

La activación progresiva del sistema límbico (*Kindling*): un modelo de aprendizaje y plasticidad cerebral

Augusto Fernández-Guardiola*
Adrián Martínez Cervantes*
Patricia de Gortari*
Rodrigo Fernández-Mas*

Summary

The Limbic System concept is briefly revised. A series of experiments of our laboratory on experimental models of epilepsy (systemic metrazol, electroshock, cobalt cortical foci, repeated penicillin brain micro injections, and limbic electrical *Kindling*), are described. In these experiments a computerized analysis (RFM) of paroxistic post-discharges and sensory evoked potentials was implemented. The sleep organization changes as well as the inhibitory effect of REM sleep on the paroxysms are described.

Resumen

Después de una breve revisión del concepto de Sistema Límbico (SL), se describen una serie de experimentos de nuestro laboratorio, utilizando el análisis de potenciales evocados sensoriales y respuestas paroxísticas en diversos modelos de epilepsia experimental: metrazol, electrochoque, focos corticales con cobalto, aplicación tópica repetida de penicilina y estimulación eléctrica breve y periódica de la amígdala del lóbulo temporal (*kindling*). Estos dos últimos modelos, por su cronicidad y permanencia, nos han permitido establecer medidas de cambios plásticos cerebrales con localizaciones precisas. En estos experimentos se implementaron programas para el análisis computacional (RFM) de la posdescarga paroxística y de las respuestas eléctricas sensoriales. Se describen las modificaciones en la organización del sueño, así como el efecto inhibitor del sueño paradójico o MOR sobre los paroxismos del *Kindling* químico o eléctrico.

En la historia de las neurociencias, el concepto de Sistema Límbico es bastante reciente. Deriva del nombre que los anatomistas del siglo pasado dieron a la región de la corteza cerebral, filogenéticamente antigua que rodea al tallo cerebral. El término de lóbulo límbico, introducido por Pierre Paul Broca, no implicaba otra función, que la relacionada con el olfato. Es interesante que en varios tratados clásicos sobre la morfología y las funciones del sistema nervioso central, como puede ser la obra de Santiago Ramón y

Cajál, la anatomía nerviosa de Krieg o la monumental obra de Penfield y Jasper, "La anatomía funcional del cerebro humano", no aparezca el concepto de sistema límbico. Tampoco en los múltiples trabajos de Claudio Bernard, Bard, Fulton, etc.

Pero antes de que se formalizara el concepto de sistema límbico ya se había señalado que las funciones a las que se refirió Claude Bernard como: "La constancia o fijeza del medio interno de los organismos vivos", como condición *sine qua non* de una vida libre, se integran en el hipotálamo. El fisiólogo que estableció esto fue Walter B. Cannon, quien afirmó que la función de los diversos núcleos hipotalámicos era la de establecer, no tanto la fijeza sino una variabilidad u oscilación limitada de las funciones. Cannon denominó homeostasis al proceso de esta variabilidad limitada.

Cannon centró su atención en el hipotálamo y en las estructuras estrechamente relacionadas con él, como las áreas que intervienen directamente en la homeostasis. Ahora diremos que es necesario incluir al sistema límbico y otros lugares del cerebro. La constancia del medio interno se mantiene mediante la regulación de por lo menos tres funciones relacionadas: a) la secreción endócrina; b) las del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y c) los factores relacionados con la emoción y los impulsos. Esto último hace que incluyamos en el sistema global de mantenimiento de la homeostasis a vastas porciones de la corteza cerebral, al cerebelo y al sistema límbico.

Ahora bien, hay regiones que intervienen en forma directa, actuando sobre órganos, glándulas, receptores y efectores. El hipotálamo es la principal y está conectado con un anillo o limbo de estructuras corticales que constituyen el hilio o área límbica, y que está formado por un conjunto ovalado, de corteza filogenéticamente antigua, que incluye la circunvolución parahipocámpica, la del cíngulo y la subcallosa. También incluye al hipocampo, que es todavía más antiguo filogenéticamente hablando, y a la amígdala del lóbulo temporal (AM). Esta última estructura ha cobrado recientemente una gran importancia por sus conexiones con la corteza cerebral y los núcleos subcorticales (1,15,20,21,27).

*División de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Tlalpan 14370, México, D.F.

En los años 30, Papez (24) sugirió que el lóbulo límbico forma un circuito anatómico en el que se integrarían las emociones. El no hizo experimentos, pero conocía bien el "estado del arte" en su tiempo y era un excelente anatomista y psiquiatra. Estaba impresionado por los hallazgos de Bard, Fulton y Cannon, que señalaban al hipotálamo como el "centro" de la emoción. Su preocupación era encontrar cómo se comunicaba el resto del cerebro, particularmente la corteza cerebral, con el hipotálamo. Para ello hizo la hipótesis de un "circuito de la emoción", que abarcaba los tubérculos mamilares, el fascículo mamilo-talámico, el cíngulo y los núcleos del hipotálamo anterior y posterior. Tuvieron que pasar algunos años antes de que se creara el concepto de sistema límbico (SL) y se definieran sus muchas funciones. MacLean (19) fue uno de los investigadores que intervinieron en esto.

En ese tiempo estaba todavía vigente el concepto de Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA), surgido de los trabajos de Moruzzi y Magoun, en 1949, sobre la fisiología de la formación reticular del tallo cerebral. Este sistema no se oponía al concepto de sistema límbico, más bien era evidente que ambos podían complementarse. El SRAA sería un lugar de convergencia heterosensorial, destinado a posibilitar el despertar y mantener un estado de alerta. Su desactivación produciría habituación, somnolencia y sueño. El SL, por otra parte, sería un lugar de integración de funciones vegetativas, como el hambre y la sed, el apetito sexual y la regulación de la temperatura; también de la integración de las emociones y su expresión. Más tarde, y con gran intensidad se involucró al SL en los procesos de aprendizaje y reactivación de memorias; además, y esto nos interesó especialmente, en las frecuentes alteraciones de la conciencia en los automatismos epilépticos de las crisis parciales complejas.

Desde que trabajábamos con Hernández-Peón, en los años 60, nos interesamos en los cambios de los potenciales sensoriales provocados, producidos por diversos estados de activación y desactivación cerebral, como la habituación y la atención intensa. Más tarde, detectamos que en el transcurso de una crisis convulsiva generalizada, los potenciales provocados visuales y auditivos, la actividad espontánea de la corteza cerebral y las estructuras subcorticales, pasan por periodos de depresión e intensificación que traducen los estados cerebrales cambiantes. Desde entonces adoptamos este modelo, utilizando diversos medios para provocar las crisis y analizando su propagación e inhibición (5,7).

Los síndromes clínicos epilépticos tienen en común los ataques o crisis, que aparecen en forma súbita y espontánea, generalmente sin que nada le advierta al paciente de su proximidad (a excepción de las llamadas "auras", fenómenos perceptuales de las esferas sensorial, motora y vegetativa, que en realidad expresan el comienzo de la activación paroxística de un conjunto neuronal). Los modelos experimentales de epilepsia (13) no suelen cumplir con la característica de espontaneidad. Son producidos por el experimentador y la mayoría no son duraderos, es decir, no in-

ducen un estado de aumento prolongado de la excitabilidad, sobre el que puedan presentarse crisis espontáneas. El procedimiento que más se acerca a la inducción de un estado permanente epiléptico es el de la activación progresiva del sistema límbico, con estímulos repetidos de baja intensidad, o *kindling*, que veremos más adelante.

En los años 60 se reportó que el implante de cobalto puro en la corteza cerebral del ratón producía convulsiones. Esta técnica fue utilizada por Dow, Fernández-Guardiola y Manni (5) quienes produjeron actividad epiléptica focal en la rata. Para ello colocaron una cantidad (30 mg) de polvo de cobalto (malla 200) en una zona restringida a unos cuantos milímetros sobre el área motora. Esto daba por resultado un modelo de crisis parciales crónicas que fue muy útil para observar el efecto de la estimulación del cerebelo sobre este modelo de epilepsia experimental (fig. 1).

Un método que podríamos llamar de "conurrencia" entre un procedimiento de epileptización y las funciones cerebrales provocadas (potenciales relacionados con eventos) o espontáneas (somnolencia y sueño en sus diferentes etapas o fases), nos ha sido de gran utilidad para establecer, por un lado, la naturaleza y el lugar en el que actúan algunos convulsivantes y, por el otro, el efecto de diversos estados cerebrales sobre la propagación o inhibición de la actividad convulsiva. De este modo se logró analizar topográficamente el efecto del pentilene-tetrazol observando los cambios en los potenciales evocados visuales y auditivos, corticales y subcorticales (11). En estos experimentos registramos las respuestas sensoriales en las vías específicas e inespecíficas (formación reticular mesencefálica, FRM). En el periodo preconvulsivo, la activación lenta con metrazol (dosis repetidas de 10 mg IV) hace más notables los potenciales evocados en

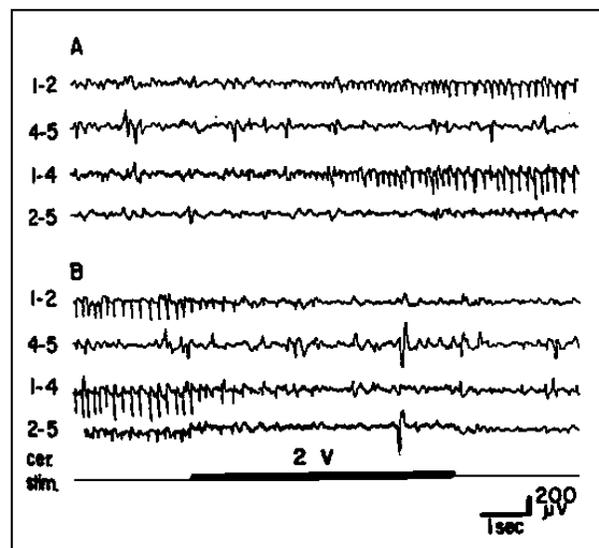


FIGURA 1. Inhibición cerebelosa de una crisis electrocortical inducida en la rata por la inyección intraperitoneal de Megimide. Registro tomado 10 días después de la aplicación de cobalto en la región frontal anterior derecha. Stim, marca la estimulación eléctrica de los lóbulos V-VI del cerebelo (*culmen y declive*). A y B son registros continuos de la crisis.

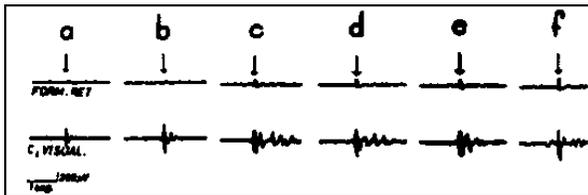


FIGURA 2. Registro de potenciales evocados en la corteza visual y la formación reticular mesencefálica, durante el periodo preconvulsivo: a) control; b, c, d, e, f, efecto de la activación con metrazol (10 mg/120 seg); f es el último registro antes de la descarga convulsiva. Cada flecha marca la aplicación de un estímulo luminoso.

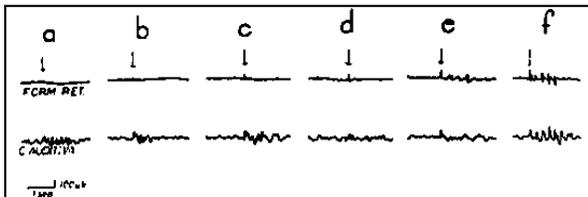


FIGURA 3. Registro de potenciales evocados en la corteza auditiva y la formación reticular mesencefálica durante el periodo preconvulsivo. Descripción como en la figura 2. En este caso las flechas marcan la aplicación de estímulos auditivos.

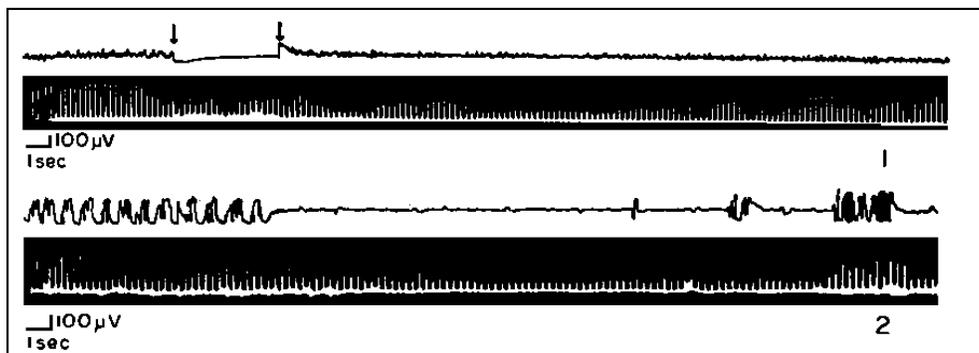


FIGURA 4. Efecto de la estimulación sobre la porción ventral de la formación reticular mesencefálica sobre el electrocorticograma y el reflejo monosináptico espinal. Las flechas marcan el periodo de estimulación (3 V, 300 cps, pulsos de 1 msec).

ambas vías, los cuales crecen a expensas de los componentes secundarios (N2, P2) y tienden a hacerse repetitivos (figs. 2 y 3). El aumento máximo por activación se alcanza rápidamente en las vías específicas (cuerpos geniculados del tálamo, aéreas corticales visual y auditiva) y se mantiene a un mismo nivel a pesar de que se incrementa la dosis de pentilene-tetrazol. Por el contrario, durante el periodo de activación, los potenciales evocados recogidos en la FRM, crecen progresivamente hasta la aparición de la actividad convulsiva tónico-clónica. Esta siempre se presenta a partir de un estímulo sensorial. Durante el periodo post-crítico aparece una actividad rápida de bajo voltaje en la FRM, que hemos propuesto como un posible mecanismo inhibitorio de la actividad convulsiva, por medio de una intensa desincronización que competiría con la hipersincronía que representa la fase tónica de la crisis. Este modelo de activación metrazólica y potenciales evocados es un ejemplo de la utilidad de la modificación controlada de la actividad cerebral durante el ensayo de un modelo de epilepsia experimental.

Para comprobar esta hipótesis de la "desincronización anticonvulsiva" de origen subcortical se estimuló la FRM con trenes de alta frecuencia, que producen la "reacción electroencefalográfica de despertar" y se observó que se podía disminuir y hasta inhibir la post-descarga tónico-clónica, tanto metrazólica como por electrochoque. Además se encontró que la depresión de la actividad refleja de la médula espinal coincide con el final de la crisis clónica (7) (fig. 4).

Preocupados por dilucidar cuáles son los cambios de actividad en los diversos grupos cerebrales (incluyendo el cerebelo) registramos muchos periodos post-críticos de diversos modelos de epilepsia experimental. Al hacer esto en animales preparados por el registro del sueño, nos sorprendió ver aparecer los signos poligráficos del sueño MOR (movimientos rápidos de los ojos) justamente en el momento de finalizar la fase clónica (8). Fueron principalmente notables los movimientos oculares rápidos y la pérdida del tono de los músculos antigravitatorios. Al igual que desde el final de la fase clónica, los periodos crecientes entre las ondas coinciden con la actividad rápida subcortical, que es notable en los núcleos rojo y retículo espinal, y que culmina con los signos de sueño MOR. Era lógico

suponer que esta fase del sueño tuviera una propiedad "anticonvulsiva". Por otra parte, esta hipótesis tenía un fuerte apoyo en la clínica, donde numerosos trabajos habían demostrado que en los pacientes con crisis nocturnas, los grafoelementos paroxísticos se ven facilitados durante la fase llamada de ondas lentas, y deprimidos o inhibidos durante la fase MOR (2).

El *kindling* amigdalino como modelo de epilepsia experimental y de plasticidad

*Kindling*¹. Goddard y col 1969 (14), es un modelo animal de epilepsia y plasticidad que induce cambios conductuales graduales y aumenta la excitabilidad del sistema nervioso central por la estimulación eléctrica repetida, corta, de baja intensidad, o química, de varias partes del cerebro. A los pocos días de utilizar este procedimiento aparecen paroxismos y crisis ge-

¹ El término *kindling* en inglés expresa algo que crece como el fuego y se propaga.

neralizadas en todos los animales hasta ahora estudiados, incluyendo los primates subhumanos.

Para medir y cuantificar el desarrollo del efecto *kindling* amigdalino se analizan las siguientes variables: a) el número de breves estimulaciones requeridas para obtener la primera crisis generalizada; b) la creciente duración y frecuencia de la postdescarga electrográfica; c) el curso espacio-temporal de la propagación secundaria de la epileptogénesis a la AM contralateral, corteza cerebral y estructuras subcorticales; d) los cambios conductuales concomitantes y progresivos; e) los fenómenos electroencefalográficos (EEG) interictales; f) la prueba post-*kindling* para verificar una baja permanente del umbral para las crisis, que es la característica del *kindling* ya establecido. Se han propuesto diversos mecanismos y vías, así como alteraciones en diferentes neurotransmisores y sus receptores, para explicar este fenómeno. Entre otros se ha

descrito una disminución de norepinefrina (NE) y de dopamina (DA) en las áreas epileptizadas (4), un posible papel de la desinhibición gabaérgica (22). También se puede hacer un *kindling* químico con carbacol. Durante el *kindling* eléctrico aumentan los receptores muscarínicos. También aumentan los aminoácidos excitadores y sus receptores (18,23,29). En nuestro laboratorio encontramos que el contenido de opioides endógenos Met- y Leu-encefalinas aumenta en la AM durante el *kindling* eléctrico (30), sin que hay quedado claro si su papel es de inhibición o de facilitación del proceso. Previamente se había demostrado el papel facilitador de la naloxona en el *kindling* (9,16). Analizamos la acción convulsivante de la naloxona sola, en dosis repetidas, demostrando la aparición de un periodo postcrítico hipertónico (en lugar de la atonía usual) lo que sugiere el papel de los opioides endógenos en la depresión post-crítica (fig. 5).

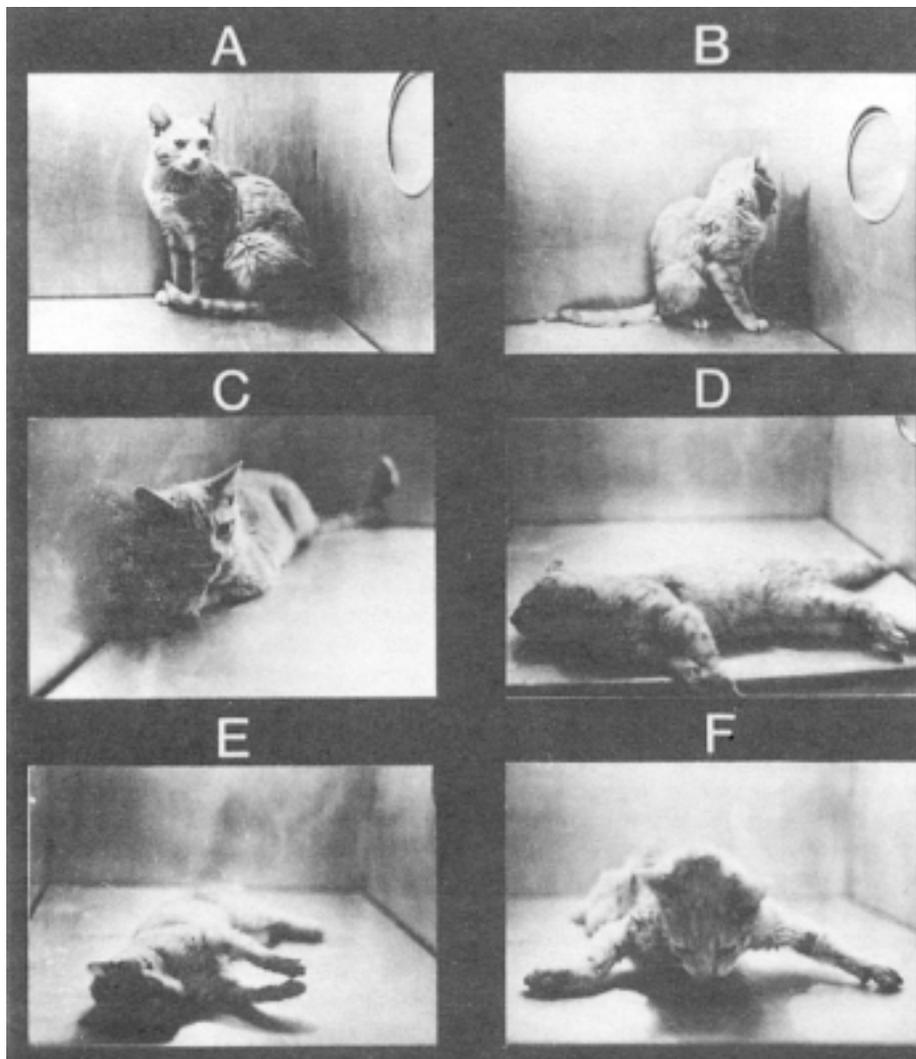


FIGURA 5. Manifestaciones conductuales progresivas producidas por la administración repetida i.p. de 8 mg/Kg de naloxona, cada 15 minutos, en gatos no anestesiados libres de movimientos. A: el animal está atento a la estimulación fótica en situación control. B: la misma estimulación produce mioclonias y retracción del cuello después de 3 a 6 dosis de naloxona. C: antes del periodo convulsivo aparece lengüeteo y salivación profusa. D: fase tónica de una crisis convulsiva generalizada. E: fase clónica. F: periodo post-crítico hipertónico (tomado de Pellicer y col. *Epilepsia*, 29:374-378, 1988).

El sistema neuroendócrino participa en la integración del *kindling*; Joseph y de Gortari, en colaboración con nuestro laboratorio, describieron los cambios regionales de TRH en el hipotálamo, núcleo *accumbens*, AM, hipocampo y otras regiones del sistema límbico (trabajo en prensa, Brain Research, 1995).

Actualmente se sugiere que la modificación del *kindling* alcanzaría al núcleo de la célula postsináptica, produciendo genes inmediatos tempranos (6). C-fos, c-jun y otras proteínas que funcionan como terceros mensajeros y modifican canales e, incluso, receptores de la membrana postsináptica.

Durante el desarrollo del *kindling* aparece una serie de signos neurológicos progresivos que han sido clasificados en 5 estadios conductuales en la rata (25) y 6 en el gato (31). Además, este modelo, merced a su duración y constancia, proporciona la oportunidad de constatar su evolución por medio de los diferentes niveles de excitabilidad cerebral que conforman el ciclo sueño-vigilia y la organización de las diferentes fases del sueño. No todas las estructuras del SNC responden a la estimulación repetida de baja intensidad con el efecto *kindling*. Goddard (14) pudo constatar desde el inicio de los trabajos de este tipo, que había núcleos y áreas que no respondían a la estimulación o lo hacían muy débilmente. Llamó a estas estructuras "puntos negativos". Entre otros encontró el cerebelo, el núcleo rojo y la formación reticular mesencefálica. Esto nos llamó poderosamente la atención pues, como ya hemos señalado, en trabajos anteriores sobre los mecanismos de propagación e inhibición de la actividad convulsiva, nosotros habíamos postulado que estas áreas podían constituir un sistema de inhibición de las crisis. Ya trabajando en *kindling* agregamos como punto negativo al complejo nuclear del rafe, el cual estimulamos por más de un año sin encontrar una respuesta convulsiva, y este fue el principio de una hipótesis que desligaba al *kindling* de la actividad convulsiva necesaria; encontramos otros cambios que revelaban una especie de plasticidad desencadenada por la estimulación progresiva. Estos cambios se relacionaron con el ciclo sueño-vigilia (acortamiento de la latencia del sueño y de la latencia del MOR). Más tarde, en vista de estos resultados, decidimos explorar circuitos más simples y bien conocidos. Así, intentamos el *kindling* de la médula espinal, donde encontramos que era posible potenciar los reflejos mono y polisinápticos, mediante la estimulación repetida de nervios aferentes (9). Estos cambios plásticos en la médula y en el complejo nuclear del rafe, utilizando la técnica del *kindling*, nos alentaron a continuar la exploración del papel que desempeñan los opioides endógenos en el desarrollo del *kindling*, ya que habíamos podido notar que este proceso era más claro y constante en las regiones en las que había un gran contenido de péptidos opioides, así como de sus receptores. Investigamos entonces el papel de algunos antagonistas de estos opioides (naloxona, naltrexona), en el desarrollo del *kindling*, y encontramos resultados positivos que parecían indicar un papel inhibitor de estos péptidos en la actividad convulsiva (9).

Con la idea básica de que lo importante en el *kindling* era el aspecto de plasticidad, más que el hecho

de provocar crisis convulsivas, exploramos la vía visual accesoria (o inespecífica, formación reticular mesencefálica, AM, tubérculo cuadrigémino anterior) y la vía visual principal (retina, quiasma óptico, cuerpo geniculado lateral del tálamo, corteza visual). Utilizamos potenciales evocados visuales, tanto en la situación de *kindling* de la vía visual, como ante la acción farmacológica de los antagonistas a los opioides (26). Los resultados sugieren que los péptidos opioides poseen un papel modulador de la excitabilidad de la transmisión sensorial, sobre todo subcortical, en las vías polisinápticas de asociación.

El *kindling* amigdalino se ha analizado tradicionalmente colocando un electrodo de estimulación en una AM y registrando en la AM contralateral y, ocasionalmente, en otras regiones corticales y subcorticales, pero lo más común es que se valore únicamente por medio de los cambios conductuales. Cuando se hacen registros de la actividad eléctrica, puede medirse la frecuencia, amplitud y forma de las espigas de la postdescarga, así como la latencia entre una espiga generada en la AM y su correspondiente en la corteza cerebral, lo que da una idea del tipo de vía de propagación.

Cuando se analizan numéricamente estas postdescargas, se consideran como series de tiempo continuas que tienen una evolución inherente en el espacio. Esto quiere decir que los registros tradicionales que se han hecho en experimentos de *kindling* dan poca información respecto a esta evolución e integración espacial, ya que se hacen con un número reducido de electrodos. En nuestro laboratorio se diseñó un programa computacional (R-BEAM) que puede hacer mapas de descripción espacial en tiempo real. Estos mapas informan sobre las proyecciones hacia la corteza cerebral, partiendo de un registro de 16 canales en configuración monopolar. Recientemente (10,12), describimos los resultados de un estudio en el gato, sobre la proyección cortical de la postdescarga amigdalina en el *kindling* eléctrico.

El trabajo original de Goddard definió los métodos estándar para provocar las convulsiones del *kindling*; los más comunes son la aplicación de un estímulo breve (1 ó 2 segundos) de pulsos eléctricos a 60 Hz una vez al día, a través de un electrodo delgado de metal implantado crónicamente. Aunque es menos común, también es efectiva la aplicación de pequeñas cantidades de agentes farmacológicos (ejemplo: carbacol, pentilinetetrazol, péptidos opioides) una vez cada 24 ó 48 horas. La ruta de administración puede ser periférica si el agente pasa rápidamente hacia el cerebro, o central si no lo hace. La principal característica del *kindling* es que un estímulo invariable que inicialmente no provoca una convulsión, llega a provocarla si se repite lo suficiente. En un trabajo posterior, Racine (25) mostró que cuando el electroencefalograma (EEG) se registraba en la estructura estimulada, la postdescarga (PD) epileptiforme invariablemente acompañaba la instalación del *kindling*. Aún más, Racine mostró que la ocurrencia de las postdescargas es esencial para el progreso del *kindling*, y que la estimulación que no provoca PD es completamente inefectiva, sin importar las veces que

haya sido aplicada. El registro de las PD en la estructura estimulada es un procedimiento rutinario hoy en día, y la medida de la eficiencia del *kindling* es el número de las postdescargas requeridas para desarrollar una convulsión generalizada, así como su duración y su frecuencia.

En la interpretación de su estudio original, Goddard concluyó que en la región límbica olfatoria, parece que las estructuras se epileptizan a tasas que varían directamente con el grado de interconexión con la AM. Los trabajos subsecuentes han mostrado que las estructuras que tienen conexiones directas con la AM, se epileptizan más fácilmente, con frecuencia a tasas que son más rápidas que las de la propia AM. Entre éstas, se encuentran las fibras de la *stria terminalis*, el bulbo olfatorio, la corteza piriforme y la corteza prepiriforme profunda, los cuales se han reportado que alcanzan la etapa final del *kindling* entre 7 y 9.5 postdescargas.

Los primeros estudios sobre lesiones (Racine, 25) mostraron que la AM activada originalmente no era necesaria para la transferencia rápida del *kindling* de la AM contralateral, y que ambas ratas, repetidamente estimuladas e intactas, exhibieron una transferencia comparable hacia la AM contralateral. Esto demostró que la propagación no depende de la activación del sitio originalmente estimulado, y que en un animal previamente activado, es suficiente una AM intacta para la expresión completa y total de la propagación del *kindling*.

Principales fenómenos plásticos del *kindling* amigdalino

El *kindling* involucra por lo menos dos fenómenos plásticos que ocurren progresivamente. El primero es la reducción del umbral de la corriente requerida para evocar las postdescargas. Este es un fenómeno local que ocurre si la PD es o no es evocada. Así, la estimulación que está por encima o por debajo del umbral de la postdescarga (UPD) inicial disminuirá gradualmente en las sesiones subsecuentes, pero no disminuirá las PD en otras estructuras no estimuladas (Racine, 25). En la AM de la rata el umbral de la postdescarga está típicamente en el rango de 40-100 μ A dependiendo de los detalles del experimento (tipo y duración de la estimulación, diseño del electrodo, etc), y se encuentra entre los más bajos en el cerebro. La AM sufre una reducción muy fuerte, del umbral de la postdescarga después de una estimulación repetida. El segundo fenómeno es el crecimiento progresivo y la propagación de la PD a través de una gran parte del cerebro, que culmina en convulsiones. En la AM de la rata, la PD inicial es típicamente de 6 segundos de duración, es confinada a la AM estimulada, y provoca ligeros cambios de comportamiento que involucran automatismos de la musculatura facial, movimientos clónicos de las extremidades, movimientos de la cabeza, levantamiento de las dos extremidades anteriores, y pérdida del control de la postura. Esto lleva a una convulsión generalizada. El *kindling* parece estar relacionado con los cambios permanentes en el cere-

bro como respuesta a la estimulación, por lo que persiste después de intervalos de 3 a 12 meses. En estudios más recientes se ha mostrado una retención casi completa del *kindling* amigdalino por periodos que pueden durar, en los primates, hasta 868 días, que es el periodo más largo que se ha probado. El *kindling* persiste por periodos relacionados con el tiempo de vida de las especies que han sido estudiadas, y es más persistente que la potenciación a largo plazo (LTP), la cual es otro modelo de neuroplasticidad. Hay una correlación inversa entre la cantidad de potenciación a largo plazo (LTP) que soporta una vía, y la facilidad con la cual presenta el fenómeno de *kindling*. El tracto olfatorio, por ejemplo, se epileptiza muy rápido, pero no presenta LTP. En cambio el hipocampo lo hace más despacio y soporta niveles altos de LTP. El *kindling* no necesariamente lleva a un LTP y, en ocasiones, reduce la amplitud de la respuesta. Al *kindling* amigdalino le siguen dos formas principales de eventos epilépticos espontáneos: las descargas interictales (DII) y las convulsiones espontáneas. Parece que la región de la amígdala-corteza piriforme de las ratas genera la mayor parte de las DII aun cuando los animales son estimulados en otros sitios. Las convulsiones espontáneas se han observado en todas las especies de mamíferos que se han estimulado en la región de la AM, en donde se han hecho esfuerzos para registrarlas adecuadamente (Corcoran, 4), aunque parece ser necesaria la estimulación adicional más allá del desarrollo de la etapa 5 para que aparezcan las convulsiones espontáneas de la rata.

Cambios moleculares y morfológicos en el cerebro de la rata, inducidos por las crisis convulsivas

Las convulsiones activan una cascada compleja de cambios moleculares y genómicos, incluyendo la modificación de la expresión de receptores. Estos cambios pueden contribuir al incremento anormal de la excitabilidad neuronal y son responsables del desarrollo de las lesiones neuronales inducidas por las convulsiones. Aún más, las convulsiones pueden inducir una reacción glial y una remodelación sináptica que genera redes neuronales excitadoras recurrentes que pueden incrementar la actividad neuronal y contribuir a mantener la epilepsia.

Los cambios inducidos por las convulsiones pueden ser rápidos y transitorios (por ejemplo, expresión aumentada de factores de transcripción, factores tróficos o receptores de neurotransmisores), o bien, pueden ser lentos y de larga duración (por ejemplo, las lesiones neuronales, la reacción glial y la neosinaptogénesis), de modo que se pueden separar en dos fases principales: una fase de inducción y una fase de mantenimiento. Durante la fase de inducción, la expresión de algunos genes ocurre rápidamente y, con frecuencia, transitoriamente. Se asume que los efectos de estas alteraciones son reversibles cuando las estimulaciones se mantienen en un rango cercano al normal. Con estimulaciones repetidas o más fuertes de un circuito neuronal se activa una cascada de eventos moleculares que provoca modificaciones irre-

versibles y, eventualmente, deletéreas en las neuronas.

La fase de mantenimiento se caracteriza por la consolidación del proceso epiléptico y la recurrencia de las convulsiones.

En resumen, las fases iniciales de las convulsiones probablemente proceden de una acumulación de glutamato en el espacio extracelular de las neuronas. La liberación aumentada o la recaptura reducida de glutamato lleva a una activación incrementada de receptores glutamatérgicos. Mientras la inducción de este proceso requiere de la activación de los receptores a NMDA, se encuentra mediado por un incremento de las respuestas de los receptores AMPA postsinápticos. Esta observación puede sugerir también que las modificaciones cuantitativas o cualitativas de los receptores del glutamato pueden contribuir a incrementar la excitabilidad neuronal.

Las catecolaminas inhiben la progresión del *kindling*, mientras que el GABA suprime las convulsiones más que las catecolaminas (Sato y col., 28). GABA retarda el desarrollo del *kindling* amigdalino, como puede observarse por el hecho de que agentes como la picrotoxina, bloquea el ionóforo de cloro y provoca rápidamente convulsiones cuando es administrado sistémica o directamente en la AM, por abolir los disparos que normalmente mantiene GABA. Aún más, los antagonistas de GABA, generalmente facilitan, el *kindling* eléctrico de la AM, mientras que los agonistas lo retardan.

Sueño y epilepsia

Otra forma de utilizar un modelo de epilepsia experimental en situaciones cerebrales específicas, cuya integración es bastante conocida, es la de aplicar el modelo durante diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia de un animal. Este procedimiento fue llevado a cabo por Calvo y cols. (3), utilizando el modelo de *kindling*. En este trabajo se estimuló diariamente la AM con un "tren" de pulsos rectangulares, de muy baja intensidad, durante un segundo. Esta estimulación, que los primeros días produce una respuesta mínima de la musculatura facial ipsilateral, acaba, después de unos 20 días, en promedio, desencadenando crisis convulsivas generalizadas. Calvo llevó a cabo el procedimiento de *kindling* en dos grupos de animales (gatos). Unos fueron estimulados durante la

vigilia atenta y otros durante el sueño paradójico o MOR. Encontró que los animales estimulados durante el sueño MOR, particularmente durante las salvas de puntas ponto-genículo-occipitales (PGO), mostraban un retardo significativo, tanto en la evolución de las fases conductuales como en la aparición de las crisis convulsivas generalizadas. Estos trabajos muestran una influencia inhibitoria del sueño REM sobre el desarrollo del *kindling* amigdalino. La estimulación eléctrica del *locus coeruleus*, de su vecindad o de su vía ascendente, puede inhibir la aparición de actividad epiléptica cortical (Libet y col., 17). Esto es interesante porque se ha comprobado ampliamente la participación de este núcleo bulbar en los mecanismos de integración del sueño MOR. Por otra parte, hay un decremento de norepinefrina en el transcurso del *kindling*. Por lo tanto, uno de los factores que intervienen en la influencia inhibitoria del MOR sobre las crisis epilépticas puede ser atribuido a la acción catecolaminérgica sobre la AM y otras estructuras que se activan en el proceso. Se han reportado resultados conflictivos en lo tocante al *kindling* eléctrico amigdalino y su influencia sobre la organización del sueño. Algunos autores han reportado una disminución del tiempo total de sueño y de REM; mientras que en los registros de 24 horas, Calvo no encontró reducción significativa del sueño durante el *kindling* amigdalino.

Aplicación tópica recurrente de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal

Como ya dijimos puede provocarse un *kindling* con sustancias químicas. La penicilina (Pn) induce actividad focal epileptiforme cuando se aplica en la superficie pial de la corteza cerebral en concentraciones tan bajas como 100 a 200 Unidades Internacionales (UI). Se han estudiado los subsecuentes cambios en la descarga convulsiva, usando la inyección intracortical de Pn (25 UI) como un agente inductor de *kindling*. Se han reportado algunos efectos epileptogénicos de la aplicación tópica subcortical de Pn cristalina en preparaciones de gatos agudos, específicamente cuando el sitio de aplicación es la AM. Hemos reportado un efecto semejante al *kindling* provocado por una microinyección única de Pn en el núcleo basolateral de la AM, en los gatos libres de movimiento. Este foco penicilínico en la AM desarrolla un *kindling* compactado del sistema límbico, presentando en 6 hrs, aproximadamente, los 6 estadios conductuales.

REFERENCIAS

1. BERTASHIUS K M: Propagation of human complex-partial seizures: A correlation analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 78:333-340, 1991.
2. CADILHAC J, PASSOUANT P: Influence of various phases of night sleep in the epileptic discharges in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 7:441-446, 1964.
3. CALVO J M, ALVARADO R, BRIONES R, PAZ C, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Amygdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats. *Neurosci Lett*, 29:255-260, 1982.
4. CORCORAN M E, MASON S T: Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling. *Brain Res*, 190:473-484, 1980.
5. DOW R S, FERNANDEZ-GUARDIOLA A, MANNI E: The production of cobalt experimental epilepsy in the rat. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 14:399-405, 1962.
6. DRAGUNOW M, CURRIE R W, FAULL R L M, ROBERTSON H A, JANSEN K: Immediate-early genes, kindling and long-term potentiation. *Neurosci Biobehavior Rev*, 13:301-313, 1989.

7. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, ALCARAZ M, GUZMAN-FLORES C: Inhibition of convulsive activity by the reticular formation. *Acta Neurol Latinoamericana*, 7: 1961.
8. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, AYALA F: Red nucleus fast activity an signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 30:547-555, 1971.
9. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CALVO J M, BARRAGAN L A, ALVARADO R, CONDES-LARA M: Kindling in the spinal cord: Diferential effects on mono and polysynaptic reflex and its modification by atropine and naloxone. *Electroenceph Clin Neurol*, (Suppl)36:257-263, 1982.
10. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, FERNANDEZ-MAS R, MARTINEZ A, ROCHA L, GUTIERREZ R: Frequency- and time- domain EEG topographic analysis of the amygdala kindling evolution in the cat. En: *Kindling 4*. Wada JA (ed), Plenum Press, 185-196, Nueva York, 1990.
11. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, ROLDAN E, GUZMAN-FLORES C: Activación por metrazol de los potenciales evocados sensoriales en las vías específicas e inespecíficas. *Bol Inst Estud Med Biol (Méx)*, 25:37-40, 1957.
12. FERNANDEZ-MAS R, MARTINEZ A, GUTIERREZ R, FERNANDEZGUARDIOLA A: EEG frequency and time domain mapping study of cortical projections of temporal lobe amygdala afterdischarge during kindling in the cat. *Epilepsy Res*, 13:23-34, 1992.
13. FISHER RS: Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*, 14:245, 1989.
14. GODDARD G V, MCINTYRE D C, LEECH C K: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exper Neurol*, 25:285-330, 1969.
15. GRANATO A, SANTARELLI M, MINCIACCHI D: Bi-hemispheric organization of amygdaloid-cortical projection in the rat. *Neurosci Lett*, 127:53-56, 1991.
16. HARDY C, PANKSEPP J, ROSSI J III, ZOLOVICK A J: Naloxone facilitates amygdaloid kindling in the rats. *Brain Res*, 194: 293-298, 1980.
17. LIBET B, GLEASON C A, WRIGHT E W, FEINSTEIN B: Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat by stimulation in the vicinity of *locus coeruleus*. *Epilepsia*, 18:451-459, 1977.
18. LOSCHER W, HORSTERMANN D, HONACK D, RUNDFELDT CH WAHNSCHAFFE U: Transmitter amino acid levels in rat brain regions after amygdala-kindling or chronic electrode implantation without kindling: Evidence for a pro-kindling effect of prolonged electrode implantation. *Neurochemical Res*, 18:775-781, 1993.
19. MACLEAN P D: The limbic system ("visceral Brain") and emotional behavior. *Arch Neurol Psychiatry*, 73:130-134, 1955.
20. MARKOWITSCH H J: Thalamic mediodorsal nucleus and memory: A critical evaluation of studies in animals and man. *Neurosci Biobehav Rev*, 6:351-380, 1982.
21. MCDONALD A J, JAKCSON T R: Amygdaloid connections with posterior and temporal cortical areas in the rat. *J Comp Neurol*, 262:59-77, 1987.
22. MCINTYRE BURNHAM W, COTTRELL G A: The GABA hypothesis of kindling. En: *Kindling 4*. Wada JA (ed), Plenum Press, 127-139, Nueva York, 1990.
23. MCNAMARA J O, BONHAUS D W, NADLER J V, YEH G: N-Metil-D-Aspartate (NMDA) receptors and the kindling model. En: *Kindling 4*. Wada JA (ed), Plenum Press, 197-208, Nueva York, 1990.
24. PAPEZ J W: Apropied mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, 38:725-743, 1937.
25. RACINE R J: Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 32:281-294, 1972.
26. ROCHA L, FERNANDEZ-MAS R, GUTIERREZ R, MARTINEZ A, PELLICER F, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Naloxone effects on the visual evoked potentials from the main and accessory visual pathways of the cat. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 15: 567-579, 1991.
27. SARTER M, MARKOWITSCH H J: Collateral innervation of the medial and lateral prefrontal cortex by amygdaloid, thalamic and brainstem neurons. *J Comp Neurol*, 224:445-460, 1984.
28. SATO M, KAJITA S, OGAWA N, OKAMOTO M: Amygdaloid kindling and thyrotropin-releasing hormone. En: *Kindling 3*. Wada JA (ed), Plenum Press, 319-332, Nueva York, 1986.
29. SATO M, MORIMOTO K, AKIYAMA K, OKAMOTO M: Kindling and excitatory amino acids. En: *Kindling 4*. Wada JA (ed), Plenum Press, 241-251, Nueva York, 1990.
30. VINDROLA O, BRIONES R, ASSAI M, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Brain content of Leu- and Met- enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat. *Neurosci Lett*, 26:125-130, 1981.
31. WADA J A, SATO M: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology*, 24:565-574, 1974.

**Respuestas de la sección
Avances de la Psiquiatría
Autoevaluación**

1. A
2. C
3. E
4. D
5. D
6. B
7. B
8. E
9. E
10. D
11. D
12. D
13. E
14. E