

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA CEREBRAL EN UN MODELO BIOLÓGICO DE EPILEPSIA

Lic. Jacqueline Guerrero Abreu,<sup>1</sup> Lic. José L. Pérez Alejo<sup>2</sup> y Dr. Héctor Hernández Rodríguez<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se reportó que el *Mangolian gerbils* es un excelente animal para modelos experimentales de epilepsia en humanos, por su predisposición a crisis convulsivas audiogénicas. Este trabajo se propuso contribuir a la caracterización de la actividad bioeléctrica cerebral de estos animales como un elemento objetivo para su clasificación, en dependencia de su sensibilidad al estímulo acústico se logró detectar en análisis visual del electroencefalograma (E.E.G) 3 patrones de respuesta de acuerdo con su reactividad al estímulo. El análisis cuantitativo del electroencefalograma mostró 2 tipos de respuesta cuya caracterización coincidió con la clasificación conductual en sensibles y resistentes. Se demostró la posibilidad de utilizar estos animales como modelos biológicos para el estudio de la epilepsia y el ensayo de drogas anticonvulsivas y antiepilépticas.

Descriptores DeCS: CORTEZA CEREBRAL/ efecto de radiación; CEREBRO/ efecto de radiación; ANTICONVULSIVOS; ELECTROENCEFALOGRAFIA; ANIMALES DE LABORATORIO.

El problema de la epilepsia en las últimas décadas ha atraído cada vez más la atención de los investigadores de diferentes especialidades. Por datos aportados por la literatura científica actual,<sup>1</sup> la morbilidad de la epilepsia en algunos países alcanza hasta el 1 % de la población, en nuestro país es de 0,7 %. Otro factor de interés es que esta entidad se presenta en personas jóvenes y limita su capacidad tanto, intelectual como física.

El desarrollo de nuevos medicamentos anticonvulsivos y antiepilépticos requiere del modelaje experimental en animales de laboratorio. Un modelo experimental de tipo genético no está estandarizado en nuestro país y puede contribuir, no sólo al estudio de la fisiopatología de la epilepsia sino también, a la evolución de nuevas drogas provenientes de la flora nacional y contribuir al desarrollo de la industria médico-farmacéutica en nuestro país, la cual re-

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Biológicas. Investigadora Agregada.

<sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Auxiliar.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina. Especialista en Neurofisiología.

presenta en estos momentos un importante renglón económico.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar la actividad bioeléctrica cerebral a través del EEG en un grupo de animales genéticamente epileptógenos para su utilización como modelo biológico en el estudio de drogas anticonvulsivas y antiepilépticas

## MÉTODOS

Se utilizaron 16 *Mongolian gerbils*, cuyo peso oscilaba entre 70 y 100 g, provenientes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB).

Después de 10 días de reposo los animales, anestesiados previamente con halotan, fueron paralizados con succinil colina intraperitoneal en dosis de 20 mg/kg de peso y se ventilaron mecánicamente durante todo el experimento. Se les realizó una incisión longitudinal en la línea media de la cabeza para exponer el cráneo y se les insertaron 8 electrodos epicranialmente en áreas anteriores, centrales y posteriores para registrar el electroencefalograma en un electroencefalógrafo de 8 canales (NIHON KOHDEN).

Para la inducción de las crisis epilépticas se utilizó una caja de resonancia. El estímulo sonoro fue de 100 dB, con una duración de 5 seg, y se observó la conducta de los animales durante 5 min postestímulo.

Se realizó el análisis cuantitativo del EEG (EEGc) en un equipo MEDICID-03M de producción nacional y se analizó el espectro de frecuencia para cada derivación.

Se realizaron 3 registros durante el experimento:

- Un registro basal de 3 min de duración.
- Un registro durante el estímulo sonoro de 10 seg de duración.
- Un registro postestímulo de 3 min de duración.

El proceso de la actividad bioeléctrica cerebral a través del EEG para el estudio descriptivo del modelo se realizó midiendo las frecuencias y amplitudes con una regla graduada (NIHON KOHDEN) en el papel de registro, además se identificaron los grafos elementos irritativos o epileptógenos.

El estudio de la actividad bioeléctrica cerebral (ABC) se realizó «a ciegas», sin conocer la clasificación conductual del grupo de animales estudiados.

## RESULTADOS

El estudio conductual de los animales sometidos a crisis audiogénicas permitió detectar los grados de severidad de las crisis que fueron clasificados en una escala de rangos la cual se expone en la Guía Metodológica de Farmacología Preclínica de Plantas Medicinales del MINSAP,<sup>2</sup> así como los detalles del modelo conductual. Esta escala permitió clasificar a los animales según su respuesta al estímulo en sensibles y resistentes. El estudio de la ABC se realizó «a ciegas», sin conocer la clasificación conductual del grupo de animales estudiados. La actividad de base del EEG en estos animales fue poco organizada con mezcla de frecuencias.<sup>4</sup> La actividad predominante estuvo desplazada hacia las bandas rápidas con frecuencias entre 13 y 20 Hz, la amplitud es diferente en las distintas regiones del registro; se observó la de mayor amplitud en las regiones centrales coincidiendo con las regiones donde se detectan los paroxismos. Los paroxismos principales fueron focales en región central izquierda con propagación a la misma contralateral, regiones temporales y occipitales. El patrón de aparición fue crítico e intercrítico, los primeros de más de 4 s de duración. La actividad paroxística fue del tipo de ondas lentas de alto voltaje, de 3,5 cps y 200 a 300 mv. Se observaron además, toda una gama de grafoelementos

irritativos o epileptógenos, desde polipuntas, punta-ondalenta y ondalenta de diente de sierra. Durante el estímulo sonoro aparecen paroxismos con un aumento de la duración de la descarga hipersincrónica de más de 8 s de duración. De manera general se pueden describir dentro de esta serie 3 patrones de actividad.

**Patrón I:** Modificó el EEG durante el estímulo.

**Patrón II:** No modificó el EEG durante el estímulo.

**Patrón III:** Actividad de EEG posestímulo de mayor voltaje.

Es de señalar que aún estableciendo estos patrones para la maniobra de activa-

ción, la actividad de base en estos animales si presenta las anomalías electroencefalográficas típicas de la epilepsia. El 80 % de los animales clasificados como sensibles en el estudio conductual presentó el patrón I de actividad electroencefalográfica y el resto, el patrón III; las clasificadas como resistentes presentaron todas el patrón II.

El análisis del espectro de frecuencias en estos animales se muestra en las figuras 1 y 2; se caracteriza por una alta energía en las frecuencias lentas, la cual va disminuyendo en el resto de las bandas de frecuencias. Se observó además la existencia

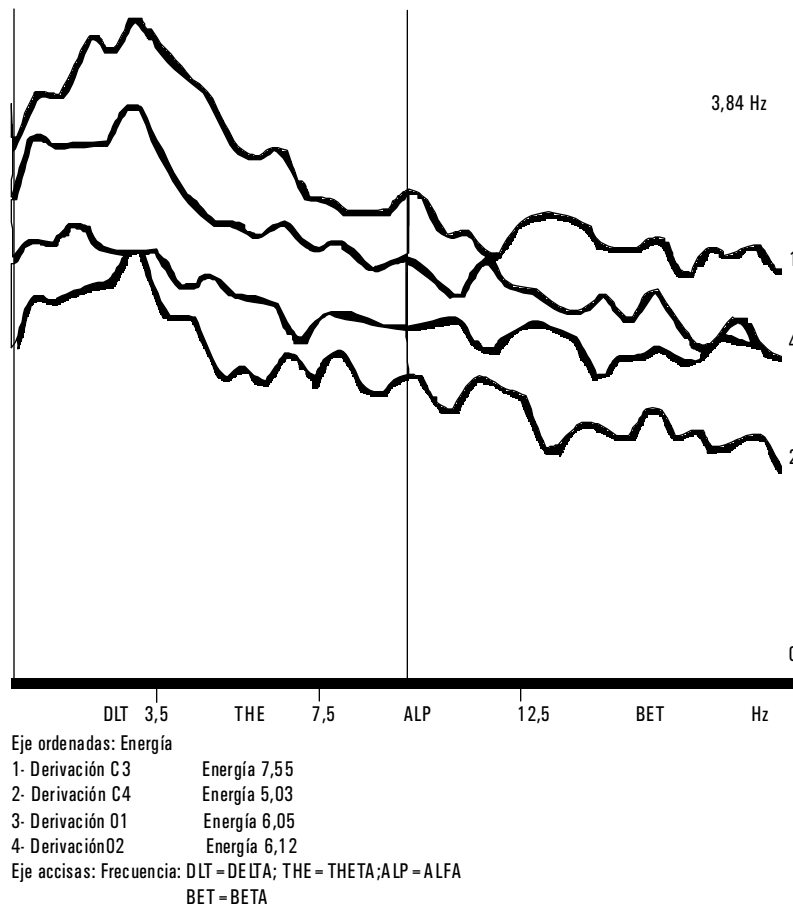


Fig. 1. Análisis del espectro de frecuencia.

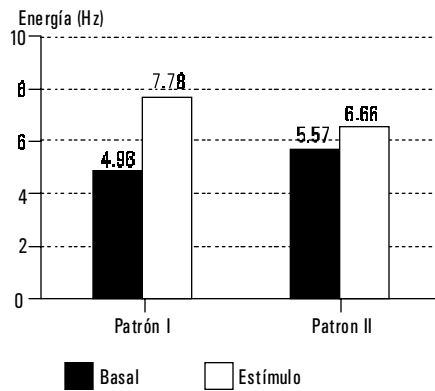


Fig. 2. Valores de la energía en el estado basal y durante el estímulo en los patrones I y II.

de asimetría en la energía, fundamentalmente en las regiones centrales. El espectro de frecuencias en el estado posestímulo nos mostró 2 tipos diferentes de respuestas:

1. Mantuvieron los valores de energía similares al estado basal.
2. Sostuvieron un marcado aumento de la energía en todas las bandas de frecuencia.

Estos 2 tipos de respuesta al estímulo se correlacionan con la clasificación de estos animales en sensibles y resistentes según su respuesta conductual ante el estímulo, coincidiendo las resistentes con el tipo 1 de respuesta y las sensibles, con el 2.

## DISCUSIÓN

La variabilidad de incidencia y patrones de crisis en diferentes laboratorios y poblaciones de gerbils<sup>5,6</sup> estimularon el estudio conductual y electrofisiológico del Mongolian proveniente del CENPALAB en nuestro país. En nuestras observaciones sobre la conducta del animal hemos en-

contrado similitud con las referidos por Loskota<sup>3</sup> y otros en cuanto a los signos y grados de severidad, sin embargo en nuestros animales no se hallaron tendencias a manifestar, de forma consecutiva, los grados detallados por este autor.<sup>5</sup> Para la valoración más exacta de cada signo se estableció una escala de puntuación que permitió clasificar a los animales en sensibles y resistentes. Existen numerosas similitudes entre las crisis audiogénicas en roedores y ciertos trastornos convulsivos generalizados en el humano. Se considera que el origen anatómico de estas crisis audiogénicas es el mismo que el de las crisis fotogénicas o las crisis de ausencia en humanos.<sup>7,8</sup> La diferencia entre éstas, para las crisis inducidas sensorialmente, puede ser una diferencia de especies.<sup>2</sup> El sistema nervioso humano y el de los roedores responden de forma similar a los estímulos sensoriales que provocan crisis,<sup>9</sup> por lo que es posible que los mecanismos bioquímicos y fisiológicos sean similares en estas especies.<sup>2,9</sup> El EEG en los animales en general no es una actividad organizada con ritmos predominantes en las diferentes regiones como ocurre en el humano,<sup>10</sup> pero sí presenta un patrón de distribución uniforme, en nuestros animales (*Mongolian gerbils*) presenta una actividad de base con presencia de grafoelementos epileptógenos.

Al finalizar este estudio llegamos a la conclusión que el análisis visual del EEG reveló signos de irritación cortical focal en regiones centrales con generalización secundaria. Se logró identificar 3 patrones de respuesta según su reactividad al estímulo sonoro; el análisis del espectro de frecuencia permitió identificar 2 tipos de respuesta de acuerdo con el estímulo y que los resultados demostraron que estos animales pueden ser utilizados como modelos biológicos en el estudio de drogas anticonvulsivas y antiepilépticas.

## SUMMARY

It was reported that Mongolian gerbils is an excellent animal for experimental models of epilepsy due to its predisposition to audiogenic convulsive seizures. This paper was aimed at contributing to the characterization of the bioelectrical cerebral activity of these animals as an objective element for their classification. Depending on its sensitivity to the acoustic stimulus, it was possible to detect in a visual analysis of the electroencephalography 3 patterns of response according to its reactivity to the stimulus. The quantitative analysis of the electroencephalography showed 2 types of response whose characterization coincided with the behavioral classification into sensitive and resistant. The possibility to use these animals as biological models for the study of epilepsy and the trial of anticonvulsant and antiepileptic drugs was demonstrated.

Subject headings: CEREBRAL CORTEX/radiation effects; BRAIN/radiation effects; ANTICONVULSANTS; ELECTROENCEPHALOGRAPHY; ANIMALS, LABORATORY.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peñalver JC, Estévez M, eds. Temas de electroencefalografía clínica. Ciudad de La Habana: ISMM, 1982:40-63.
2. Guía Metodológica de Farmacología Pre-clínica de Plantas Medicinales. Validación Farmacológica de Acciones. Cuba, MINSAP; 1994:3.
3. Loskota WJ, Lomax P, Rich ST. Gerbils as a model for the study of the epilepsies. *Epilepsia* 1974;81:267-73.
4. Maxon S, Cowen JS. Electroencephalographic correlates of the audiogenic response of inbred mice. *Physiol Behav* 1976;16:623-9.
5. Seyfried TN. Convulsive disorders. En: Foster HL, Small JD, Fox J, eds. *The mouse in biomedical research*. New York: Academic Press, 1992:97-124.
6. Seyfried TN, Glaser GH. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia* 1985;26(2):143-50.
7. Karl RB. Antiepileptic drug development. *Epilepsia* 1978;19:393-408.
8. Kaplan H, Mizejesky C. Development of seizure in the Mongolian gerbils. *J Comp Physiol Psychol* 1972;81:267-73.
9. Brozino JD. Quantitative analysis of EEG. General concepts and animal studies. *IEEE transact on biomedical engineering* 1994;31(12):850-6.
10. Anderson VE. Family studies of epilepsy. En: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF, eds. *Genetic basis of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1992:103-12.

Recibido: 14 de mayo de 1997. Aprobado: 12 de marzo de 1998.

Lic. *Jacqueline Guerrero Abreu*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700. Ciudad de La Habana. Cuba.