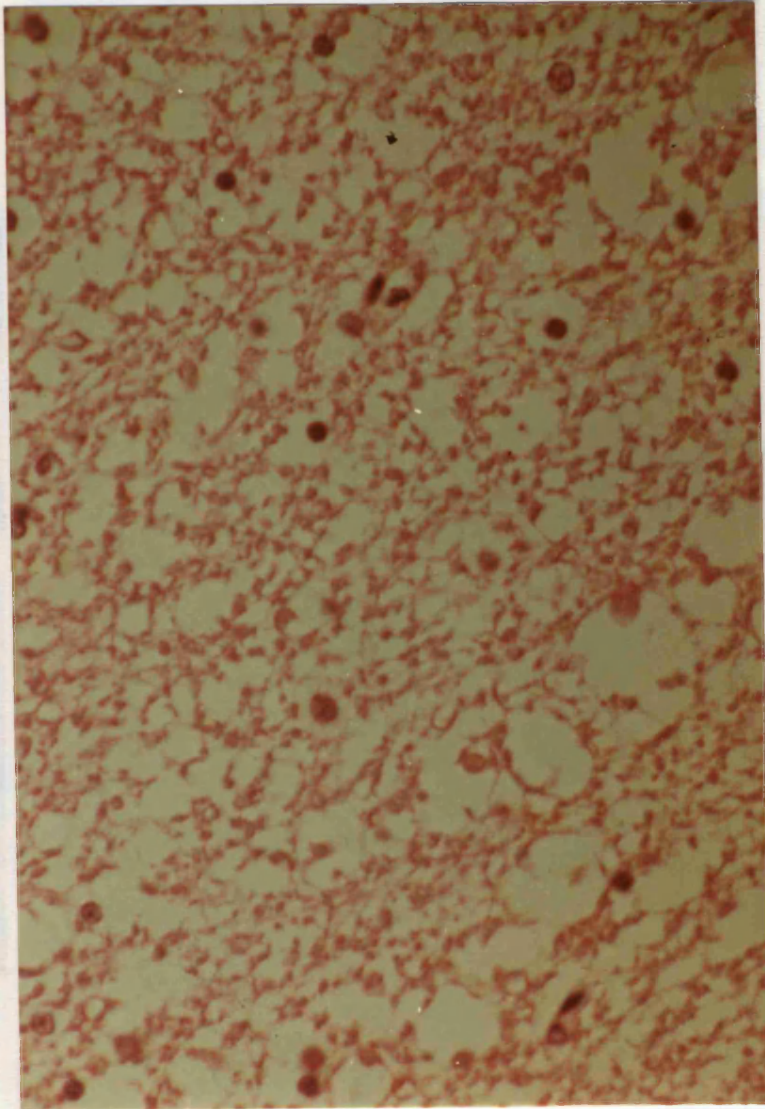


Figura 43: Substancia blanca grupo epiléptico irradiado (EER) (200 x).

(500 x)

(x 005)

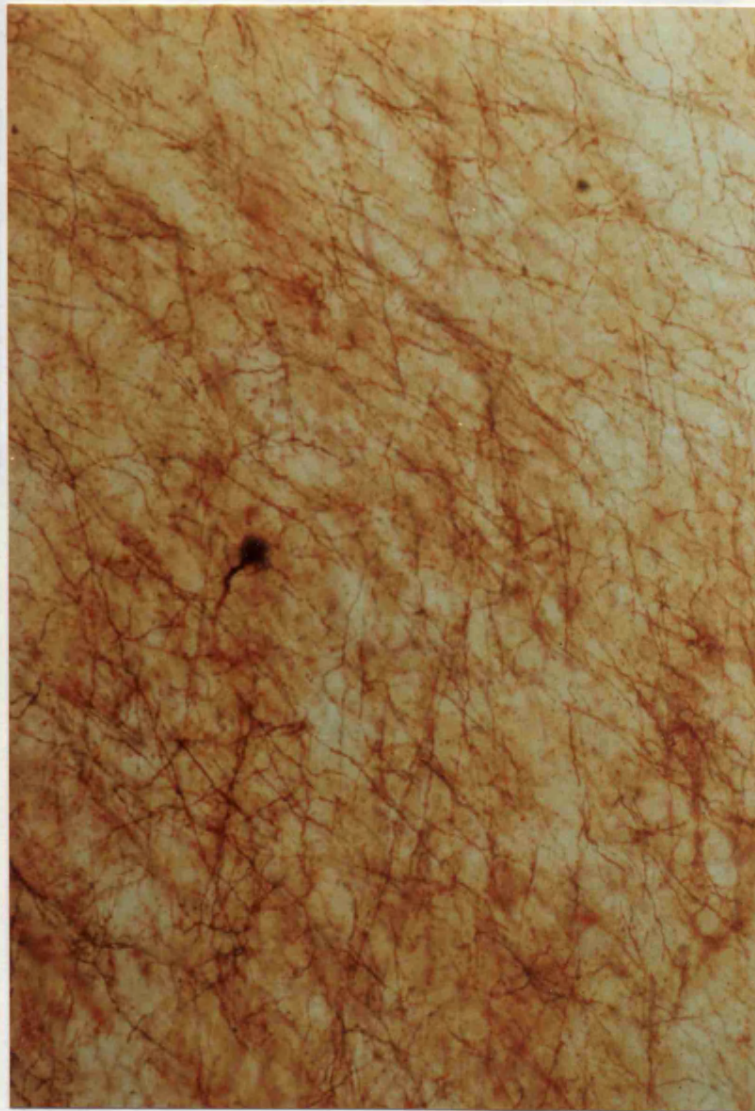


Figura 44: Proliferación dendrítica anárquica en el foco epiléptico postirradiación
(200 x).

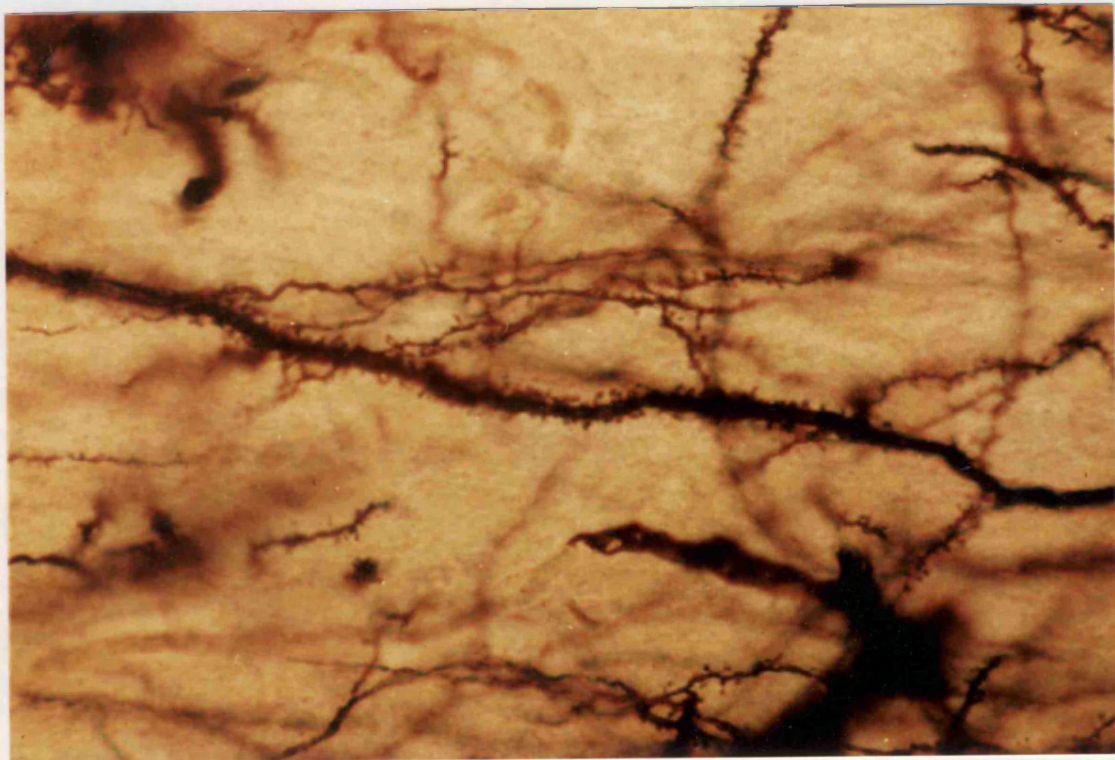


Figura 45: Reparición de las espinas sinápticas en el foco epiléptico tras la irradiación (500 x).

6. DISCUSSION.

6.1. MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA FOCAL POR OXIDO DE COBALTO.

Múltiples son los autores que han observado que el cobalto es un agente epileptógeno altamente efectivo en el animal experimental (CHUSID y KOPELOFF, 1962; DAWSON, 1966; GRIMM y cols., 1970; MALZONE y cols., 1972). Su actividad es extremadamente rápida, así como de gran potencia, tal y como ha sido observado por otros investigadores (DOW y cols., 1962; y MAYERSDORF y cols., 1971). En el gato se ha visto que es capaz de provocar la aparición de un foco secundario independiente en tan corto intervalo de tiempo como 72 minutos (MAYERSDORF y cols., 1971).

Cuando es colocado en el córtex sensorimotor el patrón epiléptico consiste en manifestaciones clínicas y bioeléctricas, observándose crisis jacksonianas del hemicuerpo contralateral acompañando las actividades eléctricas de tipo paroxístico. Estas consistieron en ondas lentas, ondas agudas y espigas (DOW y cols., 1962; HENJYOJI y DOW, 1965; HOCHERMAN y REICHENTHAL, 1983).

Las crisis epilépticas tardaron de 3 a 12 días en hacer su aparición, con un pico de máxima frecuencia a los cinco días de la implantación. La duración de cada fenómeno ictal fue de 10 a 30 segundos, tal y como fue comunicado por HENJYOJI y DOW (1965) en el gato. La evolución de las mismas fue a la desaparición espontánea en un plazo de 10 a 15 días máximo, persistiendo no obstante hasta el momento del sacrificio del animal las alteraciones bioeléctricas que las habían acompañado.

La fotoestimulación ejerció una poderosa influencia activadora sobre las manifestaciones tanto clínicas como bioeléctricas tal y como ha sido comunicado por otros autores (HENJYOJI y DOW, 1965). De hecho fue posible el obtener grafoelementos

específicos de comicialidad mediante la estimulación sensorial prolongada (DOW y cols., 1962).

Para DOW y cols. (1962) el mecanismo de acción del cobalto se debería a una interferencia con los procesos enzimáticos de la neurona.

Su acción en el córtex cerebral parece ser doble. Por un lado existe una destrucción extensa de tejido con el resultado de un área de necrosis. Por otro se produce una interferencia con el mantenimiento de la función neuronal normal. La actividad epiléptica probablemente se origina de neuronas en la periferia de la lesión, las cuales están lesionadas pero todavía funcionan (HENJYOJI y DOW, 1965).

Aunque la intoxicación sistémica por este metal puede desencadenar síntomas, tales como tinitus, hiperventilación y sordera nerviosa, las convulsiones son raras con dosis subletales. Sin embargo se han visto crisis al inyectarlo vía intravenosa en conejos (DRILL, 1958). Las alteraciones histológicas y bioquímicas son similares a las vistas en la encefalopatía por plomo (DRILL, 1958). Para DANIEL y cols. (1963) su acción primaria envuelve la respiración celular, de tal modo que las alteraciones morfológicas y bioquímicas se producen como resultado de una adaptación relacionada con la inhibición prolongada del metabolismo oxidativo. En cambio CESA-BIANCHI y cols. (1967) opinan que debe poseer una acción selectiva sobre las interneuronas inhibitorias, de tal forma que liberaría al resto de los impulsos inhibitorios.

Los efectos mecánicos debidos a su presencia y la cicatrización secundaria que desencadena son poco importantes en cuanto a la epileptogénesis se refiere (DOW y cols., 1962). La acción epileptógena tampoco se debe a su acción irritante, puesto que el talco en polvo no es capaz de provocar actividad comicial tal y como ha sido confirmado por otros investigadores (GRIMM y cols., 1970).

Su epileptogenicidad no está relacionada con su baja solubilidad, pues en forma de bastón es tan efectivo como en polvo (PAYAN, 1967). Por otro lado el nitrato de cobalto, que es un compuesto altamente soluble, no desencadena ningún tipo de actividad comicial. La ruptura de la barrera hematoencefálica puede ser fácilmente descartada pues otros muchos implantes metálicos del mismo tamaño, forma y localización no fueron capaces de disminuir los umbrales fármaco-convulsivos. Los efectos necrotizante, de gliosis y de fibrosis también pueden eliminarse, pues hay otros metales y compuestos químicos que provocan una respuesta similar sin desencadenar ningún tipo de actividad epiléptica (PAYAN, 1966).

Se observó un aumento de la vascularización con un denso precipitado cálcico a nivel de las lesiones. La calcificación es probablemente un efecto secundario del proceso inflamatorio o de los cambios químicos desencadenados en los tejidos que rodean a la zona donde fue implantado. La intensidad de la calcificación y la incidencia de convulsiones no están relacionadas, sugiriendo que su efecto epileptógeno no guarda relación con la reacción inflamatoria que provoca (PAYAN y CONARD, 1973)

Aunque es capaz de desencadenar una encefalitis moderada, este efecto no guarda relación con la epileptogénesis, siendo dos condiciones totalmente independientes. También se se ha descartado un mecanismo alérgico para su acción epileptógena (PAYAN y CONARD, 1973).

Su rapidez de acción apoya la suposición de que es un agente epileptógeno específico que parece actuar directamente y no vía gliosis (HOOVER y cols., 1977).

Los estudios histológicos han mostrado que aplicado en el córtex cerebral provoca un patrón de necrosis coagulativa, sin reacción aparente alrededor del foco. Una infiltración por células pequeñas y un aumento de la vascularización son evidentes solo tras 11 días. Al final de la segunda semana tras la aplicación del mismo, el

córtex exhibe una reacción inflamatoria intensa alrededor de la lesión. Las espigas aisladas aparecen cuando la reacción inflamatoria está prácticamente ausente. Parece, bajo estas condiciones experimentales, que la actividad epiléptica no puede ser relacionada, al menos en principio, con la formación de cicatriz y gliosis reactiva. Esta depende probablemente de su influencia química sobre las neuronas del mismo (DOW y cols., 1962).

Una lesión de dos días de evolución parece afectar a las tres o cuatro primeras capas del córtex cerebral, mientras que en el sexto día ya ha alcanzado la quinta. Tras el undécimo día la sustancia blanca puede verse afectada. No existió correlación entre la extensión de las lesiones y el grado de las manifestaciones clínicas y bioeléctricas.

En estudios con microscopio electrónico el citoplasma de las neuronas muestra una apariencia electrolucida, a causa de una distribución diseminada de las organelas. Las células nerviosas se encuentran envueltas por astrocitos gemistocíticos, viéndose consecuentemente, desprovistas de los neuropilos usuales que las habrían rodeado normalmente. Resultados similares han sido publicados por FISCHER (1969) en la rata y por BALEYDIER y QUOEX (1975) en el gato. BOGOLEPOV y PUSHKIN (1975) observaron la misma imagen cromatolítica en las neuronas del foco epiléptico secundario desencadenado por la implantación de cobalto en el córtex cerebral de la rata y que esas neuronas también se encontraban envueltas por los astrocitos activados.

La edematización del espacio extracelular no es específica del cobalto, sino que también se observa con otros agentes epileptógenos, como el desencadenado por la alumina y el frío (NAKAMURA, 1981). BALEYDIER y QUOEX creen que lo importante es la creación de un edema crónico que eliminaría la capacidad de tampón de los astrocitos frente a los aumentos del potasio en el espacio extracelular. Para ellos la dilatación del mismo era debida a un edema crónico de la sustancia gris, sugiriendo que la actividad epiléptica parecía ocurrir cuando el edema crónico de la misma estaba bien establecido y que parecía posible asociar este edema a una modificación del entorno iónico

de la neurona. No obstante NAKAMURA y cols. (1981), opinan que la modificación del entorno iónico neuronal se debe de atribuir más a la proliferación astrocítica que al edema. En el presente estudio, el aumento de los espacios extracelulares, resultado de la exudación, estuvo presente pero fue menos distintivo debido al curso del tiempo tras la aplicación del agente epileptógeno y a la proliferación astrocítica.

6.2. INTERPRETACION DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS OBSERVADAS EN EL FOCO EPILEPTICO.

Múltiples han sido las características morfológicas que se han pretendido relacionar con la actividad epiléptica, permaneciendo todavía sin respuesta la cuestión de cuales son los cambios estructurales básicos responsables de la misma y cuales su resultado. Queda sin aclarar si la proliferación glial, la despoblación neuronal, o las anomalías en la arborización dendrítica y en las dendritas en sí, son simplemente accidentales, sin relación con la actividad epileptógena o son el principio patogenético básico.

Los primeros análisis de tejido epiléptico fueron efectuados hace un siglo. Tanto SOMMER (1880) como PLEGER (1880) realizaron tinciones de Nissl en piezas de tejido cerebral obtenidas de pacientes epilépticos, observando la existencia de una despoblación neuronal en el hipocampo. PLEGER (1880) demostró además un endurecimiento o esclerosis del mismo y pensó que se debía a un compromiso circulatorio que ocurría durante la crisis. La correlación de la esclerosis del asta de Ammon con la oclusión del sistema circulatorio fue una relación importante, descrita por SPIELMEYER (1930) como la teoría vasomotora de la epilepsia. Una crítica de la misma fue que no

De mucho mayor interés son los hallazgos de BROWN (1973) en tejido epiléptico humano procedente del lóbulo temporal, el cual observa una gliosis intensa y una pérdida de las sinapsis axosomáticas simétricas, habiéndose observado que tal pérdida se acompaña de una disminución de impulsos inhibidores (RIBAK, 1979). Esto estaría en concordancia con la hipótesis de WESTRUM y cols. (1964) de que la deaferentización provocaría la epileptización de las neuronas si esta fuese por pérdida selectiva de las sinapsis inhibitoras.

6.3. INTERPRETACION DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN EL FOCO EPILEPTICO IRRADIADO.

Existen ciertos hechos clínicos y experimentales que demuestran que algunos agentes físicos son capaces de modificar la actividad del foco epiléptico. En este sentido, MANLAPAZ y cols. (1964) describieron la curación del mismo tras irradiación con ultrasonidos. GAFFEY y cols. (1981) consiguieron detener la difusión de las descargas epilépticas por medio del pico Bragg de la irradiación con protones. KJELLBERG y cols. (1983), entre otros, observaron la remisión de las crisis epilépticas tras radiocirugía de malformaciones arteriovenosas, antes de que presentase ningún cambio morfológico ni hemodinámico en las mismas. ROSSI (1985) publicó el efecto de la irradiación intersticial sobre las crisis epilépticas provocadas por tumores cerebrales de bajo grado de malignidad.

Sin embargo, los planteamientos son completamente diferentes. Así, MANLAPAZ y cols. (1964) efectúan en realidad una topectomía con ultrasonidos, de tal forma que destruyen el foco epiléptico al conseguir una despoblación neuronal completa

del mismo. GAFFEY y cols. (1981) en cambio destruyen todas las neuronas de una capa del córtex con dosis de radiación de 6 a 8 krads en el pico Bragg, con lo cual consiguen detener la difusión de las descargas epilépticas al tejido normal circundante, pero el foco en sí permanece intacto. Para ello se apoyan en la hipótesis de REICHENTHAL y HOCHERMAN (1977) de que cualquier zona dada del córtex cerebral puede actuar como un foco epiléptico simple con tal de que sus conexiones horizontales estén intactas. En cambio el propósito de este trabajo ha sido el de intentar demostrar la posibilidad de curación del foco epiléptico, no destruyendo sus neuronas, sino estimulando la reaferentización de las mismas con radiaciones ionizantes a dosis bajas, partiendo para ello de la hipótesis de que el foco epiléptico se debe a la deaferentización de las neuronas del mismo.

En vista de los hallazgos morfológicos, muchos son los posibles mecanismos responsables del desarrollo de la epileptogénesis, así como de la reversibilidad más o menos relativa de los mismos frente al efecto de las radiaciones ionizantes, y responsables del fenómeno clínico observado en humanos de la curación del foco epiléptico irradiado (BARCIA SALORIO y cols., 1985), confirmado en nuestro estudio experimental.

Uno de los primeros factores a considerar en el foco epiléptico es la proliferación glial. Varios han sido los autores que han señalado que los astrocitos en proliferación dan lugar a un forro astroglial alrededor de las neuronas privándolas de sus sinapsis, particularmente de las axo-somáticas simétricas que poseen carácter inhibitor (FISCHER, 1969; VAQUERO y cols., 1986). Esto daría lugar a la epileptización de las neuronas, tal y como fue postulado por WESTRUM y cols. (1964) y por BROWN (1973). En este sentido las radiaciones ionizantes podrían actuar frenando la proliferación glial, permitiendo con ello el crecimiento de las dendritas y la reaferentización de las neuronas. Esto resulta lógico si consideramos que una dosis de 10 Gy resulta insuficiente para desencadenar la muerte de las neuronas, provocando en cambio lesiones de

importancia a nivel de la glía. Sin embargo tampoco puede descartarse el que la neurona epiléptica, particularmente la metabólicamente lesionada por el cobalto, sea mucho más sensible a la irradiación, de tal modo que sea destruida a dosis muy bajas que no son capaces de desencadenar lesión alguna en las neuronas normales.

Sin embargo se han observado otras anomalías morfológicas a nivel de las neuronas tras la irradiación, particularmente a nivel de las dendritas, que hacen pensar que puedan existir otros mecanismos que expliquen la curación del foco epiléptico tras la misma.

Puesto que hemos postulado, de acuerdo con otros autores (WARD, 1965; WESTRUM y cols., 1964; FISCHER, 1969), que la deaferentización es la base de la epileptización de las neuronas del foco, resulta lógico el pensar que la curación se produzca por el mecanismo inverso. En este sentido resulta llamativo que, en nuestros animales irradiados, el foco epiléptico curado muestra un incremento en el número y la longitud de las dendritas, botones de crecimiento de fibras nerviosas así como un aumento evidente del número de espinas sinápticas. Existe también una disminución de la proliferación glial.

El fenómeno de la posible regeneración de las dendritas tras ser lesionadas por las radiaciones ionizantes no es nuevo. Ya MALLIS y cols. (1962) observan que tras provocar una lesión laminar con protones en el pico Bragg en el córtex cerebral, hasta el punto de destruir todos los elementos integrantes de la capa cuarta, se produce más pronto o más tarde, gran número de fibras nerviosas. El tiempo que tardan en aparecer tales fibras depende de la magnitud de la dosis de radiación administrada. Muchas de ellas deben de ser brotes procedentes de las neuronas de las áreas vecinas que invaden la zona lesional. El crecimiento de las mismas es abundante y el resultado final es una reconstrucción notable del patrón fibrilar de la zona cortical afectada, aunque la zona de la lesión laminar normalmente muestra un patrón de distribución anómalo de las fibras

neoformadas. Parece pues probable que la neurona pueda regenerar su dendrita apical tras haber sido ésta lesionada o incluso destruida por la irradiación (MALLIS y cols., 1962). Es posible que el crecimiento masivo de fibras nerviosas en el interior de y a través de la zona lesionada pueda representar un fenómeno de regeneración. La evidencia disponible sugiere que este fenómeno se debe a un crecimiento contínuo y normal de las neuronas del SNC (MALLIS y cols., 1962). Nosotros también hemos constatado la proliferación anárquica de las dendritas de las zonas irradiadas, no solo en los animales epilépticos sino también en los del grupo de control irradiación.

La proliferación dendrítica que aparece en el foco tras la irradiación sigue un patrón anárquico, haciendo pensar que quizás muchas de estas dendritas neoformadas se destruirán, quedando con el tiempo tan solo aquellas que se estabilicen, tal y como defienden algunos autores como mecanismo de interconexión neuronal (CHANGEUX y DANCHIN, 1976). En este sentido la formación de varicosidades dendríticas es importante tanto para el crecimiento de las dendritas como para la retracción de las ramificaciones sobrantes. Las dendritas inmaduras poseen filopodios o brotes filiformes que normalmente nacen de las varicosidades. Estos son mucho más largos que las espinas sinápticas y exhiben conos de crecimiento terminal, los cuales sugieren que se trata de ramificaciones en crecimiento (McALLISTER y cols., 1985). Por contra, la formación de vacuolas y la cavitación de varicosidades pueden proporcionar un mecanismo para la fragmentación de ciertas ramificaciones dendríticas, que de esta forma son eventualmente eliminadas de la neurona en desarrollo (CHANGEUX y DANCHIN, 1976). De todo esto se deduce que la presencia de filopodios en el foco epiléptico irradiado podría representar un fenómeno de regeneración neuronal a nivel del árbol dendrítico. De hecho el crecimiento de las dendritas en el periodo adulto ha sido demostrado en humanos neurológicamente normales de 60 e incluso 90 años de edad (BUELL y COLLEMAN, 1979), así como en animales sometidos a ambientes "enriquecidos" (CONNOR y cols., 1982; GREENOUGH y VOLKMAR, 1973; GREER

y cols., 1982). Estos resultados apoyan la posibilidad de reparación, quizás emparentado con los mecanismos de plasticidad neuronal. Estos permiten, mediante un "crecimiento" y destrucción continuos del árbol dendrítico, que la neurona se adapte mejor a las necesidades funcionales que pesan sobre la misma, y por otro lado son de gran importancia en la "compensación" del daño neurológico que se consigue con medidas terapéuticas tales como la rehabilitación.

7. CONCLUSIONES.

1) El óxido de cobalto es capaz de desencadenar un cuadro de epilepsia crónica focal cuando es aplicado epiduralmente a dosis de 30 mgrs. a nivel del sulcus cruciatus del gato.

2) La retirada de este agente epileptógeno no afecta la evolución ni la cronicidad del proceso pasados los 12-21 días de su aplicación.

3) El cuadro de epilepsia desencadenado es crónico, sin tendencia a la curación espontánea, sino antes bien al empeoramiento progresivo.

4) Las alteraciones bioeléctricas desencadenadas consistieron en ondas lentas, ondas agudas y espigas, viéndose frecuentemente acompañadas por movimientos clónicos de la musculatura del hemicuerpo contralateral.

5) La fotoestimulación estimuló la aparición de manifestaciones bioeléctricas y clínicas de tipo comicial.

6) La actividad epiléptica hizo su aparición en un plazo de 2 a 9 días tras la intervención, y en muchos casos antes de las primeras 24 horas.

7) El polvo de cloramfenicol colocado a nivel epidural no posee actividad epileptógena.

8) El óxido de cobalto desencadena la epileptización de las neuronas por deaferentización de las mismas, al lesionar de forma selectiva las dendritas y las espinas sinápticas.

9) La irradiación del córtex cerebral normal con 10 Gy provoca un descenso temporal de su actividad bioeléctrica, sin que hagan su aparición signos de comicialidad.

10) La radiación focal con 10 Gy es capaz de provocar la curación clínica y bioeléctrica del foco epiléptico experimental por óxido de cobalto.

11) Tras la irradiación las alteraciones morfológicas inducidas por el cobalto son reversibles, al menos parcialmente.

12) Posiblemente se ha producido en el foco epiléptico irradiado una regeneración neuronal con reaferentización.

13) Las radiaciones ionizantes inducen esta reaferentización bien directamente o bien a través de una acción sobre la proliferación glial.

14) Es la plasticidad neuronal la que hace factible la curación del foco.

8. BIBLIOGRAFIA

ADRIAN, E.D. (1934)

Berger rhythm: Potential changes from occipital lobes in man.

Brain; 57: 355-385.

AFRA, D.; MUELLER, W. y WILCKE, O. (1961)

Die Frühwirkung ionisierender Strahlen ⁶⁰Co, auf das menschliche Gehirn.

Strahlentherapie; 116: 231-239.

AIRD, R.B.; SAMS, C.F. y ADAMS, G. (1965)

Correlation of cation activity with electrophysiologic response of the central nervous system to low level radiation.

Excerpta Medica International Congress Series, 99: 132-143.

AJMONE-MARSAN, C. y MAROSSERO, F. (1950).

Electrocortigraphic and electrochordographic study of the convulsions induced by cardiazol.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 2: 133-142.

AJMONE-MARSAN, C. (1969)

Acute effects of topical epileptogenic agents.

En: Basic mechanisms of the epilepsies. Editores H.H. Jasper; A.A. Ward, Jr. y A Pope. Little, Brown y Co., Boston. Págs.: 299-319.

AJMONE-MARSAN, C. (1972)

Focal electrical stimulation.

En: Experimental models of epilepsy. Editores: Purpura, D.P.; Penry, D.; Tower, D.; Woodbury, D.M. y Walter, R. Raven Press, Publishers. New York. Págs.: 147-172.

ALAJOURANINE, T.; LHERMITTE, F.; CAMBIER, J. y GAUTIER, J.C. (1961)

Les lésions postradiotherapiques tardives du systeme nerveux central.

Rev. Neurol.; 105: 9-21.

ALL-JILEK, L.M. (1965)

Epilepsy in the Wapagoro tribe in Tanganyika.

Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica; 41: 57-86.

ALTSCHUL (1935)

Citado por Von Wieser (1939) en: Die Roentgentherapie der traumatischen Epilepsie.

M Schr. Psychiat. Neurol.; 101: 171-180.

ALVORD, E.C., Jr. y BRACE, K.C. (1957)

X-ray induced pyknosis of cerebellar granule cells in guinea pigs and its suppression by barbiturate anesthesia.

J. Neuroph. Exp. Neurol.; 16: 3-7.

AMICO, G. y CANGER, R. (1967)

Radionecrosi cerebrale tardiva ad evoluzione ipertensive endocranica.

G. Psychiat. Neuropat.; 95: 533-547.

**ANDERSON, B.; LARSSON, B.; LEKSELL, L.; MAIR, W.; RESED, B.;
SOURANDER, P. y WENNERSTRAND, J. (1970).**

Histopathology of late local radiolesion in the goat brain.

Acta Radiologica Therapy Physics Biology, 9: 385-394.

ANDERSON, L.S.; BLACK, R.G.; ABRAHAM, J. y WARD, A.A. (1971)

Neuronal hyperactivity in experimental trigeminal deafferentation.

J. Neurosurg.; 35: 444-452.

ARLASHCHENKO, N.I. (1955)

Preliminary summaries of papers presented at Young Scientists Conference
on Medical Radiology, Leningrado. Pág.: 35-41.

ARNOLD, A. y BAILEY, P. (1954)

Alterations in the glial cells following irradiation of the brain in primates.

Arch. Path.; 57: 383-391.

ASSCHER, A.W. y ANSON, S.G. (1962)

Arterial hypertension and irradiation damage to the nervous system.

Lancet; 2: 1343-1351.

ATKINSON, J.R. y WARD, A.A.Jr. (1964)

Intracellular studies of cortical neurons in chronic epileptogenic foci in monkey.

Exp. Neurol.; 10: 285-295.

AYALA, G.F.; LIN, S. y VASCONETTO, C. (1970)

Penicillin as epileptogenic agent: its effect on an isolated neuron.

Science; 167: 1257-1260.

BABB, T.L.; MITCHELL, A.G. y CRANDALL, P.H. (1974)

Fastigiobulbar and dentatothalamic influences on hippocampal cobalt epilepsy in the cat.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 36: 141-154.

BAGG, H.J. (1921)

The effect of radium emanation on the adult mammalian brain. An experimental study upon animals with special reference to the therapeutic dose in the treatment of brain tumor.

Am. J. Roentgenol.; 8: 536-547.

BAGLIONI, S. (1900)

Physiologische differenzierung verschiedener mechanismen des rückenmarkes.

Arch. F. An. Physiol. Supplement. Band; 1: 193-242.

BAILEY, H. y BAGG, H.J. (1921)

Effects of irradiation on fetal development.

Amer. J. Roentgenol.; 8: 536-547.

BAILEY, P. y BRUNSCHWIG, A. (1938)

Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung der Hirngliome.

Z. Ges. Neurol. Psychiat.; 161: 138-148.

BAILEY, O.T.; WOODWARD, J.S. y PUTNAM, T.J. (1964)

Tissue reactions of the human frontal white matter to gamma ^{60}Co radiation.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Little, Brown and Co., Boston. Pág.: 3-12.

BALEYDIER, C. (1972)

Etude ultrastructurale des modifications du cortex cérébral au voisinage d'un foyer épileptogène à la crème d'alumine.

Acta Neuropath. (Berl.); 20: 11-21.

BALEYDIER, C. y QUOEX, C. (1975)

Epileptic activity and anatomical characteristics of different lesions in cat cortex. Ultrastructural study.

Acta Neuropath. (Berl.); 33: 143-152.

BALLESTER, B.; HERNANDEZ, G.; CIUDAD, J.; DALMASES, F. y BARCIA SALORIO J.L. (1981).

Obtención y dosimetría de haces estrechos de radiación gamma de ^{60}Co para su aplicación en radiocirugía.

Radiología; 23: 251-260.

BARCIA SALORIO, J.L.; BROSETA, J.; HERNANDEZ, G.; ROLDAN, P.; y BORDES, V. (1982)

A new approach for direct CT localization in Stereotaxis.

Appl. Neurophysiol.; 45: 383-386.

BARCIA SALORIO, J.L.; ROLDAN, P.; RAMOS, S.; LOPEZ GOMEZ, L. y BROSETA, J. (1984)

Chronic burr-hole ECoG and SEEG in the assessment of surgical treatment for epilepsy.

Acta Neurochir. 33: 79-83.

BARCIA SALORIO, J.L.; ROLDAN, P.; HERNANDEZ, G. y LOPEZ

GOMEZ, L. (1985)

Radiosurgical Treatment of Epilepsy.

Appl. Neurophysiol.; 48: 400-403.

BARRAQUER BORDAS (1974)

Epilepsia.

En: Medicina Interna. Editores: P. Farreras Valenti y Ciril Rozman. Editorial

Marín, S.A. Barcelona. Págs.: 95-100.

BARRAQUER FERRE, L.; GISBERT, I. y CASTAÑER, E. (1940)

Epilepsia. En: Tratado de Enfermedades Nerviosas.

Salvat Editores S.A. Págs. 969-999.

BARRE, M y METZGER, O. (1945)

Citado por Baudouin, M.M.; Stuhl, L. y Perrard, A.C. (1951) en: Un cas d'Epilepsie focale traité par la radiotherapie.

Rev. Neurol.; 84: 60-63.

BARTH, D.S.; ENGLE, W. y BEATTY, J. (1984)

Neuromagnetic evidence of spatially distributed sources underlying epileptiform spikes in the human brain.

Science, 223: 293-296.

BASIC STATISTICS ON THE EPILEPSIES (1975)

Philadelphia: Davis.

BATINI, C.; CRITICOS, A.; FRESSY, J. y GASTANI, H. (1962)

A propos du sommeil nocturne chez des sujets presentant une epilepsie a expression EEG bisynchrone.

Rev. Neurol. (Paris); 106: 221-224.

BAUDOIN, M.M.; STUHL, L.y PERRARD, A.C. (1951)

Un cas d'Epilepsie focale traité par la radiotherapie.

Rev. Neurol.; 84: 60-63.

BEADLE, M. (1977)

The cat.

New York: Simon and Schuster.

BECK, P. (1906)

Die Ektase. ein Beitrag zur Psychologie und Völkerkunde.

Bad Sachsa im Harz: Haacke, 1906.

BEHREND, C.M. y OSTERTAG, B. (1949)

Die Entwicklung der diagnostischen Hirnpunktion.

Deutsch Med. Wschr.; 74: 1106-1120.

BELLO, E. (1925)

La cirugía del cráneo entre los antiguos pobladores del Perú.

Rev. Med. Latino-Amer.; 10: 1-7.

BENNETT, E.L.; DIAMOND, M.C.; KRECH, D. y ROSENZWEIG, M.G.

(1964)

Chemical and anatomical plasticity of brain.

Science (N.Y.); 146: 610-619.

BERENGARIUS A CARPI (1518)

Tractatus de fractura calve sive cranei a Carpo editus. Bologna, 1518.

BERG, N.O y LINDGREN, M. (1958)

Time dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits.

Acta Radiol. (Suppl.); 167: 1-17.

BERGER, H. (1929)

Über das Elektroencephalogram des Menschen.

Arch. Psychiat.; 34: 527-533.

BERGMANN, F.; COSTIN, A.; CHAIMOVITZ, M. y ZERACHIA, A.

(1970)

Seizure activity evoked by implantation of ouabain and related drugs into cortical and subcortical regions of the rabbit brain.

Neuropharmacology; 9: 441-449.

BERNARD, Claude (1865)

Introduction a l'etude de la Medicine experimentale.

En: Introducción al estudio de la Medicina experimental. Ed.: J. Martínez

Alinari. Editorial "El Ateneo", 1959.

BERNASCONI, V.; GIOVANELLI, M.; PERRIA, C. y WILDI, E. (1967)

La radionecrosi cerebrale tardiva ad evoluzione pseudotumorale.

Minerva Neurochir. 11: 28-41.

BERNSTEIN, J.J.; WELLS, M.S. y BERNSTEIN, M.E. (1975)

Dendrites and neuroglia following hemisection of rat spinal cord: effects of puromycin.

Adv. Neurol.; 12: 439-451.

BICHAT, X. (1825)

Anatomie pathologique. Dernier cours de X. Bichat d'après un manuscrit autographe de P.A. Bécларd, ave une notice sur la vie et les travaux de Bichat par F.G. Boisseau. París.

BICKFORD, C.; PETERSEN, C.y DODGE, W. JR. (1953)

Observations on depth stimulation of the human brain through implanted electrographyc leads.

Proceedings of the Meetings at the Mayo Clinic; 28:181-187.

BIGNAMI, A. y PALLADINI, G. (1966)

Experimentally produced cerebral status spongiosus and continous pseudorhythmic electroencephalographic discharges with a membrane-ATP-ase inhibitor in the rat.

Nature; 209: 413-414.

BILLINGS, J.S. (1861)

The surgical treatment of epilepsy.

Cincinnati Lancet and Observer, 4: 334-341.

BINHAMMER, R.T. y CROCKER, J.R. (1963)

Effect of X-irradiation on the pituitary-adrenal axis of the rat.

Radiat. Res.; 18: 429-440.

BLACK, R.G.; ABRAHAM, J. y WARD, A.A., Jr. (1967)

The preparation of tungstic acid gel and its use in the production of experimental epilepsy.

Epilepsia; 8: 58-63.

BLUM, B. y LIBAN, E. (1960)

Experimental baso-epilepsy in the cat. Discrete epileptogenic lesions produced in the hippocampus or amygdaloid by tungstic acid.

Neurology, 10: 546-554.

BOELLAARD, J.W. y JACOBY, W. (1962)

Röntgenspätschäden des Gehirns.

Acta Neurochir; 10: 533-541.

BOERHAAVE, H (1762)

Praelectiones academicae de morbis nervorum quas ex auditorum manuscriptis collectas edi curavit Jacobus van Eems.

Francofurti and Lipsiae: Sumptibus Societatis; Vol 2, págs: 285-702.

BOGDANOFF, B.M.; STAFFORF, C.R.; GREEN, L. y GONZALEZ, C.F. (1975).

Computerized transaxial tomography in the evaluation of patients with focal epilepsy.

Neurology (Minneapolis); 25: 1013-1017.

BOGOLEPOV, N.N. y PUSHKIN, A.S. (1975)

Submicroscopic changes of cortex nerve cells in chronic mirror epileptic focus
in rat.

Brain Research; 94: 173-184.

BONDUELLE, M.; BOUYGUES, P.; SALLOU, C. y CHEMALY, R.

(1962)

Bilan de l'expérimentation clinique de l'anti-épileptique G32883.

Proc. III CINP (Munich 1962), Elsevier (Amsterdam), pág.: 312-317.

BONTE, F.J.; STOKELY, E.M. y DEVOUS, M.D. (1983)

Single photon tomographic study of regional cerebral blood flow in epilepsy.

Arch. Neurol; 40: 267-270.

BOUDREAU, J.C. y TSUCHITANI (1973)

Sensory neurophysiology with special reference to the cat.

New York; Van Norstrand Reinhold.

BREGMAN, B. (1985)

Chronic cobalt-induced epilepsy: noradrenaline ionophoresis and
adrenoceptor binding studies in the rat cerebral cortex.

J. Neural. Transm.; 63(2): 109-118.

BRETT, E.M. y HOARE, R.D. (1969)

An assessment of the value and limitations of air encephalography in children
with mental retardation and epilepsy.

Brain; 92: 731-742.

BREWIS, M.; POSKANZER, D.C.; ROLLAND, C. y MILLER, H. (1966)

Neurological disease in an english city.

Acta Neurol. Scand. Suppl.; 24: 42-89.

BROCA, P. (1874)

Sur les trepanations prehistoriques.

Bull. Soc. Anthropol. (París); 9: 542-548.

BRONSON, R.T. (1979)

Brain weight-body weight scaling in breeds of dogs and cats.

Brain Behav. Evol.; 16: 227-236.

BROWN, W.J. (1973)

Structural substrates of seizure foci in the human temporal lobe.

En: Epilepsy: Its phenomenon in man. Editor: M. Braizier. Academic Press,

New York. Págs.: 339-374.

BROWN-SEQUARD, E. (1869)

Nouvelles recherches sur l'épilepsie a certaines lésions de la moelle épinière.

Arch. Physiol. Norm. Path.; 2: 422-496.

BROWN-SEQUARD, E. (1871-1872)

Quelques faits nouveaux relatifs a l'épilepsie qu'on observe a la suite de diverses lésions du système nerveux, chez les cobayes.

Arch. Physiol. Norm. et Path.; 4: 116-120.

BROWNSON, R.H. (1961)

Changes induced in the rat central nervous system following cumulative exposure to X-irradiation.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 20: 206-212.

BROWNSON, R.H.; SUTER, D.B. y DILLER, D.A. (1963)

Acute brain damage induced by low dosage X-irradiation.

Neurology; 13: 181-189.

BROWNSON, R.H.; SUTER, D.B.; OLIVER, J.L.; INGERSOLL, E.H. y

BURT, D.H. (1964)

Histochemical and histological changes induced in rat brain by X-irradiation.

En: Response of the nervous system to ionizing radiation. Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Little, Brown andCo., Boston. Pág.: 307-315.

BUELL, S.J. y COLEMAN, P.D. (1979)

Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia.

Science; 206: 854-856.

BUSTAD, L.K.; HEGREGBERG, G.A. y PADGETT, G.A. (1977)

Animal models.

En: The future of animals, cells, models and systems in research, development,

education and testing. Washington, D.C.: Natl. Acad. Sci.; pág.: 130-151.

BUTLER, A.B.; WILLMORE, L.J.; FULLER, P.M. y BASS, N.H. (1976)

Focal alteration of dendrites and astrocytes in rat cerebral cortex during initiation of cobalt induced epileptiform activity.

Experimental Neurology; 51: 216-228.

CALVIN, W.H. (1972)

Synaptic potential summation and repetitive firing mechanisms. Input-output theory for the recruitment of neurons into epileptic bursting patterns.

Brain Res.; 39: 71-94.

CALVIN, W.H.; OJEMANN y WARD, A.A., Jr. (1973)

Human cortical neurons in epileptogenic foci comparison of interictal firing patterns to those of "epileptic" neurons in animals.

Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.; 34: 337-351.

CARDAUNS, J. y WILCKE, O. (1964)

Die Wirkung ionisierender Strahlen (^{60}Co) auf das Hirn während und nach künstlich erzeugter intrakranieller Drucksteigerung.

Acta Neurochir.; 11: 676-681.

CATON, R. (1875)

The electric currents of the brain.

British Medical Journal; 28 August 1875: 278-283.

CAVENESS, W.F.; CARSTEN, A.L.; ROIZIN, L. y SCHADE, J.P. (1968)

Pathogenesis of X-irradiation effects in the monkey cerebral cortex.

Brain Res.; 7: 1-17.

CELESIA, G.G. y CHEN, R. (1974).

Effects of ketamine on EEG activity in cats and monkeys.

Electroenceph and Clinic. Neurophysiol.; 37: 345-353.

CEREGHINO, J.J. y DOW, R.S. (1970)

Effect of cobalt applied to the cerebellum on cobalt experimental epilepsy in the cat.

Epilepsia; 11: 413-421.

CERVOS-NAVARRO, J. (1964)

Elektronenmikroskopische an den Capillaren des Kaninchengehirns nach der Einwirkung ionisierender Strahlen.

Arch. Psychiat. Nervenkr.; 205: 204-215.

CESA-BIANCHI, M.G.; MANCIA, M. y MUTANI, R. (1967)

Experimental epilepsy induced by cobalt powder in lower brainstem and thalamic structures.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 22: 525-536.

CHANGEUX, J.P. y DANCHIN, A. (1976)

Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks.

Nature; 264: 705-712.

CHARCOT, J.M. (1886)

Leçons sur les maladies du système nerveux.

Editor: Bourneville. Paris, 1886.

CHERKASOV, V.F. (1960)

A review of works on the influence of ionizing radiation on the nervous system.

Med. Radiol.; 5(2): 93.

CHOW, K.L. y OBRIST, W.D. (1954)

EEG and behavioral changes on application of Al(OH)₃ cream on preoccipital cortex of monkeys.

Archives of Neurology and Psychiatry; 72: 80-87.

CHRISTENSEN, H.D. y HALEY, T.J. (1968)

Distribution of substance P in the nervous system and small intestine of the rat after X-irradiation.

Radiat. Res.; 33: 588-592.

CHULIAC, Guy (1363)

Inventario o colectorio en cirugía compuesto por Guido Cauliaco.

Editor: Jorge Coci. Zaragoza, 1533.

CHUSID, J.G. y KOPELOFF, J.M. (1962)

Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys.

J. Apl. Physiol.; 17: 697-700.

CHUSID, J.G. y KOPELOFF, L.M. (1967)

Epileptogenic effects of pure metal powder implants in motor cortex of monkeys.

Int. J. Neuropsychiat.; 3: 24-28.

CLEMENTE, C.D. y HOLST, E.A. (1954)

Pathological changes in neurons, neuroglia and blood-brain barrier induced by X-irradiation of heads of monkeys.

Arch. Neurol. Psychiat.; 71: 66-75.

CLEMENTE, C.D.; YAMAZAKI, J.N.; BENNETT, L.R. y McFALL, R.A. (1960)

Brain radiation in newborn rats and differential effects of increased age. II.

Microscopic observations.

Neurology; 10: 669-675.

CLEMENTE, D.D. y RICHARDSON, H.E. (1962)

Some observations on radiation effects on the blood-brain barrier and cerebral blood vessels.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York. Pág.; 411-428.

COLLIAS, J.C. y MANUELIDIS, E.E. (1957)

Histopatological changes produced by implanted electrodes in cat brains.
J. Neurosurg.; 14: 302-328.

COLLINS, R.L. (1972)

Audiogenic seizures.

En: Experimental models of epilepsies, Editores: Púrpora, D.P.; Penry, j.k.; Tower, D.; Woodbury, D.M. y Walter, R. Raven Press. New York. Págs.: 347-272.

COLONNIER, M. (1964)

Experimental degeneration in the cerebral cortex.
J. Anat.; 98: 47-53.

CONNOR, J.R.; BEBAN, S.E. y MELONE, J.H. (1982)

A quantitative dendritic study in the occipital cortex of the pyramidal dendritic topology of old adult rats from social or isolated environments.
Brain Res.; 251: 39-44.

COOPER, Astley (1836)

Some experiments and observations on tying the carotid and vertebral arteries, and the pneumogastric, phrenic, and sympathetic nerves.
Guy's Hospital Reports; 1: 457-475.

COOPER, R.; WINTER, A.L.; CROW, H.J. y WALTER, W.G. (1965)

Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 18: 217-228.

COOPER, I.S.; AMIN, I.; RIKLAN, M.; WALTZ, J.M. y POON, T.P.

(1976)

Chronic cerebellar stimulation in epilepsy.

Arch. Neurol. (Chicago); 33: 559-570.

CORCORAN, M.E.; CAIN, D.P. y WADA, J.A. (1984)

Amigdaloid kindling in *Papio cynocephalus* and subsequent recurrent spontaneous seizures.

Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica; 37: 213-216.

CORNELINS, Ch.E. (1969)

Animal models, a neglected medical resource.

The New England Journal of Medicine; 281: 934-944.

CORNOG, J.L. Jr.; GONATAS, N.K. y FREIRMAN, J.R. (1967)

Effects of intracerebral injection of ouabain on the fine structure of rat cerebral cortex.

American Journal of Pathology; 51: 573-590.

COURTOIS, A. (1972)

Motor phenomenology of cobalt experimental epileptic focus in the motor cortex of the cat during various stages of vigilance.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 32: 259-267.

COY, P.; BAKER, S. y DOLMAN, C.L. (1969)

Progressive myelopathy due to radiation.

Canad. Med. Ass. J.; 100: 1129-1140.

CRAWFORD, R.D. (1970)

Epileptiform seizures in domestic fowl.

Journal of Heredity; 61: 185-188.

CRIGHEL, E. y STOICA, E. (1961)

Cercetari asupra focarului mescalinic sigmoidian.

Studii se Cercetari de Neurologie; 6: 547- 556.

CROUCH, J.E. (1969)

Text-Atlas of cat anatomy.

Lea and Febiger, Philadelphia.

CRUNES, J.T.; LASTER, D.W.; BALL, M.R.; MOODY, D.M. y

WITCOFSKI, R.L. (1986)

MRI of Radiation Injury to the Brain.

A.J.R.: 147: 119-124.

DA COSTA-ROCHETTE, L.; SULKLAPER, I.; TOMEI, Ch. y NAQUET,

R. (1981)

Le retour du sommeil chez le chat pretraite par le p-chlorophenoxyacetate de Tabernanthine (SAD103).

Rev. EEG Neurophysiol.: 11: 147-154.

DANIEL, M.; DINGLE, J.T.; WEBB, M.y HEATH, J.C. (1963)

The biological action of cobalt and other metals. I. The effect of cobalt on the morphology and metabolism of rat fibroblasts in vitro.

Brit. J. Exp. Path.: 44: 163-176.

DANILEWSKY, B. (1981)

Zur Frage über die elektromotorischen Vorgänge im Gehirn als Ausdruck seines Tätigkeitzustandes.

Zbl. Physiol.: 5: 1-4.

DAVIDOFF, L.M.; DYKE, C.G.; ELSBERG, C.A. y TARLOV, I.M.

(1938)

The effect of radiation applied directly to the brain and spinal cord.

Experimental investigations on Macacus Rhesus monkeys.

Radiology: 31: 451-462.

DAWSON, G.D. y HOLMES, O. (1966)

Cobalt applied to the sensorimotor area of the cortex cerebri of the rat.

J. Physiol. (Lond.): 185: 455-471.

DE GROOT, M. (1975)

Probability and statistics.

Editorial: Addison Wesley.

DELASIAUVE (1854)

Traité de l'épilepsie. Paris.

DELGADO-ESCUETA, A.V. (1984)

The new wave of research in the epilepsies.

Ann. Neurol; 16 Suppl: S145-148.

DEMEL, R. (1926)

Tierversuche mit der Röntgenbestrahlung des Cerebrum.

Strahlentherapie; 22: 333-336.

DEMOOR, J. (1898)

Le mécanisme et la signification de l'état moniliforme des neurones.

Ann. Soc. R. Med. Nat. Brux.; 7: 205-250.

DEWAR, A.J.; DOW, R.C. y McQUEEN, J.K. (1972)

RNA and protein metabolism in cobalt induced epileptogenic lesions in the rat brain.

Epilepsia (Amsterdam); 13: 552-560.

DICHTER, M. y SPENCER, W.A. (1969)

Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I.

Characteristics and topographical features.

Journal of Neurophysiology; 32: 649-662.

DIETERICH, E. y GUTJAHR, P. (1979)

Elektroenzephalographische Befunde im Spätstatus nach ZNS-Bestrahlung wegen maligner Neoplasien im Kindesalter.

Strahlentherapie; 155:549-552.

DIHLMAN, W. (1960)

Zur Morphologie, Theorie und Problematik der Strahlenspättschäden im Zentralnervensystem.

Strahlentherapie; 112: 567-577.

DOW, R.S.; FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. y MANNI, E. (1962)

The production of cobalt experimental epilepsy in the rat.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 14: 399-407.

DOW, R.C.; McQUEEN, J.K. y TOWNSEND, H.R.A. (1972)

The production and detection of epileptogenic lesions in rat cerebral cortex.

Epilepsia (Amst.); 13: 459-465.

DRILL, V.A. (1958)

Pharmacology in medicine.

Blakiston-McGraw, New York.

DURETUS, L. (1665)

Coacoe Praenotiones. Citado por Tempkin en: The Falling sickness, 1945.

The Johns Hopkins Press. Baltimore and London. Pág.: 187.

EBELS, E.J. y BLAAUW, E.H. (1968)

Honeycomblike inter-axonal tubular structures in irradiated rat cerebella.

Acta Neuropath.; 11: 262-268.

ECCLES, R.; KOZAK, W. y WESTERMAN, R.A. (1962)

Enhancement of spinal monosynaptic reflexes after denervation of synergic hind-limb muscles.

Exper. Neurol.; 6: 451-464.

ECHEVERRIA, M. (1881)

Marriage and hereditariness of epileptics.

Journal of Mental Science; 26: 346-369.

EDMONDS, H.L.; HEGREBERG, G.A. y VAN GELDER, N.V. (1979)

Spontaneous convulsion in beagle dogs.

Federation Proceedings; 38: 2424-2427.

ELOMAA E. (1980)

Focal irradiation of the brain: an alternative to temporal lobe resection.

Med. Hypoth.; 6: 501-503.

EMSON, P.Ch. y JOSEPH, M.H. (1975)

Neurochemical and morphological changes during the development of cobalt induced epilepsy in the rat.

Brain Research; 93: 91-110.

ENGEL, J.Jr. (1968)

Secondday epileptogenesis in rats.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 25: 494-498.

ENGEL, J.Jr.; KUHL, D.E.; PHELPS, H.E. y MAZZIOTA, J.C. (1982)

Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes.

Ann. Neurol.; 12: 510-517.

ENGEL, J. Jr. (1984)

The use of PET scanning in epilepsy.

Ann Neurol.; 15 (Suppl.): S 180-191.

EPSTEIN, M.H. y O'CONNOR, J.P. (1966)

Effects of convulsive doses of penicillin on the metabolism of single neurons.

Experimental Neurology; 15: 172-179.

ERICKSON, T.C. (1940)

Spread of the epileptic discharge. An Experimental study of the afterdischarge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex.

Archives of Neurology and Psychiatry; 43: 429-452.

ERNST, H. (1961)

Über die Strahlenempfindlichkeit von Zellkernproteinen.

Naturwissenschaften; 48: 575-587.

ESSIG, C.F. y FLANARY, M.G. (1957)

An activity method of recording generalized convulsions in experimental animals.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 9: 348-349.

ESTABLE-PUIG, J.F.; DE ESTABLE, R.F.; TOBIAS, C. y HAYMAKER, W. (1964)

Degeneration and regeneration of myelinated fibers in the cerebellar cortex following damage from ionizing particle radiation.

Acta Neuropath.; 4: 175-180.

ETEVENON, P. (1985)

Electroencephalographic cartography. II. By means of statistical group studies activation by visual attention.

Neuropsychobiology, 13(3): 141-146.

FERNANDEZ MOLINA, F. (1985)

Epilepsia experimental.

V Curso Universitario de Neurocirugía. Salamanca. Mayo, 1985.

FERRIER, D. (1873)

Experimental researches in cerebral physiology and pathology.

West Riding Lunatic Asylum Medical Reports; 3: 30-33.

FISCHER, A.W. y HOLFELDER, H. (1930)

Lokales Amyloid im Gehirn. Eine Spätfolge von Röntgenbestrahlungen.

Deutsche. Z. Chir.; 227: 475-483.

FISCHER, J.; HOLUBAR, J. y AMALIC, V. (1968)

Neurohistological study of the development of experimental epileptogenic cortical cobalt-gelatine foci in rats and their correlation with the onset of epileptic electrical activity.

Acta Neuropathologica; 11: 45-54.

FISCHER, J. (1969)

Electron microscopic alterations in the vicinity of epileptogenic cobalt-gelatine necrosis in the cerebral cortex of the rat: A contribution to the ultrastructure of plasmatic "infiltration" of the central nervous system.

Acta Neuropath.; 14: 201-214.

FOERSTER, O y PENFIELD, W. (1930)

Structural basis of traumatic epilepsy and result of radical operation.

Brain; 53: 99-120.

FOERSTER, O. y ALTENBURGER, H. (1935)

Elektrobiologische Vorgänge an der menschlichen Hirnrinde.

Dtsch. A. Nervenheilk.; 135: 277-280.

FRACKOWIAK, R.S.J.; POZZILLI, C. y LEGG, N.J. (1981)

Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia: a clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography.

Brain; 104: 755-778.

FRANKE, H. y LIERSE, W. (1966)

Ultrastrukturelle strahlenreaktionen am Meerschweinchenhirn.

Sonderbände Z. Strahlentherapie; 62: 138-149.

FRANKE, H.D. y LIERSE, W. (1978)

Strahlenbedingte Reaktionen des Gehirns und des Rückenmarcks.

Strahlentherapie; 154: 587-598.

FRANKEL y KURTZAHN (1931)

Citado por Von Wieser (1939). En: Die Roentgentherapie der traumatischen Epilepsie.

M Schr. Psychiat. Neurol.; 101: 171-180.

FRENCH, J.D., GERNANDT, B.E. y LIVINSTON R.B. (1956)

Regional differences in seizure susceptibility in monkey cortex.

Archives of Neurology and Psychiatry; 75: 260-274.

FRENKEL, J.K. (1969)

Choice of animal models for the study of disease processes in man:

Introduction.

Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.; 28: 160-161.

FRITSCH, G. y HITZIG, E. (1870)

Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns.

Arch. Anat. Physiol.; 37: 300-305.

FROMM, G.H. (1974)

Animal models of generalized convulsive disorders.

En: Models of human neurological diseases. Editor: Harold L. Klawans, J.R.

Excerpta Medica (Amsterdam), págs. 149-165.

GAFFEY, C.T.; MONTOYA, V.J.; LYMAN, J.T. y HOWARD, J. (1981)

Restriction of the spread of epileptic discharges in cats by means of Bragg peak intracranial irradiation.

International Journal of Applied Radiation and Isotopes; 32: 779-784.

GALENO.

Citado por Tempkin, O., en: The falling sickness, (1945).

John Hopkins Press, Baltimore, pág. 60-64.

GANGLOFF, H. (1964)

Hippocampal spike activity following low doses of radiation.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Little, Brown y Co.; Boston. Pág.: 574-583.

GANGLOFF, H. y HUG, O. (1965)

The effects of ionizing radiation on the nervous system.

Advances Biol. Med. Phys.; 10: 1-5.

- GARCIA, J.; BUCHWALD, N.A. FEDER, B.H.; KOELLING, R.A. y TEODROW, L.F. (1964)**
Ionizing radiation as a perceptual and aversive stimulus. I. Instrumental conditioning studies.
En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Little, Brown y Co.; Boston. Pág. 673-680.
- GARNER, J. y FRENCH, J.D. (1958)**
Regional differences in seizure susceptibility in cat cortex.
A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry; 80: 675-681.
- GASTAUT, H.; VIGOUROUX, R. y NAQUET, R. (1952)**
Lésions épileptogènes amygdalo-hippocampiques provoquées chez le chat par injection de crème d'alumine.
Rev. Neurol. (Paris); 87: 607-609.
- GASTAUT, H.; NAQUET, R.; MEYER, A; CAVANAGH, J.B. y BECK, E. (1959)**
Experimental psychomotor epilepsy in the cat. Electroclinical and anatomopathological correlations.
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; 18: 270-293.
- GASTAUT, H. (1969)**
Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures.
Epilepsia, 10 (Suppl.): 2-21.
- GELLHORN, E.; DARROW, C.W. y YESINICK, L. (1939)**
Effect of epinephrine on convulsions.
Archives of Neurology and Psychiatry; 42: 826-836.
- GERIN, P. (1960)**
Microelectrode investigations on the mechanisms of the electrically induced epileptiform seizure ("afterdischarge").
Archives Italiennes de Biologie; 98: 21-40.

GIBBS, F.A.; DAVIS, H. y LENNOX, W.G. (1935)

The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness.

Arch. Neurol. Psychiat.; 34: 113-148.

GIORGI, C. (1985)

Digital image processing to handle neuroanatomical information and neurophysiological data.

Appl. Neurophysiol.; 48(1-6): 30-33.

GLEN, J.B. (1973).

The use of ketamine (CI-581) in feline anaesthetic practice.

Vet. Rec.; 20: 65-68.

GLOTZNER, F.L. (1973)

Membrane properties of neuroglia in epileptogenic gliosis.

Brain Res.; 55: 159-171.

GLOOR, P.; HALL, G. y COCEANI, F. (1966)

Differential sensitivity of various brain structures to the epileptogenic action of penicillin.

Exp. Neurol.; 16: 333-348.

GODDARD, G.V. (1967)

Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity.

Nature; 214: 1020-1021.

GODDARD, G.; McINTYRE, D. y LEECH, C. (1969)

A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.

Experimental Neurology; 25: 295-330.

GOLDFEDER, A. (1963)

Cell structure and radiosensitivity.

Trans. N. Y. Acad. Sci.; 26: 215-223.

GOMEZ, J.G.; ARCINIEGAS, E. y TORRES, J. (1978)

Prevalence of epilepsy in Bogotá, Colombia.

Neurology (Minneapolis); 28: 90-94.

GONCHARENKO, E.N. (1960)

Preliminary summaries of papers presented at Conference on the

Histohaematic Barriers. Moscú. Pág.; 16-23.

GOWERS, W.R. (1901)

Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment

J. & A. Church. London.

GRASHCHENKOV (1962)

Morphologic and pathophysiologic signs of the response of the nervous system to ionizing radiation.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York. Pág.: 397-419.

GREEN, J.R. (1951)

Indications for surgical therapy in epilepsy.

Arizona Med.; 8: 21-27.

GREEN, J.R. (1967)

Temporal lobectomy with special reference to selection of epileptic patients.

J. Neurosurg.; 26: 584-593.

GREEN, G.J.; KNIGHT, J.; PRECIOUS, S. y SIMPKINS, S. (1981).

Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals in a 10 year experience.

Lab. Anim.; 15: 163-170.

GREENOUGH, W.T. y VOLKMAR, F.R. (1973)

Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments.

Experimental Neurology; 40: 491-504.

GREER, E.R.; DIAMOND, M.C. y MURPHY, G.M. (1982)

Increased branching of basal dendrites on pyramidal neurons in the occipital cortex of homozygous Brattleboro rats in standard and enriched environmental conditions; A Golgi study.

Exp. Neurol.; 76: 254-262.

GRIGORYEV, Yu.G. (1956)

Primary changes in the functional state of cerebral cortex in humans after radiational action.

Vestnik. Rentgenol. i Radiol.; 31: 2-3.

GRIMM, J.R.; FRAZEE, J.G.; KAWASAKI, T. y SAVIC, M. (1970)

Cobalt epilepsy in the squirrel monkey.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29: 525-528.

GRISAR, T. (1984)

Glial and neuronal Na-K pump in epilepsy.

Ann. Neurol.; 16: S128-134.

GURDJIAN, E.S.; WEBSTER, J.E. y STONE, W.E. (1946).

Cerebral metabolism in Metrazol convulsions in the dog.

Proceedings of the Association for Research in Nervous and Mental Disease;
26: 184-204.

HAGER, H. (1961)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. Ein Beitrag zur Kenntnis der morphologischen Grundlagen der sogenannten Bluthirnschranke.

Acta. Neuropath.; 1: 9-14.

- HAGER, H.; HIRSCHBERGER, W. y BREIT, A. (1962)**
Electron microscope observations on the X-irradiated central nervous system of the syrian hamster.
En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York. Pág.: 261-276.
- HAGIWARA, S. y TAKASHI, K. (1967)**
Surface density of calcium ions and calcium spikes in the barnacle muscle fiber membrane.
J. Gen. Physiol. 50: 583-601.
- HALL, J (1850)**
Synopsis of the Spinal Sistem.
London: J. Mallett.
- HARRIS, A.B. (1975)**
Cortical neuroglia in experimental epilepsy.
Exp. Neurol.; 49: 691-715.
- HARTMAN, E.R.; COLASANTI, B.K.; y CRAIG, C.R. (1974)**
Epileptogenic properties of cobalt and related metals applied directly to cerebral cortex of rats.
Epilepsia; 15: 121-129.
- HASSAN, S.S. y HABIBULLAH, M. (1980)**
Effect of ⁶⁰Co irradiation on normal and low protein diet ed rat brain.
Strahlentherapie; 156: 441-445.
- HASSLER, R. y MUHS-CLEMENT, K. (1964)**
Architektonischer Aufbau des sensormotorischen und parietalen cortex der Katze.
J. Hirnforsch.; 6: 377-420.

HASSLER, O. y MOVIN, A. (1966a)

Microangiographic studies on changes in the cerebral vessels after irradiation.

I. Lesions in the rabbit produced by ^{60}Co gamma rays, 195 Kv and 34 Mv roentgen rays.

Acta Radiol.; 4: 279-293.

HASSLER, O. (1966b)

Microangiographic studies on changes in the cerebral vessels after irradiation.

II. Pronton beam lesions in the rat.

Acta Radiol.; 4:394-403.

HAUPTMANN, A. (1912)

Luminal bei Epilepsie.

Muncher Medizinische Wochenschrift; 59: 1907-1909.

HAUSER, W.A. (1978)

Epidemiology of epilepsy.

Adv. Neurol.; 19: 313-339.

HAWN, C. van y JANEWAY, C.A. (1947)

Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity.

J. Exptl. Med.; 85: 571-590.

HAYMAKER, W.; LAQUER, G.; NAUTA, W.J.H.; PICKERING, J.E.;

SLOPER, J.C. y VOGEL, F.S. (1958)

The effects of Barium-140-Lanthanum (gamma) irradiation on the central nervous system and pituitary gland of macaque monkeys. A study of 67 brains and spinal cords and 77 pituitary glands.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 17: 12-25.

HAYMAKER, W. (1962)

Morphological changes in the nervous system following exposure to ionizing radiation.

En: Proceedings of the Symposium on the Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System, International Atomic Energy Commission, Viena. Pág.: 309-321.

HAYMAKER, W.; IBRAHIM, Z.M.; MIQUEL, J.; CALL, N. y

RIOPELLE, A.J. (1968)

Delayed radiation effects in the brains of monkeys exposed to X and gamma rays.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 27: 50-63.

HEILBRUNN, L.V. y MAZIA, D. (1936)

Effect of roentgen rays on the permeability of the barrier between blood and cerebrospinal fluid.

En: Biological effects of radiation, Editor: B.M. Duggar McGraw-Hill, New York. Pág.: 625-676.

HELD, J.R. (1983)

Appropriate animal models.

Ann. N.Y. Acad. Sci.; 406: 13-19.

HENJYOJI E.Y. y DOW, R.S. (1965)

Cobalt induced seizures in the cat.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 19: 152-161.

HEPLER, C.D. (1980)

Problems and Hypotheses.

Am. J. Hosp. Pharm.; 37: 257-263.

HEYMAN, J. (1831)

Spät gefährliche Folgen einer leichten Kopfverletzung, durch Trepanation geheilt.

Magazin Ges. Heilkunde; 33: 212-215.

HICKS, S.P. y MONTGOMERY, P. (1952)

Effects of acute radiation on the adult mammalian central nervous system.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.; 80: 15-18.

HICKS, S.P.; WRIGHT, K.A. y LEIGH, K.E. (1956)

Time-intensity factor in radiation response.

A.M.A. Arch. Pathol.; 61: 226-238.

HICKS, S.P. y D'AMATO, C.J. (1963)

Low dose radiation of the developing brain.

Science; 141: 903-907.

HOCHERMAN, S. y REICHENTHAL, E. (1983)

Induction of Semichronic Epileptic Foci Using Cobalt Oxide.

Surg. Neurol.; 20: 417-421.

HOLMES, O.W. (1860)

The National Hospital Queen Square.

Edinburgh-London: Livingstone, 1954.

HOLMES, O.W. (1891)

Medical Essays 1842-1882.

Boston-New York, 1891.

HOLUBAR, J.y MALIK, V. (1968)

Neurohistological study of the development of the experimental epileptogenic cortical cobalt gelatine focus in rats and its correlation with the onset of epileptic electrical activity.

Acta Neuropath. (Berl.); 11: 45-54.

HOOVER, D.B.; J.L. CULBERSON y CRAIG Ch.R. (1977)

Structural changes in cerebral cortex during cobalt induced epilepsy in the rat.

Neuroscience Letters, 4: 275-280.

HORSLEY, V. (1886)

Brain surgery.

Brit. Med. J.; 2: 670-675.

HORSLEY, V y CLARK, R.H. (1909)

The structure and functions of the cerebellum examined by a new method.

Brain; 31: 45-49.

HUNG, T.P. (1968)

Myelopathy following radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma.

Proc. Aust. Ass. Neurol.; 5: 421-430.

HUNT, J.R. (1921)

Dyssynergia cerebellaris myoclonica-primary atrophy of the dentate system.

Brain; 44: 490-538.

INNES, J.R.M. y CARSTEN, A. (1961)

Demyelinating or malacic myelopathy.

Arch Neurol.; 4: 190-203.

JACKSON, J.H. (1873)

On the anatomical, physiological and pathological investigation of the epilepsies.

West Riding Lunatic Asylum, Med. Rep.; 3: 315-339.

JACKSON, J.H. (1931)

Epilepsy and Epileptiform Convulsions.

Ed.: J. Taylor. Hoder & Staughton. London.

JAKOVLJEVIC, M. (1985)

Schizophreniform psychoses in patients with epilepsy.

Neurologija; 34(1-4): 121-129.

JASPER, H.H. y KERSHMAN (1941)

Electroencephalographic classification of the epilepsies.

Archives of Neurology and Psychiatry; 45: 903-943.

JASPER, H.H. (1972)

Application of experimental models to human epilepsy.

En: Experimental models of epilepsy. Editores: D.P. Purpura, J.K. Penry, D. Tower, D.M. Woodbury y R. Walter.

JIMENEZ, J.I. y ESCOBAR, I. (1963)

A simple method of securing connectors to the heads of animals for EEG recordings.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.: 15: 123-124.

JOHNS, H.F. y CUNNINGHAM, J.R. (1977).

The Physics of Radiology.

Springfield, Charles C. Thomas.

JOLLES, B. y HARRISON, R.G. (1966)

Enzymic processes and vascular changes in the skin radiation reaction.

Brit. J. Radiol.: 39: 12-17.

JONES, W.H. y THOMAS, D.B. (1962)

Changes in the dendritic organization of neurons in the cerebral cortex following deafferentation.

J. Anat. London.: 96: 373-381.

JONES, A. (1964)

Transient radiation myelopathy.

Brit. J. Radiol.: 37: 727-735.

JONES, E.G. y POWELL, T.P.S. (1969)

Morphological variations in the dendritic spines of the neocortex.

J. Cell. Sci.: 5: 509-529.

KAHR, H. (1956)

Zur Kenntnis des anatomischen Bildes und des Entstehungsmechanismus der Strahlenezephalopathie.

Radiol. Austriaca.: 9: 159-178.

KALBFLEISCH, H.H. (1947)

Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver

Röntgenbestrahlung des Kopfes.

Strahlentherapie; 76: 584-595.

KARLSSON, U. y SCHULTZ, R.L. (1965)

Fixation of the central nervous system for electron microscopy by aldehyde perfusion.

J. Ultrastruct. Res.; 12: 160-206.

KAWAMURA, K. (1971)

Variations of the cerebral sulci in the cat.

Acta Anat., 80: 204-221.

KAYAMA, Y. e IWAMA, K. (1972).

The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats.

Anesthesiology; 36 (4): 316-328.

KAZARYAN, G.A. y SAAKYAN, D.A. (1960)

Problems in Radiobiology.

Voprosy. Radiol.; 7: 73-81.

KEEN, W.W. (1888)

Three successful cases of cerebral surgery with remarks on the general technique of such operations.

Tr. Amer. Surg. Assoc.; 6: 293-296.

KEITH, H.M.; y BICKFORD, R.G. (1954)

Observations on the properties of an electrical focus induced by freezing the animal cortex.

American Journal of Physiology; 179: 650-651.

KHOREVIN V.I. (1985)

Effect of penicillin on inhibitory processes in cortical neurons.

Fiziol. Zh.; Sep-Oct. 31(5): 598-604.

KILLAM, K.F.; KILLAM, E.K. y NAQUET, R. (1966)

Mise en évidence chez certains singes d'un syndrome myoclonique.

Comptes de l'Academie des Sciences (Paris); 262: 1010-1012.

KINDT, P.H. (1953)

Röntgenshäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse.

Arch. Psychiat. Nervenkr; 191: 55-70.

KING, M.V. y PARSONS, D.F. (1978)

A perspicuous technique for directly visualizing radiation-damage artefacts in biological electron microscopy.

Journal of Microscopy; 113(3): 301-305.

KJELLBERG, R.N.; DAVIS, K.R.; LYON, S.; BUTLER, W. y ADAMS, R. (1983)

Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformations of the brain.

Clin. Neurosurg.; 31: 248-290.

KLATZO, I.; MIQUEL, J.; TOBIAS, C. y HAYMAKER, W. (1961)

Effects of alfa particle radiation on the rat brain including vascular permeability and glycogen studies.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 20: 459-473.

KLATZO, I. y STEINWALL, O. (1966)

Observations on behavior of the blood brain barrier and the cerebrospinal fluid pathways in sharks.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 25: 153-167.

KOENING, H. (1964)

Studies of brain lysosomes.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores:

T.H.Haley Y R.S. Snider. Little, Brown y Co., Boston. Pág.: 403-411.

KOHN, K. y SCHLUNGBAUM, W. (1958)

Ein Beitrag zur Kenntnis der frühkindlichen Strahlenezephalopathie.

Strahlentherapie; 107: 556-560.

KOPELOFF, L.; BARRERA, S.E. y KOPELOFF, N (1942)

Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means.

Am. J. Psychiat; 98: 881-902.

KOPELOFF, N.; WITTIER, J.R.; PACELLA, B.L. y KOPELOFF, L.M. (1950)

The epileptogenic effect of subcortical alumina cream in the rhesus monkey.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 2: 163-168.

KOPELOFF, L.M.; CHUSID, J.G. y KOPELOFF, N. (1954)

Chronic experimental epilepsy in *Macaca mulatta*.

Neurology; 4: 218-227.

KOPELOFF, L.M. (1960)

Experimental epilepsy in the mouse.

Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.); 104: 500-504.

KORNMÜLLER, A.E. (1932)

Architektonische Lokalisation bioelektrischer Erscheinungen auf der Grosshirnrinde: I. Mitteilung. Untersuchungen am Kaninchen bei Augenbelichtung.

J. Psychol. Neurol.; 44: 447-459.

KRAUSE, F. (1912)

Surgery of the brain and spinal cord based on personal experiences.

Traducido por H. Haubold y M. Thorek. New York, Rebman y Co.

KREINDLER, F (1965)

The experimental epileptogenic focus.

En: Experimental epilepsy, Progress in Brain Research, volumen 19. Elsevier Publishing Company, Amsterdam. Pág.: 28-64.

KRISTENSSON, K.; MOLIN, B. y SOURANKER, O. (1967)

Delayed radiation lesions of the human spinal cord.

Acta Neuropath.; 9: 34-47.

KRONFELD, D.S. (1986)

Optimal ranges of nutrients for dogs and cats.

Tisidschr. Diegeneeskol.: 111 Suppl. 1: 425-465.

KUHL, D.E.; ENGEL, J. Jr.; PHELPS, M.E. y SELIN, C. (1980)

Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18 FDG and 13NH3.

Ann. Neurol.; 8: 348-360.

KURLAND (1959)

The incidence and prevalence of convulsive disorders in a small urban community.

Epilepsia; 1: 143-161.

KURTZKE, J.F.; KURLAND, L.T.; GOLDBERG, I.D.; CHOI, N.W. y REEDER, F.A. (1973)

Convulsive disorders.

En: Epidemiology of Neurologic and Sense Organ Disorders, editado por L.T. Kurland, J.F. Kurtzke y I.D. Goldberg. Cambridge: Harvard University Press, pag.: 15-40.

KUSSMAUL, A. y TENNER, A. (1859)

On the nature and origin of epileptiform convulsions caused by profuse bleeding and also of those of true epilepsy. London: New Sydenham Society.

LAGERWERFF, J.M. y SMITH, M. (1961)

Completely prefabricated chronic cortical electrode units.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 13: 643-644.

LAMPERT, P.W.; TOM, M.I. y RIDER, W.D. (1959)

Disseminated demyelination of the brain following ^{60}Co (gamma) radiation.

Arch. Path.; 68: 322-332.

LAMPERT, P.W. y DAVIS, R.L. (1964)

Delayed effects of radiation on the human central nervous system. "Early" and "late" delayed reactions.

Neurology; 14: 912-923.

LANGE, S.C.; NEAFSEY, E.J. y WYLER, A.R. (1980)

Neuronal activity in chronic ferric chloride epileptic foci in cats and monkeys.

Epilepsia; 21: 251-254.

LARREY, D.J. (1829)

Clinique chirurgicale exercée particulièrement dans les camps et les hôpitaux militaires depuis 1792 jusqu'en 1836. Paris, Gabon, Vol. I.

LEBEDINSKY, A.V.; GRIGORYEV, Yu.G. y DEMIRCHOGLYAN, G.G. (1959)

On the biological effect of small doses of ionizing radiation.

Proc. 2nd. Intern. U.N. Conf. on Peaceful Uses of Atomic Energy. Ginebra, 1958; 22: 17-28.

LEDERER, C.M.; HOLLANDER, J.M. y PERLMAN, I. (1967).

Table of isotopes.

New York, John Wiley and Sons, pág: 193-194.

LEE, J.C. y BAKAY, L. (1966)

Ultrastructural changes in the edematous central nervous system: II. Cold-induced edema.

Archives of Neurology; 14: 36-49.

LE GAL LA SALLE, G y NAQUET, R. (1983)

Les modèles expérimentaux d'épilepsie. Leur valeur prévisionnelle.

Thérapie; 38: 123-133.

LEKSELL, L. (1951)

The stereotactic method and radiosurgery of the brain.

Acta Chir. Scand.; 102: 316.

LEKSELL, L. (1957)

Gezielte Hirnoperationen.

En: Handbuck der Neurochirurgie. Editores: H. Olivecrona y W. Tonnies.

Springer Verlag. Berlin. Pág.: 178-199.

LENNOX, W.G.; GIBBS, F.A. y GIBBS, E.L. (1936)

The effect on the EEG of drugs and conditions which influence seizures.

Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago); 36: 1236-1245.

LENNOX, W.G. (1960)

Epilepsy and related disorders.

2 Vols. London: J. and A. Churchill.

LETALLE, A. y ROUGEUL, A. (1968)

Etude topographique d'une activité électrique rythmique spontanée sur le cortex du chat libre vigile.

J. Physiol (Paris); 60 (Suppl. 1): 273-374.

LEVY, C.K. (1967)

Immediate transient responses to ionizing radiation.

En: Current Topics in Radiation Research, vol 3. Editores: Ebert y A.

Howard. NorthHolland Publishing Co., Amsterdam. Pág.: 97-103.

LEWIN, E. y McCRIMMON, A. (1967)

ATPase activity in discharging cortical lesions induced by freezing.

Archives of Neurology; 16: 321-325.

LEWIN, P.; WYSS, F.E.; SCOLLO-LAVIZZARI, G. y HESS, R. (1968)

Evolution of seizure patterns in experimental epilepsy.

European Neurology; 1: 65-84.

LEWIN, E.; CHARLES, G. y McCRIMMON, A. (1969)

Discharging cortical lesions produced by freezing: The effect of anticonvulsants on sodium-potassium-activated ATPase, sodium and potassium in cortex.

Neurology; 19: 565-569.

LEWIN, E. (1970)

Epileptogenic foci induced with ouabain.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 29: 402-403.

LEWIN, E. (1971)

Epileptogenic cortical foci induced with ouabain sodium, potassium, water content, and sodium-potassium-activated ATPase activity.

Experimental Neurology; 30: 172-177.

LI, Ch.; CHOU, S. y HOWARD, S. (1961)

Basic Mechanisms of Single Cell Discharge in the Cerebral Cortex.

Epilepsia, 2: 13-21.

LIERSE, W.; GRITZ, K. y FRANKE, H. (1965)

Histochemischer Nachweis von Glykogen und Mukopolysacchariden im Gehirn des Meerschweinchens nach Röntgenbestrahlung.

Fortschr. Röntgenstr.; 103: 612-625.

LIERSE, W. y FRANKE, H.D. (1966)

Ultrastrukturelle Frühreaktionen am Kleinhirn des Meerschweinchens nach ⁶⁰Co-Bestrahlungen des Kopfes.

Strahlentherapie; 131: 595-602.

LIERSE, W y FRANKE, H.D. (1970)

Ultrastrukturelle Veränderungen am Gehirn des Meerschweinchens und der Ratte während der Latenzzeit der Strahlenreaktion.

Fortschr. Röntgenstr.; 112: 151-173.

LIVANOV, M.N. y KONDRATEVA, I.N. (1960)

Sensitivity of the nervous system to low-level radiation.

Report prepared for the U.N. Sci. Comm. on Effects of Atomic Radiations

(ACE-tr-4090) Págs.: 72-90.

LOCOCK, C. (1857)

Analysis of 52 cases of epilepsy observed by the author.

Lancet: 1: 527.

LOESER, J.D. y WARD, A.A. Jr. (1967)

Some effects of deafferentation on neurons of cat spinal cord.

Arch. Neurol. (Chicago): 17: 629-637.

LOISEAU, P. y JALLON, P. (1985)

Clasificación de las epilepsias.

En: Las Epilepsias. Editores: Loiseau, P. y Jallon, P. Editorial Masson S.A.,

pág. 26-27.

**LOPEZ-GOMEZ, L.; BROSETA, J.; GOMEZ-SURANA, E.; BENETO, A
y BARCIA SALORIO, J.L. (1981)**

Estudio bioeléctrico de la epilepsia focal y sus activaciones, como ayuda a su diagnóstico y a su tratamiento Neuroquirúrgico.

Med. Esp.: 80: 183-207.

LORGE, M. (1962)

Über ein neuartiges Antiepilepticum der Iminostilbenreihe (G 32883).

Proc. III rd. CINP (Munich, 1962). Elsevier (Amsterdam), pág.: 299-310.

**LÖSCHER, W.; SCHWARTZ-PORSCHKE, D. FREY, H. y SCHMIDT, D.
(1985)**

Evaluation of epileptic dog as an animal model of human epilepsy.

Azneim. Forch.: 35(1): 82-87.

LOWENBERG-SCHARENBERG, K. y BASSET, R.C. (1950)

Amyloid degeneration of the human brain following X-ray therapy.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 9: 93-107.

LUNDQVIST, H.; ROSANDER, K.; LOMANOV, M.; LUKJASHIN, U.;

SHIMCHUK, G.; ZOLOTOV, U y MINKOVA, E. (1982)

Permeability of the blood-brain barrier in the rat after local proton irradiation.

Acta Radiologica Oncology; 21(4): 267-271.

MACEWEN, W. (1888)

An address on the surgery of the brain and spinal cord.

British Medical Journal; 2: 302-309.

MAJKOWSKI, J. (1980)

Value of experimental epilepsy models for clinical research.

Monogr. Neural. Sc., 5: 1-13.

MALZONE, W.F.; WILDER, B.J. y MAYERSDORF, A. (1972)

A method of modifying the rapidity of cobalt-induced epileptogenesis in the cat.

Epilepsia (Amsterdam); 13: 643-648.

MALLIS, L.I.; ROSE, J.E.; KRUGER, L.y BAKER, C.P. (1962)

Production of laminar lesions in the cerebral cortex by deuteron irradiation.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York. Pág.: 359-368.

MANCIA, M y LUCIONI, R.(1966)

EEG and behavioural changes induced by subcortical introduction of cobalt powder in chronic cats.

Epilepsia, 7: 308-317.

MANDYBUR, T.J. y GORE, I. (1968)

Amyloid in late postirradiation necrosis of brain.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 27: 157-172.

MANLAPAZ, J.S.; ASTRÖM, K.E.; BALLANTINE, J. H.T.y LELE, P.P.

(1964)

Effects of ultrasonic radiation in experimental focal epilepsy in the cat.

Exptl. Neurol.; 10: 345-356.

MARCUS, E.M.; FULLERTON, A.; LOSH, E. y BOWKER, R. (1972)

Epileptogenic effects of cobalt in *Macaca mulatta*: Unilateral and bilateral cortical foci.

Epilepsia; 13: 343-344.

MARIN-PADILLA, M. (1972)

Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: a Golgi study.

Brain Research; 44: 625-629.

MARKIEWICZ, T. (1935)

Über Spätschädigungen des menschlichen Gehirns durch Röntgenstrahlen.

Z. Ges. Neurol. Psychiat.; 152: 548-557.

MARRA, A. y GIUFFRE, R. (1968)

Late cerebral radionecrosis.

Europ. Neurol.; 1: 234-250.

MARTINS, A.N.; JOHNSTON, J.S.; HENRY, J.M.; STOFFEL, T.J. y

DI CHIRO, G. (1977)

Delayed radiation necrosis of the brain.

J. Neurosurg.; 47: 336-345.

MASUROVSKY, E.B.; BUNGE, M.B. y BUNGE, R.P. (1967)

Cytological studies of organotypic cultures of at dorsal root ganglia following X-irradiation in vitro. I. Changes in neurons and satellite cells.

J. Cell. Biol.; 32: 467-471.

MATSUMOTO, H. y AJMONE-MARSAN, C. (1964a)

Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations.

Exp. Neurol., 9: 286-304.

MATSUMOTO, H. y AJMONE-MARSAN, C. (1964b)

Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Ictal manifestations.

Exp. Neurol., 9: 305-326.

MAXWELL, D.S. y KRUGER, L. (1965)

Small blood vessels and the origin of phagocytes in rat cerebral cortex following heavy particle irradiation.

Exp. Neurol.; 12: 33-45.

MAYERSDORF, A; WILDER, B.J.; SCHMIDT, R.P. y SCHMIDT, R.D.

(1971)

Genesis of primary and secondary foci induced by metallic cobalt powder.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 11: 297.

MAYMAN, Ch. I.; MANLAPAZ, S.; BALLANTINE, H.T., y RICHARDSON, E.P. (1965)

A neuropathological study of experimental epileptogenic lesions in the cat.

J. Neuropath. exp. Neurol.; 24: 502-511.

MAZZIOTTA, J.C. y ENGEL, J. (1984)

The use and impact of Positron Computed Tomography Scanning in Epilepsy.

Epilepsia; 25 (Suppl. 2): S86-S104.

McADAM D.; SNODGRASS, L. y KNOTT, J. (1961)

A prewired circuit board for use in chronic electrode implantation.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 13: 798-799.

- McALLISTER, J.P.; MAUGANS, T.A.; SHAH, M.V.y TRUEX, R.C.**
(1985)
Neuronal effects of experimentally induced hydrocephalus in newborn rats.
J. Neurosurg.; 63: 776-783.
- McDONALD, L.W. y WELCH, G.P.** (1966)
Role of immunity in brain necrosis.
J. Neuropath. Exp. Neurol.; 25: 169-178.
- McDONALD, L.W. y HAYES, T.L.** (1967)
The role of capillaries in the pathogenesis of delayed radionecrosis of brain.
Amer.J. Path.; 50: 745-760.
- McLAURIN, R.L.; BAILEY, O.T.; HARSH, G.R. y INGRAHAM, F.D.**
(1955)
The effects of gamma and roentgen radiation on the intact spinal cord of the monkey. An experimental study.
Amer. J. Roentgenol.; 73: 827-832.
- McNAUGHTON, F.L. y RASMUSSEN, T.** (1975)
Criteria for selection of patients for neurosurgical treatment.
Advances Neurol.; 8: 37-48.
- MERRITT, H.H. y PUTNAM, T.J.** (1938a)
Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders.
Journal of the American Medical Association; 111: 1068-1073.
- MERRITT, H.H.; PUTNAM, T.J. y SCHWABB, D.M.** (1938b)
A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals.
Archives of Neurology and Psychiatry; 39: 1003-1015.
- MEUNIER, G.; CARRAZ, G.; MEUNIER, Y; EYMARD, P. y AYMARD, M.** (1963)
Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique.
Thérapie; 18: 435-438.

- MIGUEL, J.; KLATZO, I.; MENZEL, D.B. y HAYMAKER, W. (1963)**
Glycogen changes in X-irradiated rat brain.
Acta Neuropath.; 2: 482-495.
- MILLER, E; BEN, M. y CASS, J.S. (1969).**
Comparative anesthesia in laboratory animals.
Federations Proceedings; 28: 1369-1586.
- MOGILNITZKY, B.N. y PODLJASCHUK, L.D. (1930)**
Röntgenstrahlen und sogenannte "hämatoenzephalische Barriere".
Fortschr. Röntgenstr.; 41: 66-70.
- MONNIER, M. y KRUPP, P. (1962)**
Action of gamma radiation on electrical brain activity.
En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York. Pág.: 607-620.
- MORI, K. (1968)**
Changes in slow bioelectric potentials of epileptogenic foci produced by tungstic acid gel.
Archiv Fur Japanische Chirurgie; 37: 583-591.
- MORI, K.; KUBO, M. y MITANI, H. (1969)**
Neurophysiological basis of ketamine anesthesia.
Hiroshima J. Anesth.; 5: 21-27.
- MORI, K.; KAWAMATA, M.; MUTANI, H.; YAMAZAKI, Y. y FUJITA, M. (1971).**
A Neurophysiologic Study of Ketamine Anesthesia in the Cat.
Anesthesiology; 35 (4): 373-383.
- MORRELL, F. y FLORENZ, A. (1958)**
Modification of the freezing technique for producing experimental epileptogenic lesions.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 10: 187-188.

MORRELL, F. (1959)

Esperimental focal epilepsy in animals.

A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.; 1: 141-147.

MORRELL, F. (1960)

Secondary epileptogenic lesions.

Epilepsia; 1: 538-560.

MORRELL, F.; PROCTOR, F. y PRINCE, D.A. (1965)

Epileptogenic properties of subcortical freezing.

Neurology; 15: 744-751.

MORRELL, F. (1974)

Animal models of human focal epilepsy.

En: Models of human neurological diseases. Editor: H.L. Klawans Jr.

Excerpta Médica. Amsterdam; pp. 167-199.

MOSELEY, J.F.; OJEMAN, G.A. y WARD, A.A.Jr. (1972)

Unit activity in experimental epileptic foci during focal hypothermia.

Exp. Neurol.; 37: 164-178.

MOUSTAFA, H.F. y HOPEWELL, J.W. (1980)

Late functional changes in the vasculature of the rat brain after local X-irradiation.

British Journal of Radiology; 53: 21-25.

MUTANI, R. (1967a)

Cobalt experimental amygdaloid epilepsy in the cat.

Epilepsia (Amst.); 8: 73-92.

MUTANI, R. (1967b)

Cobalt experimental hippocampal epilepsy in the cat.

Epilepsia (Amst.); 8: 223-240.

NADLER, J.E. y BERGER, A.R. (1938).

Action of pentamethylenetetrazol on splacnic circulation of the dog.

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine: 38: 381-383.

NAKAGAKI, H.; BRUNHART, G.; KEMPER, T.L. y CAVENESS, W.F.
(1976)

Monkey brain damage from radiation in the therapeutic range.

J. Neurosurg.: 44: 3-11.

NAKAMURA, I.; ENDO, M.; HOSOKAWA, K.; ISAKI, K.; KOYAMA, Y. y KATSUKAWA, K. (1981)

Fine structure of experimental epileptogenic focus produced by intracerebral implantation of cobalt-gelatine stick in rabbits.

Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica: 35: 103-111.

NAQUET, R; ALVIM-COSTA y TOGA, M. (1960).

Etude clinique, électroencephalographique et anatomopathologique de l'épilepsie "psychomotrice" induite chez le chat par une injection de crème d'alumine. A propos d'une nouvelle série expérimentale.

Revue Neurologique: 103: 216-217.

NIMS, L.F.; MARSHALL, C. y NIELSEN, A. (1941)

Effect of local freezing on the electrical activity of the cerebral cortex.

Yale Journal of Biology and Medicine: 13: 477-484.

NOBELS, J.L. y SIDMAN, R.L. (1970)

Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant tottering mouse.

Science: 204: 1334-1336.

OCHS, S.; DOWELL, A.R. y RUSSELL, I.S. (1962)

Mescaline convulsive spikes triggered by direct cortical stimulation.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: 14: 878-884.

OKADA, K.; AYALA, G.F. y SUNG, J.H. (1973)

Ultrastructure of penicilin induced epileptogenic lesion of the cerebral cortex in cats.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 30: 337-353.

OLDENDORF, W.H. (1874)

The use and promise of nuclear Magnetic Resonance imaging in epilepsy.

Epilepsia, 25 (Suppl. 2): S105-S117.

OLLER-DAURELLA, L. y OLLER, L. (1978)

Banco de Datos de Epilepsia. Análisis computado de 3.000 epilépticos.

Bolletino de la lega contra l'epilepsia; 22-23: 15-21.

OPENCHOWSKI, P. (1883)

Sur l'action localisée du froid, appliqué a la surface de la région corticale du cerveau.

Comptes Rendus des Séances et Memoires de la Société de Biologie, 35: 38-43.

ORDY, J.M.; SAMORAJSKI, T.; HORROCKS, L.A.; ZEMAN, W. y CURTIS, H.J. (1968)

Changes in memory, electrophysiology, neurochemistry and neuronal ultrastructure after deuteron irradiation of the brain in C57B1/10 mice.

J. Neurochem.; 15: 1245-1263.

ORKAND, K. (1969)

Neuroglia-neuronal interactions.

En: Basic Mechanisms of the Epilepsies. Editores: Jasper, H.H.; Ward, A.A.Jr. y Pope, A. Little, Brown, Boston. Págs.: 737-746.

OSUNTOKUN, B.O.; SCHOENBERG, B.S. y NOTTIDGE, V. (1982)

Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. Results of a pilot study in Nigeria.

Neuroepidemiology; 1: 143-153.

PACELLA, B.L.; KOPELOFF, N.; BARRERA, S.E. y KOPELOFF, L.M.

(1944)

Experimental production of focal epilepsy.

Archives of Neurology and Psychiatry; 52: 189-196.

PARE, Ambrosio (1564)

Oevres Completes. París, 1840-1841.

PAYAN, H.; STREBEL, R.; y LEVINE, S. (1965)

Epileptogenic effect of extradural and extracranial cobalt.

Nature. (Lond.); 208: 792-793.

PAYAN, H.M. (1967)

Cerebral lesions produced in rats by various implants: epileptogenic effect of cobalt.

J. Neurosurg.; 27: 146-152.

PAYAN, M.M. (1971)

Morphology of cobalt experimental epilepsy in rats.

Exp. Mol. Path.; 15: 312-319.

PAYAN, H.M.y CONARD, J.R. (1973)

Cobalt experimental epilepsy in various strains of rats.

Epilepsia (Amst.); 14: 415-421.

PEDLEY, T.; ZUCKERMANN, E.C. y GLASER, G.H. (1969)

Epileptogenic effects of localized ventricular perfusion of Ouabain on dorsal hippocampus.

Exp. Neurol.; 25: 207-219.

PEI, Y.; ZHAO, D.; HUANG, J. y CAO, L. (1983)

Zinc-induced seizures: A new experimental model of epilepsy.

Epilepsia, 24: 169-176.

PENFIELD, W. (1927)

The mechanism of cicatricial contraction in brain.

Brain; 50: 499-517.

PENFIELD, W y JASPER, H. (1954)

Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Company. London: J. y A. Churchill.

PENFIELD, W. (1958)

The excitable cortex in conscious man. (V Sherrington Lectures). Charles C. Thomas, Springfield, III.

PENNYBACKER, J. y RUSSELL, D.S. (1948)

Necrosis of the brain due to radiation therapy. Clinical and pathological observations.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.; 11: 183-197.

PETIT, Jean Louis (1774)

Traité des maladies chirurgicales et des operations qui leur conviennent. París, 1774. Citado por W. Penfield y H. Jasper en: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Company. 1954. Pág.: 739.

PFLEGER, L. (1880)

Beobachtung über Schrumpfung und Sclerose des Ammonshornes bei Epilepsie.

Allg. Z. Psychiat.; 36: 359-365.

PHELPS, M.E. (1981)

Positron computed tomography studies of cerebral glucose metabolism in man: theory and application in nuclear medicine.

Semin. Nucl. Med.; 11: 32-49.

PIERRE-MARIE (1921)

Neurologie.

En: Traité de pathologie medicale. Tomo I. París. Editorial Sergent.

PITMAN, R.M.; TWEEDLE, C.D. y COHEN, M.J. (1972)

Branching of central neurons: Intracellular cobalt injection for light and electron microscopy.

Science, 176: 412-414.

POLLEN, D.A.y TRACHTENBERG, M.C. (1970)

Neurologia: Gliosis and focal epilepsy.

Science: 167: 1252-1253.

POMERANTSEVA (1957)

Citado por Graschenkov en: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Academic Press, New York, (1962). Pág.: 403.

POND, D.A.; BIDWELL, B.H. y STEIN, L. (1960)

A survey of epilepsy in fourteen general practices. I: Demographic and medical data.

Psychiatria, Neurol. Neurochir; 63: 217-236.

PORTER, R.J.; PENRY, J.K. y LACY, J.R. (1977)

Diagnostic and therapeutic reevaluation of patients with intractable epilepsy.

Neurology; 27: 1006-1011.

POTT, Percival (1775)

The surgical works of Percival Pott. London, 1775. Citado por W.

Penfield y Hasper en: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Company. 1954. Pág.: 739.

POU SERRADELL (1978)

Epilepsia.

En: Medicina Interna. Editores: P. Farreras Valenti y Ciril Rozman. Editorial Marín, S.A. Barcelona. Págs.: 95-100.

PRAWDICZ-NEMINSKI, W.W. (1925)

Zur Kenntnis der elektrischen und der Innervationsvorgänge in den funktionellen Elementen und Geweben des tierischen Organismus der Säugetiere.

Plüg Arch. Ges. Physiol.; 209: 362-382.

PRINCE, D.A. (1972)

Topic convulsant drugs and metabolic antagonists.

En: Experimental models of epilepsy, Raven Press, Publisher. New York.

Pág.: 51-83.

PUCK, T.T. (1964)

Cellular aspects of the mammalian radiation syndrome: Nucleated cell depletion in the bone marrow.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA; 52: 152-165.

PURPURA, D.P. y GRUNDFEST, H. (1956).

Nature of dendritic potentials and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat.

Journal of Neurophysiology; 19: 573-595.

PURPURA, D.P.; GIRADO, M.; SMITH, T.G. y GOMEZ, J.A. (1958)

Effects of systemically administered amino and guanidino acids on spontaneous and evoked cortical activity in regions of blood-brain barrier destruction.

Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.; 10: 187-188.

PURPURA, D.P.; SHOFER, R.J.; HOUSEPIAN, E.M. y NOBACK, C.R.

(1964)

Comparative ontogenesis of structure-function relations in cerebral and cerebellar cortex.

En: Progress in Brain Research, Vol. IV. Growth and maturation of the brain, editores by D.P. Purpura y J.P. Schade. Elsevier, Amsterdam, pág.: 187-221.

PURPURA, D.P.; PENRY, J.K.; TOWER, D.; WOODBURY, D.M. y

WALTER, R. (1972)

Experimental models of epilepsy.

Raven Press, Publishers, New York.

RACHMANOW, A. (1926)

Zur Frage über die Wirkung der Roentgenstrahlen auf das Zentralnervensystem.

Strahlentherapie; 23: 318-322.

RAMON Y CAJAL, S. (1891)

Sur la structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères.

La Cellule; 7: 124-176.

RAMON Y CAJAL, S. (1904)

Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados.

N. Moya. Madrid.

RAMON Y CAJAL, S. y DE CASTRO, F. (1945).

Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso.

Salvat Editores, S.A.

RAY, CH. (1965)

Multiple electrode implantation in animals. A simplified plastic cap technique.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 19: 529-530.

REICHENTHAL, E.y HOCHERMAN, S. (1977)

The critical cortical area for the development of penicillin induced epilepsy.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.; 42: 248-251.

REID, S.A.; WYPERT, G.W.y BOGGS, W.M. (1979)

Histopathology of the ferri-induced epileptic focus in the cat.

Exp. Neurol.; 66: 205-210.

REINOSO-SUAREZ, F. (1961)

Topographischer Hirnatlas der Katze für experimentalphysiologische Untersuchungen.

Publicado por E. Merck. A.G. Darmstadt.

RETZLAFF, E. y FONTAINE, J. (1964)

Chronic cortical electrodes for small animal studies.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.: 17: 700-701.

REYNERS, H.; GIANFELICI, E. y MAISIN, J.R. (1979)

Effets tardifs de l'irradiation sur l'ultrastructure du cortex cérébral chez le rat.

C. R. Soc. Bio.: 173: 669-676.

REYNERS, H.; GIANFELICI, E. y MAISIN, J.R. (1986)

Early cell regeneration processes after split-dose X-irradiation of the cerebral cortex of the rat.

Br. J. Cancer: 53 (Suppl. VII): 218-220.

RIBAK, C.E.; HARRIS, A.B.; VAUGHN, J.E. y ROBERTS, E. (1979)

Inhibitory GABAergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy.

Science: 205: 211-213.

RIBSTEIN, M. (1960)

Exploration du cerveau humain par electrodes profondes.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Suppl. 16: 1-129.

RICHARDS, R.K. y EVERETT, G.M. (1944)

Analgesic and anticonvulsive properties of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione (Tridione).

Federation Proceedings: 3: 39-43.

ROBB, J.P. (1975)

Focal epilepsy: The problem, prevalence and contributing factors.

En: Adv. in Neurology vol. 8, Editores: D.P. Purpura, J.K. Penry, R.D.

Walter. Raven Press. New York. Págs. 11-22.

ROGERS, M.; MYERS, R.; JENKINSON, T. y HORNSEY, S. (1982)

Histology of the irradiated rat brain in the first post-irradiation year.

British Journal of Radiology; 55: 208-212.

ROIZIN, L. (1968)

Histopathologic findings.

Brain Res.; 7: 28-37.

ROSE, J.E.; MALLIS, L.I.; KRUGER, L. y BAKER, C.P. (1962)

Effects of heavy, ionizing, monoenergetic particles on the cerebral cortex.

Histological appearance of laminar lesions and growth of nerve fibers after laminar destructions.

J. Comp. Neurol.; 115: 243-296.

ROSE, G. (1966)

Permanently implanted recording electrodes for immature animals.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 21: 395-396.

ROSOMOFF, H.L.; CLASEN, R.A.; HARTSTOCH, R. y BEBIN, J.

(1965)

Brain reaction to experimental injury after hypothermia.

Archives of Neurology; 13: 337-345.

ROSSI, G.F. (1980)

Why, when and how surgery of epilepsy?

Acta Neurochirurgica. Suppl. 30: 7-11.

ROSSI, G.F.; SCERRATI, M. y ROSELLI, R. (1985)

Epileptogenic cerebral low grade tumours: Effects of interstitial stereotactic irradiation on seizures.

Appl. Neurophysiol.; 48: 127-132.

ROWE, S.N. y WATTS, J.W. (1936)

Traumatic epilepsy with cortical scar. Diagnosis and results in 20 cases.

Med. Ann. D.C.; 5: 298-301.

SAFDARI, H.; CASTAN, J.B.; DUBOIS, G.; BOURBOTTE, G y GROS, C. (1985)

Lesions cerebrales postradiotherapiques.

Rev. Neurol. (Paris); 141: 553-561.

SAMORAJSKI, T.; ZEMAN, W. y ORDY, J.M. (1964)

Histochemistry of particle microbeam lesions in the brain mouse.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 23: 264-273.

SAMORAJSKI, T.; ZEMAN, W y ORDY, J.M. (1967)

Ultrastructural changes in the cerebellum after focal deuteron irradiation.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 26: 40-46.

SARBY, B. (1974).

Cerebral radiation surgery with narrow gamma beams. Physical experiments.

Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.; 13: 425-445.

SATO, M. y AUSTIN, G. (1964)

Acute radiation effects on mammalian synaptic activities.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores; T.J.

Haley y R.S. Snider. Little, Brown y Co.; Boston. Pág.; 272-279.

SATO, S. (1964)

The epidemiological and clinico-statistical study of epilepsy in Niagata City.

Clinical Neurology (Tokyo); 4: 413-424.

SATRAN, R.; LAPHAM, L.W. y KIDO, D.R. (1984)

Radionecrose cerebrale tardive apres irradiation conventionnelle des tumeurs cerebrales.

Rev. Neurol. (Paris); 140(4): 249-225.

SCHADE, J.P. y CAVENESS, W.F. (1968)

Pathogenesis of X-radiation in the monkey cerebral cortex. IV. Alteration in dendritic organization.

Brain Res.; 7: 59-86.

SCHEIBEL, M.E. y SCHEIBEL, A.B. (1968)

On the nature of dendritic spines, report of a workshop.

Communications in Behavioral Biology; I: 231-265.

SCHEIBEL, M.E.; CRANDALL, P.H. y SCHEIBEL, A.B. (1974)

The hippocampal dentate complex in temporal lobe epilepsy. A Golgi study.

Epilepsia; 15: 55-80.

SCHEIDEGGER, S. (1960)

Spätschädigung des Rückenmarkes bei Röntgenbestrahlung.

Radiol. Clin.; 29: 65-73.

SCHMALBACH, K. (1970)

An animal model of the epileptic process.

Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie; 3: 162-175.

SCHNEIDER, A. y EPSTEIN, B. (1931)

The effects of local freezing of the central nervous system of the cat.

Archives of Neurology and Psychiatry; 25: 1263-1270.

SCHOLZ, W. (1934)

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Roentgenstrahlung auf das reife Gehirn.

Z. Ges. Neurol. Psychiat.; 150: 765-773.

SCHOLZ, W. (1935)

Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Roentgen und Radiumstrahlen.

Klin. Wschr.; 14: 189-199.

SCHOLZ, W.; DUCHO, E.G. y BREIT, A. (1959)

Experimentelle Roentgen-spätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninches. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf das zentralnervöse Gewebe.

Psychiat. Neurol. Jap.; 61: 417-425.

SCHOLZ, W.; SCHLOTE, W. y HIRCHBERGER, W. (1962)

Morphological effect of repeated low dosage and single high dosage application of X-irradiation to the central nervous system.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores: T.J.

Haley y R.S. Snider. Academic Press, Inc.; New York. Pág.: 211-232.

SCHWARTZBAUM, J.S.; HUNT, E.L.; DAVIES, B.P. y KIMELDORF, D.J. (1958)

The effect of whole body X-irradiation on the electroconvulsive threshold in the rat.

J. Comp. and Physiol. Psychol.: 51: 181-184.

SCOTT, P.P. (1977).

The cat as an experimental animal.

Proc. R. Soc. Med.: Jan 70 (1): 1-3.

SHABADASH, A.P. (1957)

Preliminary summaries of papers presented at All-Union conference on the use of Radioactive and Stable Isotopes and Radiations in the National Economy and in Science. Moscú, págs. 46-58.

SHOLL, D.A. (1953)

Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat.

J. Anat.: 87: 387-406.

SIEVEKING, E.H. (1857)

On epilepsy and epileptiform seizures. J. Churchill, London.

SINGER, J.R. y CROOKS, L.E. (1983)

NMR blood flow measurements in the human brain.

Science: 221: 654-656.

SMITH, S.M.; BROWN, H.O.; TOMAN, J.E.P. y GOODMAN, L.S.

(1947).

The lack of cerebral effects of d-tubocurarine.

Anesthesiology; 8: 1-14.

SMITH, T.G.Jr. y PURPURA, D.P. (1960)

Electrophysiological studies on epileptogenic lesions of cat cortex.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 12: 59-82.

SNIDER, R.S.; y NIEMER, W.T. (1961)

A stereotaxis atlas of the cat brain.

University of Chicago Press, Chicago.

SOMA, L.R. (1983).

Anesthetic and analgesic considerations in the experimental animal.

Ann. N.Y. Acad. Sci.; 406: 32-47.

SOMMER, W. (1880)

Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie.

Arch. Psychiatry; 10: 631-675.

SPERANSKY, A.D. (1943)

A Basis for the Theory of Medicine. International Publishers, New York.

SPIEGEL, E.A. y WYCIS, H.T. (1958)

Pallidotomy and pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders.

Neurology; 8: 734-740.

SPIEGEL, M.R. (1969).

Estadística. México, McGraw-Gil.

SPIELMEYER, W. (1930)

The anatomic substratum of the convulsive state.

Arch. Neurol. Psychiatry; 23: 869-875.

STARBUCH, D. (1962)

Effects of low level radiation on audiogenic convulsive seizures in mice.

En: Response of the Nervous System to ionizing radiation, Editores: T.J.

Haley Y R.S. Snider Academic Press, New York. Pág.: 513-531.

STERCOVA, A. (1966)

Dynamics of neurohistological changes in an epileptogenic focus produced by

alumina cream in the rat. En: Comparative and Cellular Patho-Physiology of

Epilepsy, Editor: Z. Servitt. Excerta Medica, Amsterdam.

STERN, LS. (1957)

Preliminary summaries of papers presented at All-Union conference on the use

of radioactive and stable isotopes and radiations in the national economy and

in science. Moscú. Pág.: 16-23.

SUTTON, D. (1962)

A multiple electrode appliance for chronic recording from small animals.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 14: 772-773.

SUTTON, G.G. y OLDSTONE, M.B.A. (1969).

Evidence against pyridoxine deficiency as the mechanism in penicillin seizures.

Neurology; 19: 859-864.

SUZUKI, J. (1976)

The parosysmal discharges of the EEG in the E₁ mouse.

Experientia; 32: 336-338.

SYPERT, G. W. y WARD, A.A., Jr. (1967)

The hyperexcitable neuron: Microelectrode studies of chronic epileptic focus in the intact, awake monkey.

Exp. Neurol.; 19: 104-114.

TANAKA, R. (1969)

Electron microscopic study of ouabain-induced edematous brain.

Brain Nerve; 21: 853-861.

TANAKA, T. y GUILLON, R. (1975)

Effet d'embrasement et decharges intercritiques dans le systeme limbique du chat. Influence du sommeil.

Rev. EEG Neurophysiol.; 10: 26-29.

TEASDALL, R.D. y STAVRAKY, G.W. (1953)

Responses of deafferented spinal neurons to corticospinal impulses.

J. Neurophysiol.; 16: 367-375.

TEASDALL, R.D.; MAGLADERY, J.W. y RAMEY, E.H. (1958)

Changes in reflex patterns following spinal cord hemisection in cats.

Bull Hopkins Hosp.; 108: 223-235.

TEMPKIN, O. (1945)

The falling sickness. John Hopkins Press. Baltimore.

THICKBROOM, G.W. (1984)

Spatio-temporal mapping of evoked cerebral activity.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 59(6): 425-431.

TINKLER, C.J. (1977)

Anesthesia in the cat.

Vet. Rec.; 101(18): 374.

TONNIES, J.F. y KORNMÜLLER, A.E. (1933)

Registrierung der spezifischen Aktionsstréme von architektonischen Rindenfeldern mittels des Tönnieschen Neurographen.

Dtsch. Z. Nervenheilk.; 130: 166-172.

TORACK, R.M.; TERRY, R.D. y ZIMMERMAN, H. M. (1959)

The fine structure of cerebral fluid accumulation: I. Swelling secondary to cord injury.

American Journal of Pathology; 35: 1135-1147.

TOTH, S.A.; SOLYOM, A. y TOTH, Z. (1984)

One possible mechanism of central pain. Autokindling phenomenon on the phantom limb or sensory loss oriented patient.

Acta Neurochir (Wien): 33 (Suppl.): 459-469.

TRACY, S.G. (1905)

High-frequency high potential currents, and X-radiations in the treatment of epilepsy.

New York Med. Jour.: 81: 422-424.

TUBIANA, M. y DUTREIX, J. (1963).

Bases physiques de la radiotherapie et de la radiobiologie. Paris, Masson.

TUROWSKI, K.; FIKE, J.R.; CANN, C.E.; HIGGINS, R.J.; DAVIS, R.L.; GUTIN, P.H.; PHILLIPS, T.L. y WEAVER, K.A. (1986)

Normal brain iodine-125 radiation damage: Effect of dose and irradiated volume in a canine model.

Radiology: 158: 833-838.

UNGERSTEDT, U. (1971)

Postsynaptic supersensitivity of the nigro-striatal dopamine system.

Acta Physiol. Scand. Suppl.: 367: 69-93.

VAN DYKE, D. y JANSSEN, P. (1963)

Removal of cerebral cortical tissue with negligible scar formation using a beam of high-energy particles.

J. Neurosurg.: 20: 289-297.

VAQUERO, J.; OYA, S.; MANRIQUE, M.; LOZANO, A.P.;

ZAMORANO, L. y BRAVO, G. (1977)

Ultrastructural study of the astroglial reaction in the focal experimental epilepsy.

Trab. Inst. Cajal Invest. Biol.: 69: 181-187.

VAQUERO, J.; OYA, S.; MANRIQUE, M.; LOZANO, A.P. y BRAVO, G.

(1978)

Cytological alterations in alumina cream epilepsy.

Acta Neurochir. (Wien); 42: 235-243.

VAQUERO, J.; OYA, S.; CABEZUDO, J.M. y BRAVO, G. (1982)

Morphological study of human epileptic dendrites.

Neurosurgery; 10: 720-724.

VAQUERO, J. (1986)

Neuroglía epiléptica: un nuevo concepto biológico. En: I Premio

Iberoamericano de Epilepsia. Laboratorio Labaz.

VELASCO, M.; VELASCO, F.; MARQUEZ, I.; CEPEDA, C. y

ESTRADA- VILLANUEVA, F. (1985)

Alumina cream induced focal motor epilepsy in cats. IV Excision of the perilesional cortex.

Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.; 60: 548-557.

VELLING, V.A.; GALDINOV, G.V. y GROMOVA, S.A. (1982)

Changes in neocortical function in response to the direct action of optical radiation.

Fiziol. Zh. SSSR.; 68(7): 999-1006.

VERMESS, M.; STEIN, S.C.; AJMONE-MARSAN, C. y DICHIRO, G.

(1972)

Angiography in "idiopathic" focal epilepsy.

Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.; 115: 120-125.

VISSER, S.L. (1962)

The reactivity of alumina cream foci in rabbits.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; 14: 747-750.

VOGEL, F.S. y PIKERING, J.E. (1956)

Demyelination induced in the brains of monkeys by means of fast neutrons.
Pathogenesis of the lesion and comparison with the lesions of multiple
sclerosis and Schilder's disease.

J. Exp. Med.; 104: 435-450.

VOGEL, F.S. (1959)

Changes in the fine structure of cerebellar neurons following ionizing radiation.

J. Neuropath. Exp. Neurol.; 18: 58-65.

VON WIESER, W. (1939)

Die Roentgentherapie der traumatischen Epilepsie.

Mschr. Psychiat. Neurol.; 101: 171-179.

WADA, J.A. (1976)

Preface. En: Kindling, editado por J.A. Wada y R.T. Ross, Raven Press,
New York, 1986; pág.: V-VI.

WADDINGTON, M.M. (1970)

Angiographic changes in focal motor epilepsy.

Neurology; 20: 879-888.

WAKISAKA, S.; O'NEIL, R.R.; KEMPER, T.L.; VERRELLI, D.M. y

CAVENESS, W.F. (1979)

Delayed brain damage in adult monkeys from radiation in the therapeutic
range.

Radiation Research; 80: 277-291.

WALKER, A.E. y JOHNSON, H.C. (1945)

Convulsive factor in commercial penicillin.

Arch. Surg.; 50: 69-73.

WALKER, A.E. (1949)

Electrocorticography in epilepsy.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol.; Suppl. 2: 30-37.

WALKER, A.E.; POGGIO, G.F. y ANDY, O.J. (1956)

Structural spread of cortically induced epileptic discharges.

Neurology (Minneap.); 6: 616-626.

WALL, P.D.; NATHAN, P.W. y NOORDENBOS, W. (1973)

Ongoing activity in periferal nerve. I. Interactions between electrical stimulation and ongoing activity.

Exp. Neurol.; 38: 90-98.

WALTER, W.G. (1936)

The location of cerebral tumours by electroencephalography.

Lancet; 2: 305-312.

WALTREGNY, A. y PETROV, V. (1979)

Experimental interstitial irradiation (Iridium 192) in the cat. EEG Aspects.

En: Stereotactic cerebral irradiation. Editado por Gabor Szikla, París, Ed.

Elsevier, págs. 131-135.

WARD, A.A. Jr.; McCULLOCH, W.S. y KOPELOFF, N. (1948)

Temporal and spatial distribution of changes during spontaneous seizures in monkey brain.

Journal of Neurophysiology; 11: 377-386.

WARD, A.A., Jr. (1961)

Some properties of single epileptic neurons.

Arch. Neurol.; 5: 308-313.

WARD, A.A.Jr. (1965)

Autorhythmic activity of epileptic neurons. Proceedings of the International Symposium on Comparative and Cellular Pathophysiology of Epilepsy.

Excerpta Med. Int. Cong. Ser.; 124: 60-74.

WARD, A.A. Jr.; HERBERT, H.J. y POPE, A. (1969a)

Clinical and experimental challenges of the epilepsies.

En: Basic mechanisms of the epilepsies. Eds.: Herbert, H.J.; Ward, A.A. y Pope, A. Little, Brown and Co. Boston, págs. 1-12.

WARD, A.A. Jr. (1969b)

The epileptic neuron. chronic foci in animals and man.

En: Basic mechanisms of the epilepsies. Editores: H.H. Jasper, A.A. Ward Jr.; A. Pope. Little Brown and Co., Boston; pág.: 273-288.

WARD, A.A. Jr. (1972)

Topical convulsant metals.

En: Experimental models of epilepsy. Editores: D.P. Púrpura; J.K. Penry; D. Tower, D.M.; Woodbury, R. Raven Press, New York. Págs.: 229-319.

WARD, A.A. Jr. (1983)

Perspectives for surgical therapy of epilepsy.

En: Epilepsy. Editores: Ward, A.A. Jr.; Penry, J.K. y Purpura, D. New York: Raven Press. Pág.: 371-375.

WARFIELD, M.S. y GRAY, W.I. (1984)

The cat as a research subject.

Physiologist; 27(4): 177-189.

WEBSTER, W. (1981)

Morphological asymmetries of the cat brain.

Brain Behav. Evol.; 18: 72-79.

WELLS, W.C. (1812)

Transactions of the Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge. London, Vol. III.

WENDE, S. (1963)

Das radiologisch ausgelöste Hirnödem und seine Verhütung I. Teil:

Tierexperimentelle Untersuchungen. II. Teil: Untersuchungen an Hirntumorpatienten.

Fortsch. Röntgenstr.; 98: 589-594.

WESSLER, S. (1976)

Introduction: What is a model? En: Animal models of thrombosis and hemorrhagic diseases.

National Institutes of Health, Bethesda, Md., pág.: 12-16.

WESTRUM, L.E.; WHITE, L.E. y WARD, A.A.Jr. (1964)

Morphology of the experimental epileptic focus.

J. Neurosurg; 21: 1033-1046.

WESTRUM, L.E. y BLACK, R.G. (1968)

Changes in the spinal trigeminal nucleus after ipsilateral rhizotomy.

Brain Res.; 11: 706-709.

WHISTLER, K.E.; TEWS, J.K. y STONE, W.E. (1968).

Cerebral aminoacids and lipids in drug-induced status epilepticus.

Journal of Neurochemistry; 15: 215-220.

WHITTAKER, V.P. y GRAY, E.G. (1962)

The synapse: biology and morphology.

Brit. Med. Bull.; 18: 223-228.

WILLIAMS, R.S.; FERRANTE, R.J. y CAVINESS, V.S. Jr. (1978)

The Golgi rapid method in clinical neuropathology: the morphologic consequences of suboptimal fixation.

J. Neuropathol. Exp. Neurol.; 37: 13-33.

WILLIS, Thomas (1684)

Dr. Willis's practice of physick, being the whole works of that physician.

London.

WILLMORE, A.J.; FULLER, P.M.; BUTLER, A.B. y BASS, N.H. (1975)

Neuronal compartmentation of ionic cobalt in rat cerebral cortex during initiation of epileptiform activity.

Exp. Neurol.; 47: 280-289.

WILLMORE, L.J.; SYPERT, G.W.; MUNSON, J.B.; y HURD, R.W.

(1978)

Chronic focal epileptiform discharges induced by injection of iron into rat and cat cortex.

Science; 200: 1501-1502.

WINKLER, C. y POTTER, A. (1914)

An anatomical guide to experimental research on cat's brain.

Verluys, Amsterdam. 35 páginas.

WYLER, A.R.; FETZ, E.E. y WARD A.A. Jr. (1973)

Spontaneous firing patterns of epileptic neurons in motor cortex of chronic monkey.

Exp. Neurol.; 40: 567-585.

YAAR, I.; RON, E.; MODAN, B.; RINOTT, Y.; YAAR, M. y MODAN, M. (1982)

Long-lasting cerebral functional changes following moderate dose X-radiation treatment to the scalp in childhood: an electroencephalographic power spectral study.

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; 45: 166-169.

ZEMAN, W. (1949)

Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn.

Arch. Psychiat. Nervenkr.; 182: 713-720.

ZEMAN, W. (1950)

Toleranzdosis des Hirngewebes bei der Röntgentiefenbestrahlung.

Strahlentherapie; 81: 549-563.

ZEMAN, W.; CURTIS, H.J. y BAKER, C.P. (1961)

Histopathologic effect of high energy particle microbeams on the vascular cortex of the mouse brain.

Radiat. Res.; 15: 489-497.

ZEMAN, W.; SAMORAJSKI, T. y CURTIS, H.J. (1962)

Histochemical studies on mouse brains irradiated with high energy deuteron microbeams.

En: Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System, International Atomic Energy Agency, Viena. Pág.: 297-310.

ZEMAN, W. (1963)

Disturbances of nucleic acid metabolism preceding delayed radionecrosis of nervous tissue.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA: 50: 626-637.

ZEMAN, W.; CARSTEN, A. y BIONDO, S. (1964)

Cytochemistry of delayed radionecrosis of the murine spinal cord.

En: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Editores: T.J. Haley y R.S. Snider. Little, Brown and Co., Boston. Pág.: 105-117.

ZEMAN, W. (1966)

Pathogenesis of radiolesions in the mature central nervous system.

En: Proceedings of the Fifth International Congress of Neuropathology. Excerpta Medical Foundation. Pág.: 302-323.

ZEMAN, W.; ORDY, J.M. y SAMORAJSKI, T. (1968)

Modification of acute radiation effect on cerebellar neurons of mice by Actinomycin.

D. Exp. Neurol.: 21: 52-60.

ZEMAN, W. y SAMORAJSKI, T. (1971)

Effects of irradiation on the nervous system.

En: Pathology of Irradiation. Editor: C.C. Berdjis. Williams and Williams Co. Baltimore. Págs.: 213-377.

ZIPF, K. (1966)

Einfluss von Radiomimetica und Röntgenstrahlen auf die Permeabilität der Bluthirnschranke.

Arch. Exp. Path. Pharmac.: 254: 83-88.

ZOOK, B.C.; BRADLEY, W.E.; CASARETT, G.W. y ROGERS, Ch.

(1980)

Pathologic findings in canine brain irradiated with ractionated fast neutrons of photons.

Radiation Research: 84: 562-578.

ZUCKERMANN, E.C. y GLASER, G.H. (1968)

Hippocampal epileptic activity induced by localized ventricular perfusion with high-potassium cerebrospinal fluid.

Exp. Neurol.: 20: 87-110.

ZÜLCH, K.J. (1960)

Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlenspätnekrose des Hirns.

Deutsch. Med. Wschr.: 85: 293-301.

ZÜLCH, K.J. (1963)

Morphologische Veränderungen an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeiten am normalen Hirn Sonderbände.

Strahlentherapie: 52: 47-56.