
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

FRANCESCO INFANTELLINA, EUGENIO RIVA
SANSEVERINO, ANTONIO URBANO

Sull'epilessia laberintica analizzata mediante tecnica elettrofisiologica

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 36 (1964), n.5, p. 690–696.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1964_8_36_5_690_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Fisiologia. — *Sull'epilessia laberintica analizzata mediante tecnica elettrofisiologica* (*). Nota di FRANCESCO INFANTELLINA, EUGENIO RIVA SANSEVERINO e ANTONIO URBANO, presentata (**) dal Socio G. C. PUPILLI.

La proiezione corticocerebrale dell'apparato vestibolare è stata da Spiegel ⁽¹⁾ localizzata nella circonvoluzione soprasilviana posteriore (Cane) e in quella ectosilviana media-posteriore (Gatto): in animali morfinizzati, la stimolazione rotatoria del laberinto effettuata dopo stricninizzazione di tali aree corticali provoca dapprima nistagmo ed energico clono dei muscoli orbicolare delle palpebre e auricolari contralaterali rispetto all'area cerebrale stricninizzata e successivamente convulsione generalizzata. Dall'analisi dei protocolli degli esperimenti riportati nel lavoro di Spiegel ⁽¹⁾, risulta che la stricninizzazione veniva eseguita su aree corticali molto estese, comprendenti parti di più circonvoluzioni e mediante l'uso di soluzioni di stricnina all'1 e al 2 % applicate per un tempo assai lungo (1/2-8 h): tali fatti rendono verosimili una diffusione del farmaco ai centri sottocorticali e un prolungato passaggio della sostanza nel circolo generale [cfr. anche Moruzzi ⁽²⁾, p. 66].

Con le presenti ricerche abbiamo voluto prendere in esame, con indagini elettrofisiologiche, l'epilessia riflessa di origine laberintica, utilizzando Cani morfinizzati e non morfinizzati, preparati *encéphale isolé*, Cani aventi l'area corticale di proiezione vestibolare di un emisfero neuronicamente isolata dalle zone circostanti e procedendo a stricninizzazione di aree corticali circoscritte e per un tempo non troppo lungo.

Le esperienze sono state condotte su 24 Cani del peso di kg 10-18; di tali animali, 7 sono stati trattati prima di iniziare l'anestesia, con cloridrato di morfina somministrato per via sottocutanea in dose pari a 20 mg/kg di peso corporeo. Nell'animale sottoposto a leggera narcosi eterica e all'anestesia locale (novocaina $1 \cdot 10^{-2}$ in NaCl al 0,9 %) si apriva una breccia ossea in corrispondenza del lobo temporale di un lato e si delimitava mediante stimolazione elettrica monopolare ⁽³⁾, l'area corticale nistagmogena; si lasciavano quindi trascorrere 30-45 min, a fine di consentire la scomparsa degli effetti dell'etere. La zona corticale messa allo scoperto, veniva protetta con batu-

(*) Lavoro eseguito, col sussidio del Consiglio Nazionale delle Ricerche, nell'Istituto di Fisiologia umana dell'Università di Catania.

(**) Nella seduta del 9 maggio 1964.

(1) E. A. SPIEGEL, «Z. ges. Neurol. Psychiat.», CXXXVIII, 178 (1932).

(2) G. MORUZZI, *L'épilepsie expérimentale*, Paris, Hermann et C^{ie} Editeurs (1950).

(3) Venivano impiegati impulsi rettangolari della durata di 1 msec, susseguentisi alla frequenza di 300 Hz, di voltaggio liminale (1-3 V). L'esplorazione della corteccia veniva effettuata mediante un elettrodo di tipo Lapicque [*L'excitabilité en fonction du temps*. Paris, Les Presses Universitaires de France (1926)].

foli di ovatta imbevuti di liquido di Ringer a 37°C e rinnovati ogni 5 min; l'animale era immobilizzato mediante somministrazione intravenosa di succinilcolina in dose pari a 1 mg/kg e soccorso con respirazione artificiale a pressione positiva.

In alcuni animali, morfinizzati e non morfinizzati, è stato allestito il preparato *encéphale isolé* mediante sezione trasversa del midollo spinale a livello del primo segmento cervicale; in altri animali morfinizzati, infine, sia con nevrasse integro sia *encéphale isolé*, si è proceduto all'allestimento, in un emisfero cerebrale, di un lembo isolato della corteccia temporale (*slab*) comprendente la proiezione dell'apparato vestibolare, come risulta dal lavoro di Spiegel ⁽¹⁾: tale parte della corteccia risulta così priva di ogni connessione neuronica con le parti circostanti ed ha integre le connessioni vasali piali [per maggiori dettagli di tecnica si leggano Burns ⁽⁴⁾, Infantellina ⁽⁵⁾].

Si derivava l'attività elettrica dell'encefalo con metodo dipolare ovvero monopolare da punti simmetrici dei lobi frontali, parietali, occipitali e temporali; elettrodi a vite, infissi nella teca cranica sino a giungere a contatto con la superficie esterna della dura madre, erano utilizzati per tutti i lobi cerebrali tranne che per il lobo temporale messo allo scoperto, sul quale veniva poggiato un elettrodo di Ag-AgCl con l'estremità sferiforme. Per la registrazione ci siamo serviti di un elettroencefalografo ATE fornito di otto penne scriventi ovvero di un elettroencefalografo Schwarzer a sei penne scriventi.

Per l'attivazione del laberinto, abbiamo utilizzato la rotazione del corpo dell'animale intorno al suo asse longitudinale. Per i dettagli del procedimento rimandiamo ad una precedente nostra Nota [Infantellina, Riva Sanseverino e Urbano ⁽⁶⁾]. Ricordiamo solo brevemente che la stimolazione rotatoria durava 3-10 min e veniva ripetuta, in taluni casi, dopo intervalli di 15-25 min. Durante la stimolazione si sospendeva la registrazione elettroencefalografica; l'intervallo di tempo tra la fine della rotazione e l'inizio della registrazione era di 20-40 sec; la respirazione artificiale non veniva mai sospesa.

La stricninizzazione dell'area corticale di proiezione vestibolare era eseguita secondo il procedimento di Baglioni e Magnini ⁽⁷⁾ mediante applicazione di dischetti (5 mm di diametro) di carta bibula imbevuti di soluzione di nitrato di stricnina all'1 % ovvero allo 0,1 %, sulla superficie dell'angolo posteriore del *gyrus suprasylvius*, la cui stimolazione elettrica monopolare determina nistagmo (vedi p. 690); i dischetti di carta bibula, applicati di regola da un solo lato, venivano rimossi solitamente dopo 4-14 min. In alcuni ani-

(4) B. D. BURNS, « J. Physiol. », CXI, 50 (1950); CXII, 156 (1951); CXXV, 427 (1954).

(5) F. INFANTELLINA, « Arch. Sci. biol. », XXXIX, 209 (1955).

(6) F. INFANTELLINA, E. RIVA SANSEVERINO e A. URBANO, « Arch. ital. Biol. », CI, 430 (1963).

(7) S. BAGLIONI e M. MAGNINI, « Arch. Fisiol. » VI, 240 (1909).

mali non morfinizzati, dopo un intervallo di 15-20 min, tale trattamento è stato ripetuto 2-3 volte per durate di 1-3 min, procedendosi durante gli intervalli alla stimolazione rotatoria.

Negli animali morfinizzati, le prove sperimentali s'iniziavano almeno 3 h dopo la somministrazione della sostanza e in tutti i casi le prove sono state eseguite, come si è detto, dopo la scomparsa degli effetti dell'etere. Prima d'iniziare gli esperimenti, abbiamo talora effettuato una o più stimolazioni laberintiche rotatorie: tale stimolazione provoca [Infantellina, Riva Sanseverino e Urbano ⁽⁸⁾] una diffusa attivazione dell'EEG caratterizzata da un aumento di voltaggio dei potenziali bioelettrici in tutte le aree corticali esplorate.

Nel Cane con nevrasse integro ovvero nel preparato *encéphale isolé* non morfinizzati, non anestetizzati e immobilizzati mediante succinilcolina, la stimolazione laberintica rotatoria praticata dopo stricninizzazione dell'area corticale di proiezione vestibolare di un emisfero cerebrale, ha determinato nel 60 % dei casi la comparsa (fig. 1) di un'attività corticocerebrale di tipo convulsivo, che 1-4 min dopo la fine della stimolazione del laberinto si è palesata nell'area corticale stricninizzata e poi di regola si è diffusa, in successione e nell'ordine, ai lobi occipitale, parietale e frontale dello stesso emisfero, e ai lobi frontale, parietale, occipitale e temporale dell'altro emisfero. La durata dell'accesso convulsivo è apparsa variabile (45-180 sec), nei diversi animali. Facciamo rilevare che l'attività convulsiva elettroencefalografica si è esaurita con la medesima sequenza osservata per la sua diffusione corticale: come si vede nella fig. 1 B, allorché l'attività medesima viene spegnendosi nell'area corticale in cui ha avuto inizio, l'area di proiezione vestibolare contralaterale a quella stricninizzata manifesta ancora il massimo grado di attività convulsiva. Tali alterazioni elettroencefalografiche si sono manifestate di raro dopo la prima stimolazione laberintica, più spesso dopo la seconda ovvero la terza stimolazione rotatoria, eseguite dopo stricninizzazioni di breve durata (1-3 min). Nei rimanenti casi (40 % degli animali esaminati), il procedimento sperimentale sopra descritto, ancorché ripetuto più volte, ha provocato soltanto un'attivazione elettroencefalografica del tipo post-rotatorio, di cui si è precedentemente detto.

Il tracciato elettroencefalografico, negli animali con nevrasse integro e nel preparato *encéphale isolé* non morfinizzati, non ha mostrato alterazioni di tipo convulsivo per effetto dell'attivazione del laberinto mediante rotazione eseguita dopo il trattamento con stricnina di aree corticali circoscritte del lobo parietale ovvero del lobo frontale.

Nell'animale trattato con morfina, la stimolazione laberintica rotatoria eseguita dopo la stricninizzazione dell'area corticale di proiezione vestibolare ha determinato la comparsa di un'attività corticocerebrale di tipo convulsivo. Tanto nel Cane con nevrasse integro quanto nel preparato *encéphale*

(8) F. INFANTELLINA, E. RIVA SANSEVERINO e A. URBANO, « Boll. Soc. ital. Biol. sper. », XXXVIII, 1617 (1962).

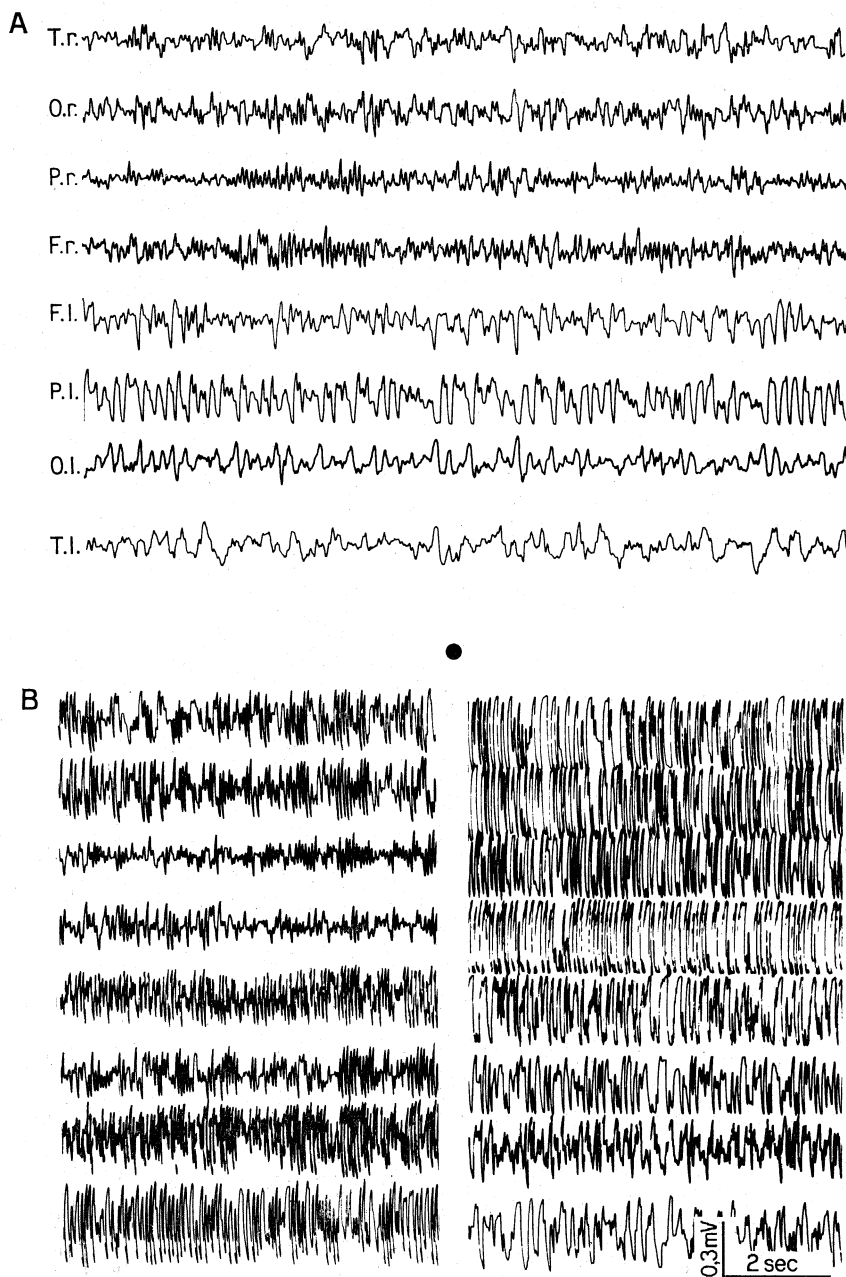


Fig. 1. — Attività elettrica della corteccia cerebrale di Cane non morfinitizzato e immobilizzato mediante succinilcolina, e modificazioni dell'attività medesima per effetto della stimolazione laberintica rotatoria eseguita dopo trattamento stricninico dell'area corticocerebrale di proiezione vestibolare.

Registrazioni EEG dalle derivazioni temporale (T.r.), occipitale (O.r.), parietale (P.r.), frontale (F.r.) di destra e dalle derivazioni frontale (F.l.), parietale (P.l.), occipitale (O.l.) e temporale (T.l.) di sinistra del preparato (A); nel medesimo animale 2 min dopo la fine della stimolazione rotatoria (5 min) effettuata dopo applicazione di nitrato di stricnina all'1 % (per la durata di 11 min) sull'area corticale di proiezione vestibolare dell'emisfero sinistro (B). Il cerchio pieno in B indica un intervallo di tempo di 52 sec.

isolé, tale attività si è iniziata, 1-3 min dopo la fine della rotazione dell'animale, nell'area corticale stricninizzata e si è diffusa poi progressivamente alle altre aree cerebrali esplorate, secondo la medesima successione osservata negli animali non morfinizzati. Nella maggior parte dei casi (85 %), una stimolazione laberintica della durata di 3-5 min è stata sufficiente a provocare attività convulsiva della corteccia cerebrale; nei restanti casi (15 % degli animali) l'attività convulsiva elettroencefalografica è comparsa dopo una seconda stimolazione rotatoria di eguale durata (3-5 min). Un primo accesso di attività convulsiva è stato spesso seguito, dopo una fase di ridotta attività corticocerebrale, da nuove fasi di attività convulsiva, e succedentisi dopo intervalli di attività ridotta via via più brevi (*status epilepticus*).

Nei Cani con preparato di *slab* dell'area corticale di proiezione vestibolare di un emisfero e morfinizzati, la stimolazione rotatoria del laberinto, ripetuta più volte (sino a 4) dopo prolungata (25-30 min) applicazione locale di stricnina (nitrato all'1 %) sull'area corticale di proiezione vestibolare neurologicamente isolata, non ha determinato modificazioni elettroencefalografiche significative. Dalla corteccia isolata si registrano, subito dopo l'applicazione del farmaco, onde altamente sincronizzate, isolate ovvero susseguentisi a gruppi. All'opposto, nel medesimo animale, una sola stimolazione rotatoria del laberinto effettuata dopo breve (10 min) stricninizzazione dell'area corticale di proiezione vestibolare dell'emisfero indenne, ha provocato la comparsa di attività elettroencefalografica di tipo convulsivo, diffusa a tutte le aree corticali esplorate, esclusa naturalmente la corteccia della *slab*. In tali animali, inoltre, l'attività elettroencefalografica convulsiva si è resa costantemente manifesta (fig. 2) nelle stesse aree corticali, quando si è proceduto alla stricninizzazione del centro corticale corrispondente al M. orbicolare delle palpebre e alla contemporanea stimolazione meccanica della cute della metà contralaterale del muso [epilessia riflessa da eccitamenti afferenti secondo Amantea ⁽⁹⁾].

I risultati ottenuti mostrano che nel 60 % dei Cani non morfinizzati si ottiene la comparsa di attività elettrica corticocerebrale di tipo convulsivo per effetto della stimolazione laberintica rotatoria eseguita dopo stricninizzazione dell'area corticocerebrale di proiezione vestibolare. Il procedimento da noi adoperato per provocare tale attività convulsiva è conforme a quelli eseguiti da Amantea ⁽⁹⁾ per l'epilessia riflessa da eccitamenti afferenti e da Clementi ^(10,11) per l'epilessia sensoriale. Com'è noto, alla epilessia riflessa gli animali sono naturalmente predisposti ovvero non predisposti ⁽⁹⁾: per quanto concerne il Cane, il numero di animali predisposti che è stato riscontrato dai diversi Autori rispetto a quello degli animali utilizzati, corrisponde

(9) G. AMANTEA, « Boll. r. Accad. med. Roma », XLVI, 121 (1920).

(10) A. CLEMENTI, « Arch. Fisiol. », XXVII, 356 (1929); XXVII, 388 (1929); XXX, 1 (1931).

(11) A. CLEMENTI, « Boll. Soc. ital. Biol. sper. », X, 902 (1935).

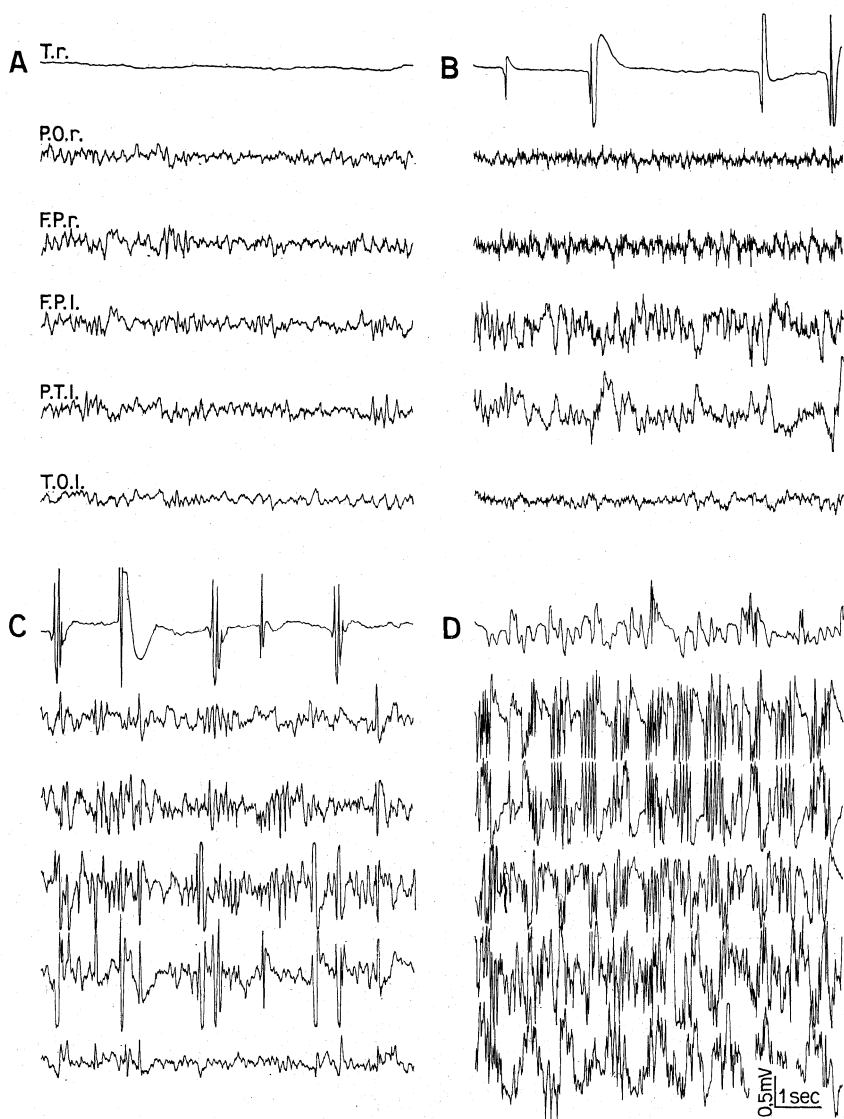


Fig. 2. — Attività elettrica cerebrale di Cane «encefalo isolato», morfinitizzato e reso immobile mediante succinilcolina, portatore di lembo isolato (*slab*) della corteccia cerebrale di proiezione vestibolare dell'emisfero di destra.

Registrazioni EEG dalle derivazioni temporale (T.r.), parieto-occipitale (P.O.r.), fronto-parietale (F.P.r.) di destra e dalle derivazioni fronto-parietale (F.P.l.), parieto-temporale (P.T.l.) e temporo-occipitale (T.O.l.) di sinistra del preparato (A); nel medesimo animale 1 min dopo la fine di una stimolazione laberintica rotatoria (5 min) effettuata dopo stricninizzazione (soluzione di nitrato di stricnina all'1 %) per la durata di 25 min della corteccia della *slab* (B); 5 min dopo l'inizio dell'applicazione di stricnina (1 %) sul centro corticale dell'emisfero di sinistra, corrispondente al muscolo orbicolare delle palpebre (C); 10 min dopo l'inizio della stimolazione meccanica della cute della metà destra del muso (D).

al 25 % secondo Amantea ^(9,12), al 65 % secondo Cotti, Crepax e Silvestrini ⁽¹³⁾ Crepax e Fadiga ⁽¹⁴⁾, Crepax e Infantellina ⁽¹⁵⁾, al 70 % secondo Martino ⁽¹⁶⁾ e all'80 % secondo Alibrandi ⁽¹⁷⁾. Nelle presenti indagini abbiamo trovato animali predisposti alla epilessia laberintica nella proporzione del 60 % di quelli adoperati. È noto inoltre che la somministrazione di morfina (10 mg/kg per via sottocutanea) rende predisposti all'epilessia riflessa tutti gli animali [Amantea ⁽¹⁸⁾]; e noi stessi abbiamo ottenuto la comparsa di attività cortico-cerebrale convulsiva per effetto della stimolazione laberintica rotatoria eseguita dopo stricninizzazione dell'area nistagmogenica, in tutti i Cani trattati con morfina.

Le concentrazioni delle soluzioni di stricnina e le durate della stricninizzazione da noi adoperate nelle presenti indagini sono corrispondenti a quelle comunemente usate per provocare la epilessia riflessa; pertanto si può fondatamente escludere che l'attività elettroencefalografica di tipo convulsivo da noi osservata, sia la conseguenza del passaggio in circolo della stricnina ovvero il risultato della diffusione della sostanza a strutture nervose sottostanti e adiacenti [cfr. Moruzzi ⁽²⁾, p. 66]. E, del resto, il fatto che la prolungata applicazione di soluzione di stricnina all'1 % sulla corteccia isolata (*slab*) non abbia determinato, né prima né dopo la stimolazione laberintica, modificazioni elettroencefalografiche di tipo convulsivo, le quali invece si sono poi fatte palesi per effetto della stimolazione rotatoria praticata dopo analogo trattamento stricninico dell'area corticale di proiezione vestibolare dell'altro emisfero, avente integre connessioni neuroniche, indica come sia necessario che gl'impulsi afferenti pervengano alla corteccia cerebrale: i centri sottocorticali infatti, a cui pur pervengono impulsi e a cui presumibilmente diffonde parte della soluzione di stricnina all'1 % applicata per lungo tempo (25–30 min), non risultano strutture interessate nell'insorgenza dell'attività elettroencefalografica diffusa di tipo convulsivo descritta nelle presenti indagini. Il fatto, infine, che la stimolazione laberintica rotatoria eseguita dopo stricninizzazione di aree corticali dei lobi parietale e frontale non abbia provocato un *pattern* elettroencefalografico di tipo convulsivo, dimostra che gl'impulsi laberintici devono necessariamente pervenire a una ben definita e delimitata area corticale, quella di proiezione laberintica.

(12) G. AMANTEA, « Pflüger's Arch. » CLXXXVIII, 287 (1921).

(13) E. COTTI, P. CREPAX e B. SILVESTRINI, « Arch. Sci. biol. », XLI, 559 (1957).

(14) P. CREPAX e E. FADIGA, « Arch. Sci. biol. » XLII, 385 (1958).

(15) P. CREPAX e F. INFANTELLINA, « Arch. Sci. biol. », XLI, 1 (1957).

(16) G. MARTINO, « Anal. Inst. nac. Parasitol. » V, 1 (1932).

(17) G. ALIBRANDI, « Boll. Soc. ital. Biol. sper. », XXIX, 789 (1953).

(18) G. AMANTEA, « Boll. r. Accad. med. Roma », L, 414 (1923–24).