

ISBN: 970-27-0770-6

PARTICIPACIÓN DE LA SEROTONINA EN LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ALTA Y RÁPIDA FRECUENCIA (250-500Hz), EN RATAS CON CRISIS ESPONTÁNEAS RECURRENTE.

**Medina-Ceja, L.,¹, Wilson, C.L.,² Bragin, A.², Morales-Villagrán, A.,
¹ Cordero-Romero, A*.¹**

Laura Medina Ceja (lmedina@cucba.udg.mx)

Charles L. Wilson (CLWilson@ucla.edu)

Anatol Bragin (ABragin@ucla.edu)

Alberto Morales-Villagrán (amorales@cucba.udg.mx)

Antonio Cordero Romero

¹Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. ²Departamento de Neurología, RNRC, University of California, Los Angeles.

La epilepsia es un síndrome de disfunción cerebral de carácter recurrente que se caracteriza por la descarga sostenida y anormalmente sincrónica de un grupo de neuronas cerebrales. La hipersincronización neuronal patológica se considera de importancia para la generación de los eventos epileptiformes electroencefalográficos que se presentan, tanto en modelos de epilepsia agudos, como crónicos.

Uno de los modelos que más se aproxima a la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) en humanos, es el de la administración intracerebral de ácido kaínico (AK) en ratas. En este modelo se han observado crisis espontáneas recurrentes. Asimismo, se han registrado oscilaciones de frecuencia muy alta y rápida, llamadas en inglés “fast ripples” (FRs), de 250 a 500 Hz, solas o que se superponen a las espigas interictales. Las FRs se han registrado en pacientes con ELT, limitadas a la región responsable de la generación de las crisis espontáneas, como el hipocampo y la corteza entorrinal (Tabla 1). Se ha demostrado en este modelo, que la frecuencia de las FRs es muy alta durante el sueño de ondas lentas, período en el que se ha observado que los niveles de serotonina son muy bajos. Asimismo, se ha encontrado que las oscilaciones de 200 Hz pueden ser bloqueadas con la administración de serotonina.

Con base en estos hechos, el presente trabajo pretendió determinar los efectos del Citalopram (un bloqueador de la recaptura de serotonina, CIT) sobre las FRs evocadas por la estimulación de la vía perforante. Para tal propósito, se implantó un arreglo de 4 microelectrodos de tungsteno móviles para registrar el hipocampo y una cánula guía para introducir una sonda de microdiálisis en el hipocampo posterior.

TABLA 1. Principales características electroencefalográficas de las FRs en ratas y pacientes con ELT. Abreviaciones: GD: giro dentado, CE: corteza entorrinal, HIP: hipocampo.

FRs en ratas:	FRs en pacientes con ELT
Frecuencia: 200-600 Hz Promedio: 1-6/min Amplitud: 0.2 y 1.5 mV Duración: 15-100 ms Localización: GD, CA1 y CE (Áreas epileptogénicas)	Frecuencia: 250-500 Hz Promedio: 0.5-6/min Amplitud: 100-400 μ V Duración: 15-100 ms Localización: HIP y CE (Áreas epileptogénicas)

Se procedió a la toma de muestras del dialisado cada 15 min (2 μ l/min) para posteriormente pasar 10 pulsos de 200 y 400 μ A de intensidad de corriente en la vía perforante (a intervalos de 1 cada 10 s, cada 15 min). El CIT (1mM) se administró a través de la sonda de microdialisis por varios días. Se consideró como control positivo la administración de lidocaína por esta misma vía. Tanto la lidocaína como el CIT reducen la pendiente del potencial de campo evocado por la vía perforante aunque no de manera significativa y el número de oscilaciones/FR y la frecuencia de las FRs ($p < 0.0003$). Asimismo, se encontró un incremento de los niveles extracelulares de serotonina de 5 veces el valor basal (basal 2.0nM) por análisis cromatográfico de alta resolución (HPLC) durante la infusión de CIT.

De acuerdo a estos resultados, se concluye que la serotonina modula la generación de las FRs. El mecanismo probable del efecto que tiene el aumento de los niveles de 5-HT por el CIT sobre el bloqueo de las FRs, pudiera ser mediado a través de los receptores a serotonina tipo 5-HT_{1A} o el efecto que tiene la 5-HT sobre las uniones comunicantes. El efecto de la lidocaína sobre las FRs se debe fundamentalmente a la acción que ésta presenta en los canales de sodio.

Este trabajo fue apoyado por UC MEXUS y NIH NSO2808