

Efecto kindling producido por un foco epiléptico amigdalino inducido por penicilina, en preparaciones crónicas de gato. Estudio electroencefalográfico, polisomnográfico (registros de 24 horas) y de mapeo cerebral

Adrián Martínez,* Rodrigo Fernández-Mas,* Augusto Fernández-Guardiola*.**

Summary

The effect of repeated "G" sodic penicillin (Pn) micro injections (50-250 UI/1 μ l) in the temporal lobe amygdala (AM) of free-moving cats was investigated. The following variables were measured: a) the time and frequency of appearance of the epileptiform interictal spikes in the injected amygdala, b) the time and magnitude of the propagation of the spikes from the AM to the cerebral cortex of both hemispheres and to the contralateral AM, c) the dose-response relationship of the presence and magnitude of the paroxysms and the generalized convulsive seizures, d) the topographic distribution of the spike projection to the cerebral cortex, by means of brain topographic mapping technics in the frequency and time domains, e) evolution of progressive behavioral changes recorded and analyzed in videotape, and f) analysis of sleep organization and architecture, measured in 24 hrs recordings.

The results show that the microinjection of Pn in the AM is a reliable model of interictal spikes, paroxysms and generalized convulsive seizures, having similar characteristics to those of electrical kindling. The cortical propagation of the AM Pn postdischarge has similar pathways to those of the electrical kindling in the AM, and the sequence of behavioral changes is similar in both processes. The Pn repeated microinjection does not produce important changes in the layout and organization of sleep; the only important change was an increment of the REM latency. A significant finding of this experiment was that the appearance of PGO spikes in both lateral geniculate bodies always coincided with a depression of the frequency and amplitude of the interictal amygdaline spikes.

Resumen

Se investigó el efecto de la microinyección repetida de penicilina G sódica (Pn) en la amígdala (AM) del lóbulo temporal del gato íntegro, libre de movimientos. Se midieron las siguientes variables: a) tiempo de aparición y frecuencia de las espigas interictales en la amígdala inyectada. b) tiempo e intensidad de la propagación de estas espigas a la corteza cerebral de ambos hemisferios y a la amígdala contralateral. c) relación dosis-respuesta en la presencia y magnitud de los paroxismos y las crisis convulsivas generalizadas. d) distribución topográfica de la proyección de las espigas a la corteza por medio de mapas cerebrales en los dominios de la frecuencia y el tiempo, e) cambios conductuales progresivos analizados por video y f) cambios en la organización del sueño, medidos en registros de 24 horas.

Los resultados confirman que la microinyección de Pn en la AM es un modelo confiable de espigas interictales, de paroxismos y crisis generalizadas que tienen características semejantes a las del kindling eléctrico "compactado". La propagación cortical

* División de Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101 Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

** Facultad de Psicología UNAM.

de la posdescarga AM tiene una topografía semejante a la del kindling eléctrico; también la secuencia de cambios conductuales. La microinyección repetida de Pn no produjo cambios importantes en la organización del sueño, a excepción de un aumento en la latencia del REM. Un hallazgo significativo fue que la aparición de puntas ponto-genículo-occipitales PGOs del sueño REM, en los cuerpos geniculados laterales coincidió siempre con depresión de las espigas interictales amigdalinas.

Introducción

El kindling, según Goddard y cols.,¹² 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 este procedimiento aparecen paroxismos y crisis generalizadas en todos los animales hasta ahora estudiados, incluyendo los primates subhumanos.

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 5,000 en Unidades Internacionales (UI) Prince y cols.²² Los cambios subsecuentes en la descarga convulsiva se han estudiado usando la inyección intracortical de Pn (25 UI) como un agente inductor de kindling, Collins y cols.⁴ Así, han sido reportados algunos efectos epileptogénicos de la aplicación tópica subcortical de Pn cristalina en preparaciones agudas de gatos, específicamente cuando el sitio de aplicación es la amígdala del lóbulo temporal (AM) Gloor y cols.,¹⁰ o en "rebanadas" de hipocampo.²³ Hemos reportado Fernández-Guardiola y cols.,⁶ un efecto semejante al kindling provocado por una microinyección única de Pn en la núcleo basolateral de la AM en gatos libres de movimiento. Este foco penicilínico en la AM desarrolla un kindling compactado del sistema límbico, que presenta los 6 estadios conductuales aproximadamente en 6 hrs, Wada y Sato.³⁰ Estadio I, sacudida facial unilateral e ipsilateral al sitio de estimulación, asociado con midriasis y reacciones de orientación; Estadio II, sacudida facial bilateral, movimientos masticatorios y retracción del cuello; Estadio III, balanceo de la cabeza con manifestaciones autonómicas prominentes (salivación y pupilas dilatadas); Estadio IV, Giro de la cabeza contralateral (adversión) con extensión de la pata anterior contralateral y caminar en círculos; Estadio V, un aumento gradual de la frecuencia y amplitud de las espigas interictales y propagación de las espigas hacia la corteza ipsi y contralateral y áreas subcorticales, mioclonias de los miembros anteriores y posteriores hasta desarrollar crisis convulsiva generalizada (CCG) en el Estadio VI.

Han sido reportados resultados conflictivos en lo tocante al kindling eléctrico amigdalino y su influencia so-

bre la organización del sueño. Shouse²⁵ describió una disminución del tiempo total de sueño y de REM; mientras que Calvo² no encontró reducción significativa del sueño durante el kindling amigdalino en registros de 24 hrs.

El objetivo de este trabajo es observar los cambios inducidos por microinyecciones recurrentes de Pn en la AM, en el sueño, la conducta y el EEG del gato libre de movimientos.

Método

Los experimentos se llevaron a cabo en 10 gatos adultos machos, crónicamente implantados. La preparación quirúrgica de los animales para la implantación de electrodos y cánula se llevó a cabo bajo anestesia con pentobarbital (33 mg/kg). Cuatro gatos (PC-1, PC-2, PC-3 y PC-4) fueron preparados con electrodos en ambas AMs (Atlas estereotáxico de Snider y Niemer,²⁷ y electrodos epidurales en ambas cortezas frontales (FCx) y en la corteza sensoriomotora (SMCx).

Tres gatos (PC-5, PC-6, y PC-10) fueron implantados con electrodos en SMCx, ambos cuerpos geniculados laterales (R y L LGB) para registro en el geniculado de las ondas ponto-genículo-occipitales (PGO), y ambas AMs. Estos animales se destinaron para el registro de sueño; se registraron también el electromiograma de los músculos de la nuca y los movimientos oculares, con electrodos convencionales.

Otros tres gatos (PC-7, PC-8, y PC-9) fueron implantados con 16 electrodos de acero inoxidable epiduralmente, formando una matriz isométrica (sistema internacional 10-20 modificado; los electrodos del vertex fueron suprimidos). Este arreglo cubre las áreas dorsales y laterales del cerebro, principalmente el *gyrus lateralis* o *marginalis*, los *gyri* ectosylviano y suprasylviano, y ambas partes rostrales de los hemisferios, incluyendo las áreas alrededor del *gyrus cruciatus*. Los electrodos posteriores fueron colocados cubriendo la corteza visual primaria, sobre la parte posterior del *gyrus marginalis*.

Todos los animales tenían una cánula permanente (diámetro 20) dirigida hacia L-AM, para liberar la solución de Pn entre 50 y 250 UI/ μ l. Después de completar los experimentos se verificaba la posición subcortical histológica de los electrodos, usando el procedimiento rápido de Guzmán-Flores y cols.¹³

Procedimiento

Todos los animales tuvieron un periodo de recuperación postoperatorio de 15 días. PC-5, PC-6, y PC-10 tuvieron una semana más de habituación en la que recibieron alimento y agua *ad libitum* en la misma caja amplia usada para el registro de 23 hrs.

La Pn se inyectó en un volumen de un microlitro (microjeringa Hamilton) disuelta en solución salina, variando la concentración inyectada de 50 a 250 UI.

Se aplicó la Pn (250 UI) intraamigdalina diariamente a las 10:00 hrs, a PC-2, PC-3, y PC-4 durante 10 días (PC-1 se descartó por haber tenido problemas con el *socket*). La actividad EEG cortical y amigdalina se registró durante 4-6 hrs después de la administración de Pn. Los cambios conductuales inducidos por el foco de Pn (especialmente con las dosis altas) se grabó continuamente en cintas de video.

Estudios de sueño

Se sometió a PC-5, PC-6 y PC-10 a registros de sueño de 23 hrs en situación control, y después de la administración tópica de Pn. Después de 7 dosis de Pn (50-250 UI) PC-5 fue registrado 5 veces, correspondiendo a las dosis 8 a 12. En este animal las microinyecciones fueron aplicadas con una semana de intervalo. PC-6, recibió 6 microinyecciones de Pn (50 a 250 UI) también con una semana de intervalo, y en cada inyección se realizó un registro de 23 hrs. PC-10 recibió 6 dosis de Pn (200 UI), una cada 72 hrs. Este animal tuvo solo un registro de sueño de 23 hrs después de la sexta microinyección de Pn. Se obtuvo un total de 12 registros de 23 hrs de estos animales.

Se analizaron los estadios del sueño: Periodo de Vigilia (W), Sueño de Ondas Lentas I (SWS I), Sueño de Ondas Lentas II (SWS II), y Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (REM). Se calculó el número total de fases, porcentaje, duración media, y latencia. También se evaluaron el tiempo total de sueño, la acumulación por hora de W, SWS I, SWS II, y REM.

El análisis numérico y el cálculo de todas las variables de sueño arriba mencionadas se llevó a cabo por medio de un programa de computación (sueño).

Mapeo cerebral

Este análisis se llevó a cabo en PC-7 (dos dosis de Pn 50 y 100 UI); PC-8 (dos dosis de Pn 50 UI), y en PC-9, el cual se sometió a 12 dosis de Pn 100 UI (con un intervalo de 72 hrs). Los mapas cerebrales fueron realizados con un programa PC compatible diseñado en nuestro laboratorio (R-BEAM), Fernández-Mas y cols.⁷ Los mapas se generaron en el dominio del tiempo y de la frecuencia; las 16 señales monoplares analógicas de la

matriz isométrica fueron amplificadas usando preamplificadores de EEG idénticos (Grass 7P511) con un filtro pasa bajos colocado en 3 Hz y un filtro pasa altas cortando a 100 Hz. Se usó un filtro "T" analógico para quitar el ruido residual de los 60 Hz de la línea.

Los 16 canales amplificados se conectaron a un convertidor analógico digital de 12 bits, con un filtro de superposición espectral *antialiasing* en cada entrada analógica. El rango de la muestra fue seleccionada de acuerdo con el criterio de Nyquist.

Las adquisiciones fueron tomadas en diferentes tiempos después de la microinyección de Pn en AM, dependiendo de la amplitud y propagación de las espigas. La duración de cada barrido adquirido fue de 4 segundos y fueron guardados en el disco duro.

Resultados

La colocación histológica de la cánula en L-AM se muestra en el cuadro 1 (excepto PC-3, que perdió el *socket* con los electrodos después de 10 microinyecciones de Pn). Esta tabla muestra el número de dosis aplicadas en cada animal.

Primera dosis de Pn

La microinyección en AM produce espigas que aparecen rápidamente en menos de 30 segundos, sin importar la dosis usada. Por el contrario, la duración y la propagación de las espigas depende de las dosis. Al principio, la amplitud de las espigas es baja (20-50 μ volts) y la frecuencia media (1-3/seg). La amplitud aumenta progresivamente a (200-400 μ volts) y empieza a estabilizarse entre los 10-15 min. Al mismo tiempo, los gatos presentan sacudidas faciales ipsilaterales, balanceo de la cabeza y midriasis; las espigas se observan en la FCx, SMCx, y L-LGB. Cuando empiezan a caminar en círculos y se presentan las mioclonias, la propagación de las espigas son evidentes en las estructuras contralaterales, incluida la R-AM. La duración de la actividad paroxística varía de un animal a otro, dependiendo de la dosis y

CUADRO 1

Gato	Número de inyecciones	AP (mm)	Núcleo inyectado
PC-1	4	11.0	Lateralis
PC-2	9	11.0	Lateralis
PC-4	10	9.5	V Hipocampus
PC-5	10	11.0	Basolateralis
PC-6	7	9.5	Lateralis
PC-7	2	9.5	Basolateralis
PC-8	2	11.5	Lateralis
PC-9	12	11.0	Centralis
PC-10	6	10.5	Basalis

CUADRO 2

Dosis (UI)	Número de CCG	Latencia de CCG (min)	
8 (50)	1	39.00	
16 (100)	72	46.75	49.29
2 (150)	2	85.50	101.11
8 (200)	18	132.00	134.40
33 (250)	86	73.00	34.64

la presencia de paroxismos focales y generalizados, o CCG.

Las dosis mayores de 100 UI producen crisis EEG y signos conductuales compactados similares a los obtenidos por el kindling eléctrico de la AM hasta alcanzar el Estadio VI (4 gatos alcanzaron *status epilepticus* y fue necesario inyectar diazepam, 1.2 mg/kg IP). La latencia de la CCG se presentó con una gran variabilidad después de la primera dosis. Con dosis iniciales de 50 UI no se provocaron CCG, pero el resto de las primeras dosis (100 a 250 UI) sí provocaron CCG en cuatro de las seis microinyecciones (cuadro 2).

Dosis recurrentes de Pn

Las microinyecciones de Pn se aplicaron diariamente en PC-2, PC-3, y PC-4 y con una semana de intervalo en PC-5 Y PC-6. Los animales restantes se inyectaron cada tercer día. Se midió la latencia de la primera crisis, el número de CCG, la cantidad de SWS I, II y la latencia REM.

Las 8 dosis de 50 UI, que se aplicaron a 4 gatos (PC-5, 6, 7 y 8) produjeron solo una CCG en PC-5 después de la dosis 7 con 60 min de latencia (fue necesario administrarse diazepam IP). En SWS II, la latencia promedio fue de 30 min y la latencia del REM fue de 174 min.

Las 26 dosis entre 100-200 UI, aplicadas en 5 gatos (PC-5, 6, 7, 9 y 10) indujeron 84 CCG (excepto en PC-6, que mostró solamente paroxismos focales en AM) con una latencia promedio de 66 min. Las latencias de SWS II y REM fueron 37 y 220 min, respectivamente.

La dosis de 250 UI fue microinyectada 33 veces en 5 gatos (PC-2, 3, 4, 5 y 6), produciéndose 86 CCG con una

latencia promedio de 73 min. La latencia promedio de SWS II fue de 37 min y la latencia promedio del REM fue de 156 min.

Las características más prominentes de las CCG fueron: a) todas fueron precedidas por un aumento de la amplitud y la frecuencia de las espigas en la AM; b) en todos los casos, la CCG empezó en la AM izquierda (estimulada); c) la primera activación cortical que aparece es en la corteza ipsilateral del lóbulo temporal y, simultáneamente, en las áreas prefrontales ipsilaterales; d) la propagación de las espigas hacia el hemisferio contralateral ocurre alrededor de los 190 seg; en cuanto a la AM contralateral, esta estructura es la última en activarse, pero este momento coincide con la generalización máxima de la crisis; e) la media de duración de las CCG inducidas por la microinyección de Pn fue de 99.62 seg (51.79 SD); y f) la terminación de las crisis consistía en un abrupto "silencio" eléctrico en todas las estructuras. Sin embargo, en algunas ocasiones, y después de varias CCG en el mismo animal, el final de la crisis no fue simultáneo, sólo la AM ipsilateral continuaba descargando por varios segundos y el gato presentaba una conducta pseudoalucinatoria e inmovilidad.

Registros de 23 hrs bajo dosis recurrentes de Pn

Doce registros que se iniciaban a las 8:30 am, inmediatamente después de la inyección de la Pn, revelaron que aumentaba la latencia del REM con 50-250 UI. El tiempo total de SWS II aumenta con las dosis altas, así como su porcentaje. El tiempo total de REM mostró una ligera disminución, pero no fue significativa. El hecho más notable y persistente de estos registros fue que las descargas de espigas intercríticas amigdalinas, inducidas por las Pn, se facilitan durante el SWS, mientras que la aparición de las SPOL (espigas fásicas en ondas lentas, precursoras del REM) disminuían la frecuencia de las espigas amigdalinas. Es más, cuando aparecían las primeras andanadas de PGOs del REM, las espigas interictales amigdalinas y corticales disminuían o desaparecían (fig. 1). En

CUADRO 3

Estadio	Número de fases	Tiempo total (min)		Promedio (min)		Porcentaje		Latencia (min)	
W	C	76.5	(19.9)	293.0	(111.4)	4.1	(2.0)	21.2	(8.1)
	P	96.8b	(27.1)	273.7	(109.9)	2.8	(0.8)	19.8	(7.9)
SWSI	C	163.2	(35.0)	289.6	(56.8)	1.7	(0.3)	20.9	(4.1)
	P	197.6a	(22.8)	237.7	(42.2)	1.2a	(0.2)	17.2b	(3.0)
SWSII	C	156.5	(29.8)	654.4	(108.2)	4.2	(0.8)	47.3	(7.7)
	P	162.4	(17.7)	754.2b	(117.5)	4.6	(0.8)	54.6b	(8.5)
REM	C	41.0	(14.9)	144.7	(32.1)	3.7	(0.9)	10.4	(2.3)
	P	29.9b	(7.0)	114.4	(35.5)	3.7	(0.6)	8.2	(2.5)

(C) Control n = 12, (P) Grupo Experimental 50-250 UI n = 12.
b = P < 0.05; a = P < 0.01 (Prueba t Student de dos colas).

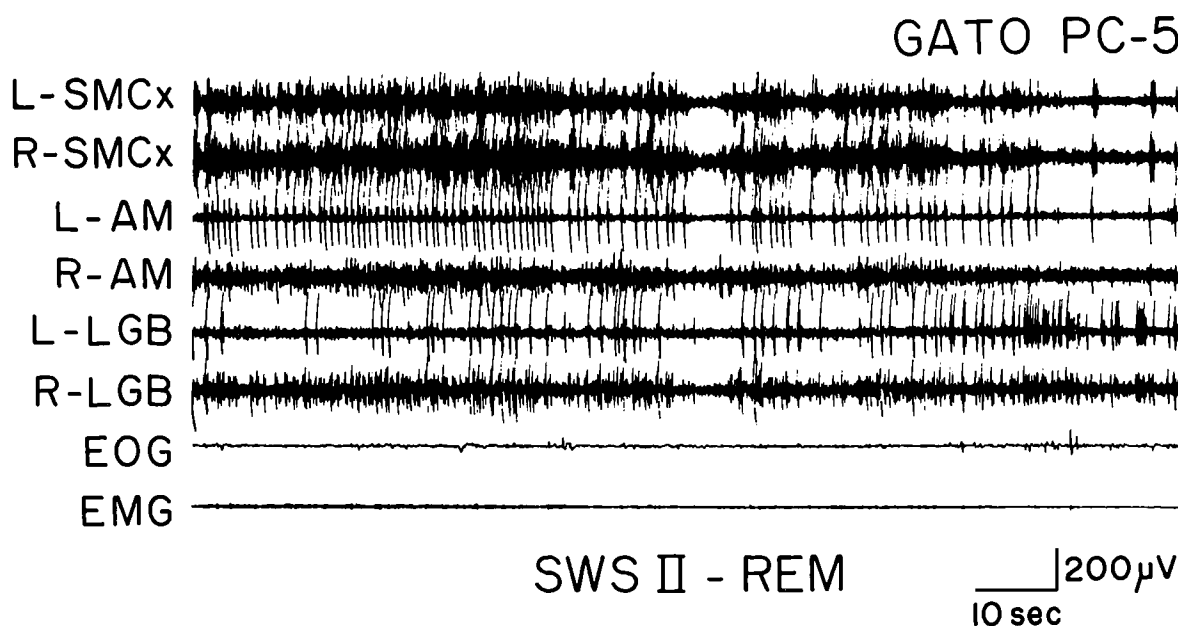


Figura 1. Transición de SWS II a sueño REM después de la inyección de penicilina intra-amigdalina (100 UI/1 μ l). Nótese que la aparición de SPOL en SWS II y de sueño REM con la actividad PGO concomitante, provoca la disminución o desaparición de la actividad paroxística en la amígdala, así como su propagación cortical. Corteza Sensorio-Motora Izquierda, Derecha: (L-R SMCx); Amígdala del Lóbulo Temporal, Izquierda, Derecha: (L-R AM); Cuerpo Geniculado Lateral, Izquierda, Derecho: (L-R LGB); Electro-oculograma: (EOG); Electromiograma; (EMG).

cuanto a la acumulación horaria de las fases del sueño, en la figura 2 se puede observar un ejemplo típico que muestra que al principio del registro aumenta la latencia REM, con la consiguiente disminución del tiempo total de REM en las primeras horas, lo que se compensa por el aumento del REM en el periodo de oscuridad. Después de la cuarta dosis, se encontró en PC-5 y PC-6 un efecto de habituación sobre el SWS y el REM las latencias fueron similares al principio de los registros control, a pesar de la intensidad de los paroxismos y las crisis. El efecto de la Pn sobre la organización del sueño se describe en el cuadro 3.

Los mapas cerebrales en los dominios de la frecuencia y del tiempo (amplitudes) mostraron la distribución topográfica de la propagación cortical de las espigas interictales de la AM. Es interesante notar que parece haber diferencia entre las frecuencias lentas (alrededor de 6 Hz) y las rápidas (más de 12 Hz) en cuanto a la propagación de la postdescarga interictal. Es decir, que las frecuencias rápidas tienden a activar las porciones rostrales del hemisferio contralateral, mientras que las lentas se localizan más en las regiones temporales y frontales ipsilaterales.

También los mapas cerebrales mostraron la distribución topográfica de la inhibición de los paroxismos y espigas interictales, durante la fase REM, así como la

regionalización de la facilitación de estos grafoelementos durante la fase SWS II (figs. 3 y 4).

Discusión

Se ha demostrado que el efecto epileptogénico de la Pn, por ejemplo en la capa 4 de la corteza estriada del gato, se debe al bloqueo parcial de la inhibición mediada por GABA.^{3,17} También se ha demostrado en otros modelos experimentales de epilepsia, que los potenciales sinápticos dependientes de GABA_A y de GABA_B, y los potenciales intrínsecos Ca²⁺ activados por K⁺, participan en la hiperpolarización tardía de la desviación despolarizante paroxística generada por la aplicación de la Pn en las células piramidales Dichter y Ayala.⁵ También se ha involucrado a los receptores al NMDA en la epileptogénesis penicilínica, puesto que sus antagonistas atenúan, por lo menos, una porción de las descargas epleptiformes provocadas por penicilina Watson y cols.³³ También parece que la epileptogénesis penicilínica tiene un especial efecto sobre los núcleos glutamatérgicos del neostriado Furset y cols.⁸

El núcleo basolateral de la amígdala posee abundantes células GABAérgicas.^{26,19,14} Una sola estimulación eléctrica en la amígdala no es capaz de inducir una crisis,

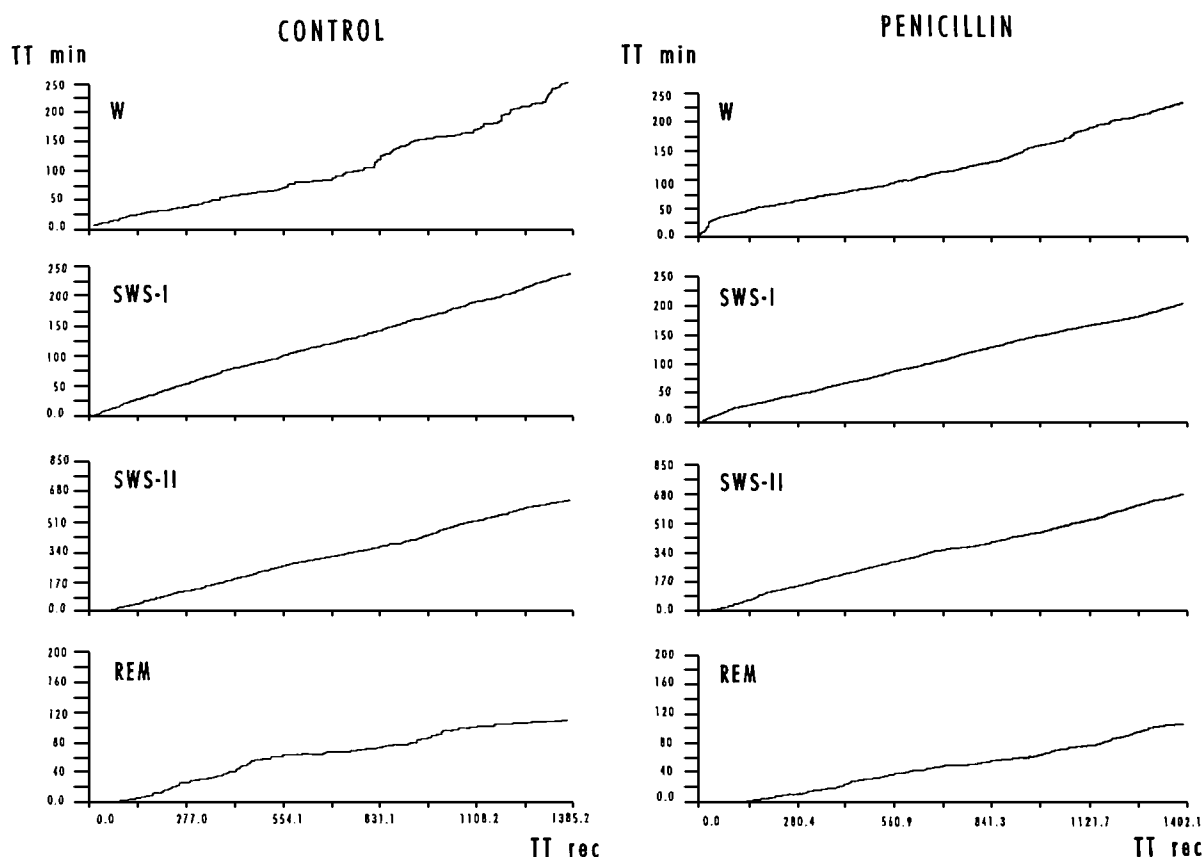


Figura 2. Gráfica acumulada promedio del tiempo transcurrido (min), en cada estadio del sueño, durante las 23 hrs del registro, en control y después de la inyección de Pn en AM. Nótese el aumento en la latencia de REM y la consiguiente disminución del tiempo total en la primeras horas. Esta disminución se compensa parcialmente durante el periodo de oscuridad.

como es el caso en la corteza motora. En nuestros gatos, las espigas interictales y las CCG, aparecieron siempre después de un periodo más o menos largo después de la aplicación tópica de la Pn, lo que sugiere que se deben a un proceso de inhibición de la inhibición GABAérgica.

No es probable que los efectos de propagación que hemos visto en nuestros resultados se deban a la difusión de la penicilina a través del tejido nervioso. En primer lugar, el volumen inyectado siempre fue muy pequeño ($1\mu\text{l}$) y, por otra parte, los signos de propagación fueron, como ya hemos dicho, muy parecidos a los del kindling eléctrico, en el cual los procesos de difusión están descartados. Además, se ha demostrado con medidas precisas realizadas en Agar y en la corteza cerebral, que la difusión de la penicilina es apenas de 1mm por hora.^{16,21} También es cierto que la actividad paroxística penicilínica puede modificarse desde núcleos y regiones distantes del foco primario mediante diversas maniobras: el bloqueo por enfriamiento talámico Gasteiger y cols.,⁹ o la estimulación del núcleo caudado La Grutta y cols.¹⁵

También las crisis por penicilina sistémica se modifican por el enfriamiento reversible del mesencéfalo, Testa y Gloor.²⁹

Finalmente, las proyecciones de la amígdala a la corteza prefrontal contralateral que describimos en este trabajo se han comprobado en los trabajos histológicos de Granato y cols.,¹¹ quienes demuestran que hay una proyección bihemisférica frontal de la amígdala, probablemente monosináptica, y en las observaciones clínicas de Berthasius,¹ quien al hacer un análisis de correlación de la propagación de las crisis parciales de sintomatología compleja en el hombre, encontró también la propagación bihemisférica anterior.

La AM del lóbulo temporal no es una estructura motora, por lo tanto los cambios conductuales progresivos sólo pueden explicarse por la propagación de la postdescarga amigdalina hacia el tallo cerebral y las estructuras rostrales corticales. En el modelo del kindling eléctrico, tal propagación cortical anterior ha sido repetidamente demostrada en conejos, gatos y monos.^{28,30,31,32}

EFFECTO KINDLING PRODUCIDO POR FOCO EPILEPTICO AMIGDALINO EN GATOS

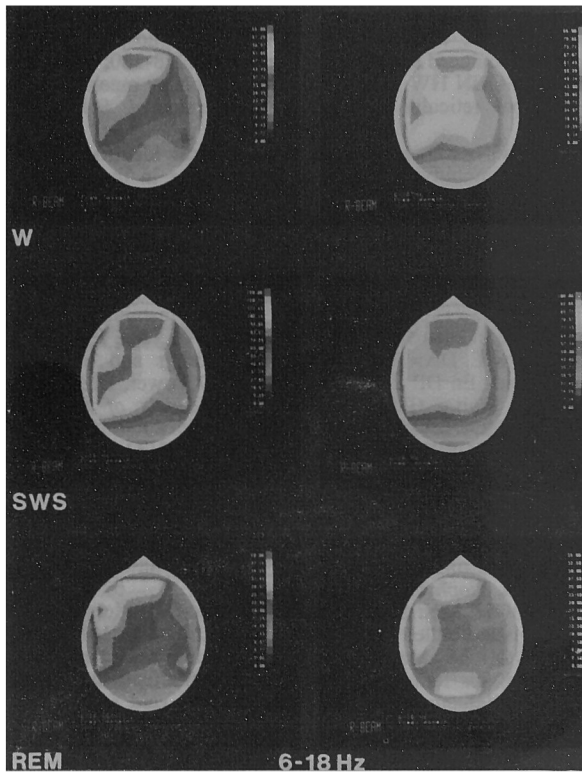


Figura 3. Registro de cuatro segundos de duración, de la actividad interictal, en los estadios W (A-B), SWS II (C-D) y REM (E-F). Los mapas cerebrales simultáneos son en el dominio del tiempo (amplitudes). El sueño de ondas lentas facilita la amplitud y la propagación cortical de las espigas, mientras que el REM las inhibe y focaliza.

La revisión en cámara lenta de los videos de nuestros animales reveló que los cambios progresivos conductuales, después de la administración tópica de Pn en la AM, reflejan claramente una conducta semejante al kindling eléctrico, involucrando a las estructuras corticales y subcorticales. La sacudida facial ipsilateral, la midriasis y la retracción de la oreja, probablemente reflejan la participación del hipotálamo *Shame rage*. La rotación contralateral de la cabeza *aversión*, coincide con la propagación, ipsi y contralateral, de la postdescarga hacia la corteza sensorio-motora. Cuando empiezan a caminar compulsivamente en círculos, algunas veces ipsilateralmente, pero las más de las veces contralateralmente, esto refleja la participación probable de la sustancia nigra y del núcleo rojo. Los movimientos acelerados de marcha y carrera que preceden a la crisis, o durante ella, revelan la invasión de la *región locomotora mesencefálica* Shik y cols.²⁴ Por otra parte, es notable la hipertonia que muestran los animales al final del kindling "compactado". Esto revela la inactivación de la formación reticu-

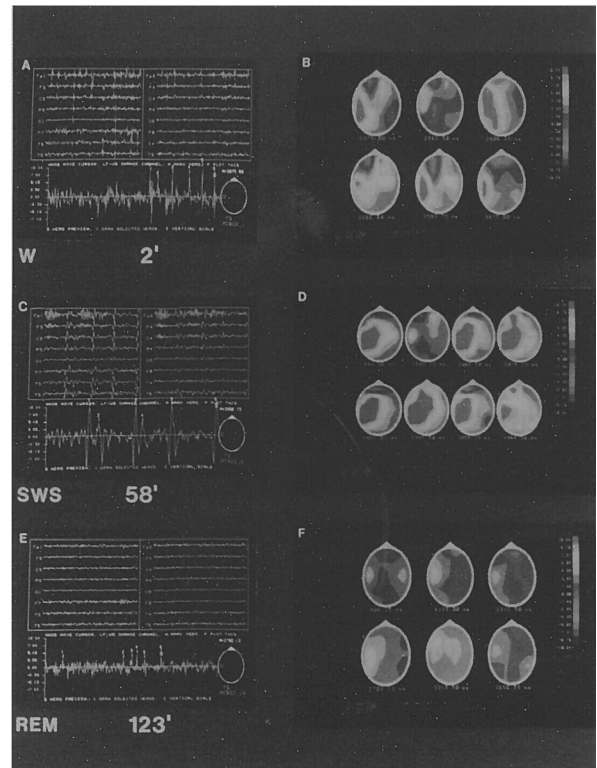


Figura 4. Ilustra dos ejemplos del mismo fenómeno de la figura 3. En esta ocasión los mapas cerebrales están en el dominio de la frecuencia (de 6 a 18 Hz). Nótese la activación occipital del REM, probablemente por la actividad PGO.

lar, origen de los fascículos retículo espinal y rubroespinal Magoun y Rhines.¹⁸

La mayoría de los trabajos con "focos" penicilínicos se refieren a experimentos en la corteza cerebral.²⁰ Gloor y cols.¹⁰ al explorar las respuestas a la Pn de estructuras subcorticales, refiere que nunca registró actividad epiléptica en el tálamo o núcleos extratálamicos, con excepción de la amígdala del lóbulo temporal, en la cual aparecían descargas de espigas inmediatamente después de la aplicación tópica de la sustancia. Nosotros tampoco pudimos encontrar descargas epiléptiformes al microinyectar Pn en diversas concentraciones en el núcleo dorsal del raquí

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por el Instituto Mexicano de Psiquiatría, el Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS UNAM), y el Proyecto D111-903737 de CONACYT. Agradecemos la asistencia técnica de Alfredo Martínez y las ilustraciones de Raúl Cardoso.

Referencias

1. BERTASHIUS KM: Propagation of human complex-partial seizures: a correlation analysis. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 78:333-340, 1991.
2. CALVO JM, FERNANDEZ-MAS R: Amygdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. Sleep organization changes produced by kindling development. *Epilepsy Res*, 9:175-183, 1991.
3. CHATT AB, EBERSOLE JS: Comparison between strychnine and penicillin epileptogenesis suggest that propagating epileptiform abnormalities require the potentiation of thalamocortical circuitry in neocortical layer 4. *Exp Neurol*, 100:365-380, 1988.
4. COLLINS RC: Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent focal penicillin seizures. *Brain Res*, 150:503-517, 1978.
5. DICHTER MA, AYALA GF: Cellular mechanism of epilepsy: a status report. *Science*, 237:157-164, 1987.
6. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, MARTINEZ A, GUTIERREZ R, FERNANDEZ MAS R: Amygdaline penicillin focus replicates and modulates electrical amygdaloid kindling in the cat. *Proc West Pharmacol West Soc*, 43:219-222, 1991.
7. FERNANDEZ-MAS R, MARTINEZ A, GUTIERREZ R, FERNANDEZ GUARDIOLA 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.
8. FURSET K, ENGELSEN BA: Penicillin-induced convulsions have preferential effects on transmitter glutamate pools in rat neostriatum. *Neurochem Res*, 14:1143-1147, 1989.
9. GASTEIGER LE, ALBOWITZ B, BARKEN MF: Interictal afterdischarge in focal penicillin epilepsy: Block by thalamic cooling. *Exp Neurol*, 88:349-359, 1985.
10. GLOOR P, QUESNEY LF, ZUMSTEIN H: Pathophysiology of generalized epilepsy in the cat: The role of cortical and subcortical structures. II Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 43:79-94, 1977.
11. GRANATO A, SANTARELLI M, MINCHIACCHI D: Bihemispheric organization of amygdalo-cortical projections in the rat. *Neurosci Lett*, 127:53-56, 1991.
12. GODDARD GV, MCINTYRE DC, LEECH CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25:295-330, 1969.
13. GUZMAN-FLORES C, ALCARAZ M, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol Est Med Biol (Méx)*, 16:29-31, 1958.
14. KUDO T, YAMAUCHI T: An ontogenic study of amygdala seizures induced by penicillin in rats. *Exp Neurol*, 102:254-260, 1988.
15. LA GRUTTA V, SABATINO M: Focal hippocampal epilepsy: Effect of caudate stimulation. *Exp Neurol*, 99:38-49, 1988.
16. LEHMENKÜHLER A, KERSTING U, NICHOLSON C: Diffusion of penicillin in agar and cerebral cortex of the rat. *Brain Res*, 444:181-83, 1988.
17. LOEB C, BO GP, SCOTTO A, BENASSI B, BESIO G, MINARDI P, FAVERIO A: GABA and phospholipids in penicillin-induced seizures. *Exp Neurol*, 90:278-280, 1985.
18. MAGOUN HW, RHINES R: An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J Neurophysiol*, 9:165-171, 1946.
19. McDONALD AJ: Immunohistochemical identification of gamma-aminobutyric acid-containing neurons in the rat basolateral amygdala. *Neurosci Lett*, 53:203-207, 1985.
20. MCLACHLAN RS, BIHARI F: Secondary generalization of seizures from a cortical penicillin focus following stimulation of the basal forebrain. *Exp Neurol*, 109:237-242, 1990.
21. NOEBELS JL, PEDLEY TA: Anatomic localization of topical applied (14C) penicillin during experimental focal epilepsy in cat neocortex. *Brain Res*, 125:293-303, 1977.
22. PRINCE DA: Topical convulsant drugs and metabolic antagonists. En DP Purpura, JK Penry, D Tower, DM Woodbury, R Walter (Eds.). *Experimental Models of Epilepsy*, Raven Press, Nueva York, 1972.
23. SCHNEIDERMAN JH, ARNOLD D, ADVANI A: Different changes in spontaneous field potentials oscillations precede epileptiform bursting in hippocampal slices perfused with penicillin or reduced magnesium. *Brain Res*, 553:275-285, 1990.
24. SHIK ML, SEVERIN FV, ORLOVSKY GN: Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. *Biophysics*, 11:756-765, 1966.
25. SHOUSE MN: State disorder and state-dependent seizures in amygdala-kindled cats. *Exp Neurol*, 92:601-608, 1986.
26. SINGH SI, MALHOTRA CL: Amino acid content of monkey brain. I General pattern and quantitative value of glutamic acid/glutamine, gamma-aminobutyric acid and aspartic acid. *J Neurochem*, 9:37-42, 1962.
27. SNIDER RS, NIEMER WT: *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. University of Chicago Press Chicago IL, 1961.
28. TANAKA A: Progressive changes of behavioral and electroencephalographic responses to daily amygdaloid stimulations in rabbit. *Fukuoka Acta Med*, 63:152-164, 1972.
29. TESTA G, GLOOR P: Generalized penicillin epilepsy in the cat: effect of midbrain cooling. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 36:517-524, 1974.
30. WADA JA, SATO M: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Correlative electrographic and behavioral features. *Neurology*, 24:455-574, 1974.
31. WADA JA, MIZOGUCHI T, KOMAI S: Cortical motor activation in amygdaloid kindling: observations in non epileptic rhesus monkeys with anterior two-thirds callosal bisection. En JA Wada (Ed.). *Kindling 2*. Raven Press, Nueva York, 1981.
32. WADA JA, MIZOGUCHI T: Limbic kindling in the forebrain bisected photosensitive baboon, *Papio papio*. *Epilepsia*, 25:278-287, 1984.
33. WATSON K, LANTHORN TH: NMDA receptor antagonists attenuate a portion of the penicillin-induced epileptiform burst. *Brain Res Bull*, 24:765-768, 1990.