



# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurología



ORIGINAL

## Descifrando la fisiopatología de la epilepsia en un modelo animal: el pentilentetrazol induce la activación pero no la muerte de las neuronas de la amígdala extendida medial

G. Pereno\* y C. Beltramino

Cátedra de Neurofisiología y Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Recibido el 10 de junio de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Amígdala extendida medial;  
Epilepsia;  
Fos;  
GABA;  
Pentilentetrazol

### Resumen

**Introducción:** Desde mitad del siglo xx se ha apuntado a la importancia de la amígdala en la epilepsia, aunque los mecanismos básicos de esta participación en su mayoría son aún desconocidos. Esta ignorancia es aún mayor cuando se tienen en cuenta las distintas subdivisiones de la amígdala, especialmente sus partes mediales. En este trabajo evaluamos la participación de la amígdala extendida medial en un modelo animal de epilepsia, así como las consecuencias que tiene el epileptógeno en esta estructura cerebral.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratas adultas Wistar machos (n = 48); 24 animales recibieron inyecciones intraperitoneales de pentilentetrazol y 24, de salina. Luego de 2, 6, 12 y 24 h de sobrevida, los animales se fijaron, y sus cerebros se cortaron seriadamente y se procesaron para fos (inmunoquímica) y muerte neuronal con la técnica A-Cu-Ag. Los datos se analizaron con un ANOVA de 2 vías seguido de un test *post-hoc* (LSD de Fisher).

**Resultados:** Muy poca activación fos se halla en animales controles. En animales experimentales, fos fue rápidamente inducida en la amígdala extendida medial a las 2 h. Esta activación fue sostenida hasta las 12 h y retornó a valores basales a las 24 h. Sin embargo, el estado epiléptico no produjo muerte neuronal.

**Conclusiones:** Se demuestra así una participación de la amígdala extendida medial en mecanismos epilépticos en los cuales subyace un componente inhibitorio. Sin embargo, el estado epiléptico inducido no produce muerte neuronal en esta estructura.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gpereno@psyche.unc.edu.ar (G. Pereno).

**KEYWORDS**

Medial extended amygdala;  
Epilepsy;  
Fos;  
GABA;  
Pentylentetrazole

**Understanding the pathophysiology of epilepsy in an animal model: pentylentetrazole induces activation but not death of neurons of the medial extended amygdala**

**Abstract**

**Introduction:** Since middle of the 20th century the importance of amygdala in epilepsy it has suggested, although the basic mechanisms of this participation are still unknown. This ignorance increases when the different subdivisions of amygdala are considered, especially the medial amygdala. In this work we assess the involvement of the medial extended amygdala in an animal model of epilepsy and the consequences of its application in this brain structure.

**Material and methods:** Forty eight adult Wistar male rats were used, of which 24 of them received i.p. injections of pentylentetrazole, and 24 (controls) were injected with saline. After 2, 6, 12 and 24 h survival, animals were fixed; the brains were sectioned serially and stained for fos (immunochemistry) and for neuronal death with the A-Cu-Ag technique. Data were analysed using two-way ANOVA followed by the Fisher post hoc test.

**Results:** Very few or no fos-immunoreactive neurons were seen in control animals. In experimental animals, fos was rapidly induced in structures of medial extended amygdala with peak levels at 2 h. Marked fos immunoreactivity persisted up to 12 h followed by a gradual return to baseline at 24 h. However, status epilepticus did not induced neuronal death.

**Conclusions:** These results show involvement of medial extended amygdala in epileptic mechanisms with an inhibitory component. However, neuronal death is not a consequence of status epilepticus-induced by pentylentetrazole.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a los distintos tipos de epilepsias es todavía limitado. Actualmente, se desconocen los factores que transforman una región del cerebro normal en epiléptico, por lo que el estudio de animales que presentan epilepsia resulta muy útil para el conocimiento de la fisiopatología de este grupo de enfermedades<sup>1</sup>.

El modelo animal más utilizado para estudiar la epilepsia es el modelo de estado epiléptico (EE). Para provocar el EE, se utilizan diferentes agentes convulsivos como el ácido kaínico<sup>2</sup>, la pilocarpina<sup>3</sup> y el pentilentetrazol (PTZ)<sup>4</sup> para inducir una fase aguda de EE caracterizado por crisis tónico-clónicas que no ceden. El problema básico en epileptología experimental consiste en determinar las condiciones que, en cada caso, alteran el equilibrio entre excitación e inhibición neuronal.

Por otra parte, la estructura anatómica denominada amígdala extendida medial (AMeXM) desarrollada por nuestro laboratorio<sup>5</sup> es un área del cerebro que no se ha estudiado en profundidad en el ámbito de la epilepsia experimental. Ésta consiste en dos subdivisiones mayores, una, la amígdala central y otra que incluye la amígdala medial y el núcleo intersticial de la estría terminal medial (NIETm), denominada división medial. El sistema de la AMeXM participa en el procesamiento de señales feromonales con efectos en el sistema endocrino y los aspectos emocionales y reproductivos de la conducta<sup>6,7</sup>.

Numerosos informes involucran al complejo amigdalino en enfermedades como la epilepsia<sup>8</sup>, la enfermedad de Alzheimer<sup>9</sup>, la depresión<sup>10</sup> y la ansiedad<sup>11</sup>. Específicamente, en el campo de la epilepsia, el interés en la amígdala como una estructura asociada a la epilepsia surgió en la década de los cincuenta, cuando se halló un considerable daño neuronal en pacientes que habían sufrido un EE. Los modelos animales han puesto de manifiesto que la amígdala es susceptible de ser dañada en el estado epiléptico y que éste produce cambios histopatológicos<sup>12,13</sup>. Sin embargo, muy poco se conoce acerca de los detalles de la distribución y los cambios temporales de estos cambios en la AMeXM.

Un modo de evaluar estos cambios es mediante el estudio de la expresión de genes tempranos<sup>14</sup>. Desde su descubrimiento como un gen de transcripción temprana, c-fos se ha utilizado como una herramienta de cartografía funcional y anatómica debido a que identifica células y circuitos neuronales que se activan en respuesta a diferentes estímulos<sup>14</sup>. En este trabajo, se ha procurado revelar el patrón de activación con la expresión del gen c-fos, la proteína fos, luego de la inducción del EE con PTZ. Asimismo, se realizó un estudio para revelar posible muerte neuronal como efecto de la aplicación del epileptógeno. El PTZ se ha utilizado frecuentemente en animales como un modelo de epilepsia generalizada; uniéndose al sitio para picrotoxina en el receptor GABA<sub>A</sub>, produce daño en la actividad del canal de cloro y así bloquea la actividad inhibitoria mediada por el GABA<sup>15</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3076221>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3076221>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)