



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Psicología

COMPARACION ELECTROFISIOLOGICA Y CONDUCTUAL DE LA EPILEPSIA EXPERIMENTAL DEL LOBULO TEMPORAL (KINDLING AMIGDALINO) Y UN COMPUESTO ALUCINOGENO (KETAMINA) EN EL GATO.

T E S I S

Que para obtener el título de:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P r e s e n t a :
VICTOR HUGO GOMEZ VILLADO

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

75053.08
UNAM.135
1984



M. 20327

Apr. 1215

A MIS PADRES

A MIS TIOS

A LOS QUE SON AMIGOS DE VERDAD

3427

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Carlos M. Contreras por su asesoría y por haberme brindado las facilidades necesarias para la realización de esta tesis.

Asimismo quisiera agradecer a la Biol. Graciela Mexicano M. su colaboración en diversos aspectos de la tesis.

De igual manera mi gratitud a todas aquellas personas que de un modo u otro colaboraron en la realización de esta tesis.

Esta tesis se realizó en el lab. de Neurofarmacología del departamento de Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas U.N.A.M.

INDICE

	pag.
RESUMEN	1
ONDA ESPIGA	3
KINDLING	7
ALUCINOGENOS.	13
INTRODUCCION.	23
METODO.	26
RESULTADOS.	34
DISCUSION	50
CONCLUSIONES.	57
ALTERNATIVAS EXPERIMENTALES.	58
APENDICE I (SISTEMA LIMBICO)	60
APENDICE II TABLA 1 (REVISION DEL KINDLING)	65
TABLA 2 (COMPARACION ENTRE KINDLING Y KETAMINA)	70
BIBLIOGRAFIA.	72

RESUMEN

Esta investigación se llevó a cabo con la finalidad de demostrar que los efectos conductuales y cambios electrográficos provocados por la administración crónica de ketamina y el desarrollo del kindling - amigdalino son diferentes e incluso antagónicos.

Se utilizaron gatos de uno u otro sexo, a los cuales se les implantaron electrodos bilateralmente en la amígdala basolateral y en el haz del cíngulo. Los gatos se dividieron en tres grupos: 1) Grupo control/kindling; en este grupo se estudió el desarrollo del kindling amigdalino. 2) Grupo control/ketamina; en este grupo se estudió el efecto de la administración crónica de ketamina y 3) Grupo kindling/ketamina; en el que se estudió la interacción del kindling amigdalino con la administración crónica de ketamina.

Los resultados mostraron que el patrón de actividad onda espiga producido por la ketamina fué semejante en morfología, pero no en cuanto a su frecuencia, amplitud y sitio de presentación al patrón de actividad onda espiga producido por el kindling. Por otro lado, los correlatos conductuales del kindling y de la ketamina fueron completamente diferentes. Asimismo se encontró que el desarrollo del kindling amigdalino se retardó por la administración crónica de ketamina, particularmente los estadios 1 y 4. A su vez, la actividad onda espiga producida por la ketamina se atenuó en algunos de los estadios del kindling, particularmente los estadios 1, 2 y 6.

Los efectos conductuales y electrográficos de la ketamina se explicaron teóricamente, en base a un bloqueo de la actividad colinérgica, lo que trajo consigo una hiperactividad dopaminérgica (Garnica, 1984; Contreras y col., 1984a y b). A su vez, los efectos conductuales y electrográficos del proceso del kindling amigdalino se explicaron teóricamente, en base a un bloqueo de la actividad noradrenérgica (Corcoran y col., 1980). Del mismo modo se postuló que, por un lado -

La amígdala basolateral tiene un papel regulador en los procesos de - la conducta alucinoide (Salas y col., 1966, 1968; Guzmán-Flores y col., 1969; Contreras y col., 1984a y b), así como en el desarrollo de las crisis convulsivas generalizadas (Goddard y col., 1969; Wada y Sato, 1974), y por el otro que los procesos que subyacen a la administración crónica de ketamina y al desarrollo del kindling amigdalino son diferentes y además antagónicos.

A C T I V I D A D O N D A Y E S P I G A

Mecanismos neurofisiológicos y anatómicos.

La actividad onda espiga es una de las características mas comunes del electroencefalograma clínico. Este fenómeno electrográfico es quizá el mas definido de entre todas las características visibles en el EEG clínico, sin embargo es el menos explicado en términos de su patofisiología subyacente.

Según Hayne y col. (1949) los potenciales onda espiga estan generados por elementos neuronales del manto cortical orientados radialmente. Según esto los potenciales onda espiga no pueden ser atribuidos a las descargas que tienen lugar en las estructuras profundas de la línea media del cerebro.

Pollen (1964) hizo registros intracelulares de neuronas corticales durante la aparición de las descargas onda espiga inducidas por estimulación talámica. Estableció que el componente espiga es un fenómeno excitatorio; esto indica la excitación de neuronas corticales producida por potenciales pos-sinápticos excitatorios (EPSP's) generados en la superficie de sus membranas. Mientras que el componente onda es un fenómeno inhibitorio asociado con el reclutamiento de potenciales de acción de neuronas corticales y al parecer son generados por potenciales pos-sinápticos inhibitorios (IPSP's) en las neuronas corticales. Estos hallazgos en un principio no tuvieron mucha aceptación por ser estudios en animales. Sin embargo Weir (1965) mostró que la actividad onda espiga inducida experimentalmente en animales es morfológicamente idéntica a la que ocurre en el electroencefalograma humano. Además, Perot (1963) en un registro con microelectrodos en la corteza de humanos, mostró que las relaciones entre eventos excitatorios e inhibitorios en el caso de la actividad onda espiga en humanos fué la misma que demostró Pollen en 1964 para las descargas onda espiga inducidas experimentalmente en animales.

Con respecto a la patofisiología de la actividad onda espiga las conjeturas abundan. El aspecto mas incierto es el mecanismo de propagación de la sincronización de las descargas. No se sabe si la aparición y desaparición repentina de las descargas onda espiga generalizadas y su relativamente precisa sincronización sobre grandes áreas de la corteza dependen de los mecanismos de sincronización transcortical o si se requiere de la intervención de agregados neuronales subcorticales en la parte superior del tallo cerebral y/o del tálamo. Además la cuestión de si un mecanismo marcapaso es requerido para la explicación de este disturbio neuronal propagado, es decir un mecanismo - interruptor (switch) neuronal, por medio del cual el patrón onda espiga generalizado puede ser iniciado y terminado simultáneamente sobre ambos hemisferios en una manera difusa (Jasper y Droogleever-Fortuyn, 1947). Se han encontrado evidencias experimentales que han apoyado las explicaciones neuroanatómicas anteriormente propuestas.

Por un lado, Penfield y Jasper (1954) postularon la hipótesis - centroencefálica. Esta postula un mecanismo marcapaso en el tallo cerebral y estructuras diencefálicas. Dicha hipótesis esta bien apoyada en observaciones experimentales. Basta decir que la estimulación en el núcleo talámico intralaminar (Jasper y Droogleever-Fortuyn, 1947), o la estimulación combinada en el tálamo intralaminar y en la formación reticular mesencefálica (Perot 1963; Pollen, Reid y Perot 1963), puede evocar, en animales experimentales descargas onda espiga generalizadas, bilateralmente sincrónicas, las cuales son factibles de ocurrir espontáneamente en pacientes humanos con ataques de tipo ausencias. Además, las manifestaciones clínicas elicidadas por tales estimulaciones se parecen a los ataques tipo ausencias de los humanos - (Hunter y Jasper, 1949).

Por otro lado, la manipulación experimental de los mecanismos corticales pueden reproducir en una forma igualmente convincente la actividad onda espiga bilateralmente sincrónica y los correlatos clínicos que se asemejan muy estrechamente a los ataques tipo ausencias de los humanos. El trabajo de Marcus y Watson (1966, 1968) y Marcus, Watson y Simon (1968a, b) han mostrado esto muy claramente. Ellos también presentan evidencias de que el mecanismo de sincronización depende de las fibras callosas.

Años más tarde Gloor (1972) estudió el efecto de las inyecciones intracarotídeas e intravertebrales de Metrazol. Encontró que las inyecciones unilaterales fraccionadas de metrazol a través de una arteria carotida elicitaba la actividad onda espiga bilateralmente, a menudo por varios minutos, sin la precipitación de cualquier convulsión tónico-clónica mayor. En algunos pacientes este patrón ha sido también observado con la total preservación de la conciencia o inversamente con la total pérdida de esta. El aspecto importante de esta observación es que una droga la cual obviamente bifurca los mecanismos de sincronización subcortical del tálamo y tallo cerebral superiores puede iniciar simultáneamente descargas onda espiga bilateralmente sincrónicas sobre ambos hemisferios a pesar del hecho de que solo un hemisferio recibió la droga. Este es un fuerte argumento a favor de que un mecanismo cortical inicia la descarga bilateralmente sincrónica, aunque una ruta subcortical de las vías de sincronización con mediación a través del tálamo intralaminar o tallo cerebral superior puedan de curso no ser eliminadas.

Por otro lado, las inyecciones intravertebrales de metrazol, irrigan y presumiblemente estimularon el sistema de activación en la formación reticular. Con este tipo de inyección se encontró en unos casos la disminución y en otros el reclutamiento de descargas onda espiga.

Gloor (1972) finalmente concluye que:

- 1) El patrón onda espiga representa una fase de alternación de secuencias excitatorias e inhibitorias que involucran neuronas corticales.
- 2) El sistema anatómico responsable para la propagación y sincronización de la descarga paroxística a ambos hemisferios son las fibras callosas y las vías de asociación cortical intrahemisféricas.
- 3) Las estructuras subcorticales como el tálamo juegan un papel en el traslado de la actividad paroxística cuando esta se origina ahí o en la formación reticular ascendente.

La última conclusión de Gloor (1972) encuentra apoyo en las investigaciones realizadas por Kostopoulos y Gloor (1982), donde estimularon el núcleo central medial talámico de gatos. Dichos autores asignaron un papel al tálamo para la precipitación de estas descargas particularmente "el sistema reticular talámico".

K I N D L I N G

Originalmente, Alonso de Florida y col. (1958) encontraron que la estimulación eléctrica diaria de las estructuras amigdalinas produce cambios duraderos tanto en la actividad electroencefalográfica como en la conducta.

Años mas tarde, Goddard en sus investigaciones (1967, 1969a y b) encontró que la estimulación eléctrica repetitiva de estructuras límbicas, produce una alteración relativamente permanente en la función cerebral, la cual culmina con la aparición de crisis convulsivas generalizadas y crisis electrográficas. A esto lo llamó "kindling" (que en español significa encendimiento) y a partir de entonces se le considera categoricamente como un modelo experimental de epilepsia.

Goddard y col. (1969) caracterizaron varios sitios del cerebro en los que se puede observar el efecto del kindling: amígdala del lóbulo temporal, globo pálido, corteza piriforme, área olfatoria, neocorteza anterior, corteza entorrinal, bulbo olfatorio, área septal, área preoptica, núcleo caudado, putamen e hipocampo. Sin embargo, el efecto kindling no ha sido desarrollado al estimular el colículo superior, la formación reticular y el cerebelo. Mas tarde Cain (1979) encontró que los ataques por kindling pudieron ser desarrollados en los núcleos geniculado lateral y medial talámicos.

Posteriormente, Mc Namara y col. (1980) describieron que en las siguientes especies es posible establecer el kindling: la rana, el camaleón, el ratón, la rata, el conejo, el perro, el gato, el mono rhesus y el mono babuino.

POSDESCARGAS

La estimulación eléctrica de estructuras límbicas da como resultado el desarrollo de descargas paroxísticas locales, conocidas como posdescargas. Cuando la estimulación eléctrica es repetida da como re

sultado un aumento progresivo y permanente de las posdescargas, hasta que se hacen generalizadas y se acompañan de crisis convulsivas (Delgado y Sevillano, 1961; Goddard y col., 1969; Racine, 1972).

Estas descargas electrográficas han sido interpretadas como un índice de propagación intracerebral en animales experimentales (Mc Namara y col. 1980). A su vez se ha usado en clínica para reproducir e identificar la actividad ictal, para localizar con precisión zonas epileptogénicas durante el tratamiento de pacientes epilépticos (Wada y Sato, 1974).

Los estudios sistemáticos de éste fenómeno llevados a cabo en ratas, gatos y monos, han llevado a la conclusión, de que el cambio progresivo en las posdescargas es causado por una reorganización funcional permanente del cerebro, como resultado de una alteración transináptica, pero no por daño del tejido, edema o gliosis (Goddard y col., 1969; Goddard y Morrell, 1971).

Racine (1972) al estudiar los cambios cronológicos de la posdescarga, correlacionó la aparición de crisis convulsivas con un incremento en la amplitud, particularmente en el sitio contralateral homólogo al sitio estimulado. Por lo tanto, el fenómeno kindling no es localizado en una estructura, sino que por lo menos involucra alguna otra estructura asociada.

El hecho de que los ataques motores no sean provocados inicialmente por la estimulación eléctrica, sugiere que tanto el reclutamiento progresivo, como el involucramiento de estructuras cerebrales relacionadas subyacen a este fenómeno (Mc Namara y col., 1980).

A través de la estimulación eléctrica repetida, ocurren algunos cambios en la posdescarga, que son: un incremento en la duración, en la amplitud, así como un cambio en la forma de la espiga (Racine, 1972).

Delgado y Sevillano (1961) reportaron que la duración de la posdescarga inducida por la estimulación eléctrica repetida del hipocampo anterior de gatos, se incrementó de 2 a 5 veces y esta duración estuvo

asociada con el desarrollo de las crisis convulsivas generalizadas. Asimismo, Wada y Sato (1974) encontraron que una vez desarrolladas - las crisis convulsivas, la posdescarga se mantiene sin tener regresiones. Los cambios en la amplitud de la posdescarga han sido vistos en áreas contralaterales homólogas a los sitios de estimulación. Esto refleja un incremento en la propagación al foco secundario. La amplitud de las espigas en el foco secundario progresan hasta alcanzar amplitudes tan grandes como las del foco primario (Racine, 1972; Wada y Sato, 1974). Por lo tanto, el desarrollo de crisis convulsivas involucra un aumento en la transmisión entre el foco primario y secundario y no precisamente un cambio específico en la actividad epileptiforme (Racine, 1972).

KINDLING DE LA AMIGDALA DEL LOBULO TEMPORAL

Ha sido mostrado que de todas las áreas subcorticales, la amígdala es una de las de mas bajo umbral para las crisis electroencefalográficas y para las convulsiones, producidas por la estimulación eléctrica repetida (Goddard y col., 1969).

Goddard y col. (1969) encontraron que los parámetros de estimulación amigdalina optimos para el desarrollo de crisis electroencefalográficas y las convulsiones son: frecuencia = 60 Hz.; intensidad = 75 μ amp.; duración del pulso = 1 o 60 seg.; intervalo entre estimulaciones = 24 horas.

Wada y Sato (1974) encontraron que una de las características sobresalientes del kindling, es la aparición progresiva de eventos conductuales, a los que clasificaron como 6 diferentes estadios, a su vez, caracterizaron los parametros de estimulación y otras características. El hallazgo de los eventos conductuales sugirió el involucramiento ordenado de sistemas neuronales interrelacionados.

Parámetros de estimulación:

Estimulación monopolar, una vez al día, 60 Hz., onda sinusoidal, 1 seg., 100 μ amp. luego 200 μ amp. y aumento diario de 200 μ amp. hasta producir descarga máxima. Se eligió \pm 100 μ amp. para estimulación subumbral y supraumbral, tomando como umbral la intensidad que producía posdescarga.

Evolución conductual:

Estadio 1.- Contracciones fasciculares de la musculatura facial (twitching) unilaterales e ipsilaterales al lado estimulado. Se detiene la actividad previa, dilatación de la pupila, al terminar maullan se lamen y caminan.

Estadio 2.- Twitching bilateral.

Estadio 3.- Movimientos verticales y repetitivos de la cabeza (nodding) con manifestaciones de activación autónoma (masticación, salivación y protrusión de lengua).

Estadio 4.- Torción contralateral de la cabeza con extensión tónica del miembro anterior contralateral y marcha en círculos en sentido también contralateral al lado estimulado.

Estadio 5.- Sacudidas clónicas generalizadas de los cuatro miembros.

Estadio 6.- Crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas.

- a) La media para llegar al estadio 6 fué de 24.7 días (rango 15-35).
- b) Son efectivas las estimulaciones subumbral y supraumbral.
- c) El rango de intensidad va de 100 a 300 μ amp. Al llegar al estadio 6 no hay efecto por variación de la intensidad. Es una respuesta de todo o nada.
- d) Al llegar al estadio 6, la duración de la posdescarga es superior a 80 segundos.
- e) La propagación de la posdescarga hacia el sitio contralateral homólogo al sitio estimulado, aparece dentro de los primeros 5 días de estimulación.

KINDLING POR OTROS PROCEDIMIENTOS

El kindling puede ser producido por agentes farmacológicos e igualmente por choques electroconvulsivos.

Las inyecciones repetidas de carbamilcolina a intervalos de 48 - horas, en el núcleo caudado e hipocampo produjeron crisis. Los reportes preliminares mostraron que este efecto fué duradero y aparentemente se debió a una activación del receptor muscarínico (Wasterlain y col., 1980).

Igualmente, efectos parecidos a los del kindling se establecieron en la neocorteza de ratas, por inyecciones periódicas con pequeñas cantidades de penicilina (Collins, 1978).

Asimismo, la administración periódica y sistemática de dosis inicialmente subconvulsivas de cocaína, también en corteza de ratas llevó al desarrollo de crisis convulsivas generalizadas (Kilbey y col., 1979).

Por otro lado, el choque electroconvulsivo produce crisis tónico clónicas generalizadas. La aplicación de choques electroconvulsivos a ratas a intervalos de tres días provocó, progresivamente, crisis más intensas. En contraste, la administración de choques a intervalos de una hora, resultó en una disminución progresiva de la severidad de las crisis (Ramer y Pinel, 1976).

KINDLING Y NEUROTRANSMISORES

ACETILCOLINA

Este neurotransmisor, interactúa con cada receptor muscarínico y nicotínico, presumiblemente inicia una cadena de eventos subsecuentes para accionar un potencial sináptico. Las evidencias farmacológicas han indicado, que un incremento en el monto de acetilcolina expuesto a los receptores muscarínicos puede causar crisis. La aplicación directa de acetilcolina en la corteza de gatos, causó descargas epileptiformes; este efecto fué reversible con un antagonista muscarínico - (Daniels y Spelman, 1973).

De igual manera dosis tóxicas de inhibidores de colinesterasa, llevaron a una acumulación de acetilcolina, causando descargas epileptiformes y crisis en animales y hombre: estos efectos fueron reversibles con antagonistas muscarínicos (Baker y Benedict, 1968; Grob y col., 1950). Estas evidencias farmacológicas sugieren que los incrementos en la comunicación neuronal muscarínica-colinérgica pueden contribuir al desarrollo del kindling.

CATECOLAMINAS

La reserpina aceleró marcadamente el desarrollo del kindling amigdalino en ratas (Arnold y col., 1973) tal vez por un bloqueo de la recaptura de catecolaminas en las vesículas sinápticas localizadas en las terminales de los axones catecolaminérgicos. Por otro lado Mc Intyre (1980) encontró que la administración local de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en la amígdala de ratas durante el kindling amigdalino facilitó el proceso del kindling. Lo anterior nos puede sugerir que un decremento en la comunicación neuronal noradrenérgica puede directamente contribuir al desarrollo del kindling. Por otro lado, la destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas de ratas, por inyección de 6-hidroxidopamina en la vía nigroestriatal, no alteró significativamente el desarrollo del kindling (Mason y Corcoran, 1980). Los hallazgos anteriores nos sugieren, que un decremento en los niveles de catecolaminas cerebrales facilita el desarrollo del kindling.

ALUCINOGENOS

El término "alucinógeno" no es completamente satisfactorio, ya - que este realiza las distorsiones perceptuales producidas por estas - drogas, y en muchas ocasiones los cambios perceptuales son menores. - Sin embargo, los cambios en el pensamiento y estado de ánimo son mas importantes.

Otros términos han sido sugeridos para ellos, y aún así tienen fallas. El término psicotomiméticos ha sido usado como una descripción general, pero estos componentes no necesariamente hacen al sujeto psi - cótico. El término delirantes no parece ser mejor, ya que los sujetos que reciben estas drogas rara vez tienen delirios. El término psicodé - licos, se refiere a una clase particular de reacción a la droga, sien - do una reacción psicotomimética o de delirio. Por éstas razones, pare - ce apropiado continuar usando el término alucinógenos para una varie - dad de sustancias, las cuales pueden ser psicotomiméticas, psicodéli - cas, o delirantes, dependiendo esto de muchos otros factores.

Por lo tanto, alucinógenos son aquellos compuestos químicos, - que producen cambios en la percepción, el pensamiento y el estado de ánimo, pero que rara vez producen confusión mental, pérdida de la me - moria o desorientación espacio temporal en la persona. Estos últimos son característicos de las reacciones cerebrales seguidas de la in - toxicación con el alcohol, anestésicos u otra droga neuro-tóxica - (Hoffer y Osmond, 1967).

Una gran variedad de medicamentos pueden producir los cambios - anteriormente citados, entre ellos se encuentran: las anfetaminas, - los anticolinérgicos, los antagonistas opiáceos, la cocaína, los cor - ticosteroides, los bromuros, los antimaláricos, la L-dopa, la cimetid - ina, etc. (Crowden y Pate, 1980).

Dichas alteraciones pueden consistir en: delirios, ilusiones, - alucinaciones, ideación paranoide y otras alteraciones del estado de ánimo y el pensamiento.

En un tiempo se pensó que estos fármacos podrían ser útiles en - el tratamiento psicofarmacológico (Launer, 1962), pero en la actualidad se ha mostrado en forma convincente que su uso puede ser nocivo, tanto para la persona sana como para el enfermo (Smart y Batelman, - 1967). Aunque se ha exagerado el riesgo en el uso de estas sustancias, en individuos prepsicóticos o susceptibles puede desencadenar una psicosis grave y permanente.

En la actualidad éstas drogas tienen un amplio campo de investi- gación, el cual ayudará a entender mejor los trastornos bioquímicos - de las enfermedades mentales (Jaffe, 1980).

L S D

La sustancia con mayores efectos alucinógenos que se conoce es el LSD (dietyl amida del ácido lisérgico). Su mecanismo de acción se desconoce, a pesar de que en un tiempo se le atribuyó a una inhibi- ción serotoninérgica (Hollister, 1962). Terapéuticamente se ha usado en los últimos tiempos en neurosis obsesivo-compulsiva (Brandrup y - Vangaard, 1977) así como en autismo infantil (Campbell, 1975). Sin - embargo, no se aconseja su uso por los riesgos que implica, además - por su limitado rango y aplicación terapéuticas.

Los efectos del LSD y otras drogas afines, como la psilocibina, psilocina, mescalina, dimetiltryptamina, etc. consisten: la sensación de un elevado influjo sensorial, acompañado a menudo de una sensación de mayor claridad, pero con menor control sobre lo que se experimenta. Frecuentemente se tiene la sensación de que una parte de sí mismo pa- rece un observador pasivo, mientras que la otra parte del ser partici- pa y recibe las vívidas e insólitas experiencias sensoriales. El am-

biente se percibe interesante y agradable, se siente una claridad en los procesos mentales. Hay una menor capacidad para diferenciar los límites de un objeto con los de otro y diferenciar entre el yo y el medio. (Freedman, 1968).

Muchos compuestos producen alteraciones del estado de ánimo, el pensamiento y la percepción, entre estos se encuentran: los disolventes industriales, la fenciclidina y la ketamina.

DISOLVENTES INDUSTRIALES

Dentro de este grupo de drogas, se incluyen diversas sustancias que se usan tanto en la industria, como en el hogar y su composición química es por lo general muy variada. Incluyéndose pegamentos, aereosoles, tintas para zapatos, limpiadores de metales, líquidos quitamanchas, gasolinas para encendedor, disolventes para lacas, barnices, pinturas y un grupo muy heterogéneo de sustancias. Dentro de las marcas mas utilizadas por los toxicómanos se encuentran: el flexo, cemento duco, tiner, activador, resistol 5000, cloruro de etilo y revell (Torres-Ruiz y col., 1976).

Estos compuestos tienen diversas sustancias y su composición varía según el tiempo en el cual fueron hechos, también contienen metales y otros elementos nocivos; pero en su composición química principal, la cual es inhalada, se encuentran sustancias tales como el tolueno, xileno, benceno, alcohol metílico, metilacetona, metiletilacetona, acetona, metilisobutilacetona, hexano, tetracloruro de carbono, entre otras (Gutiérrez, 1975). Por lo general son inhalados intencionalmente por niños y jóvenes de los estratos socioculturales mas pobres, con baja escolaridad y grave desintegración familiar (Berriel y col., 1977). Constituyendo uno de los principales problemas de farmacodependencia (Torres-Ruiz, 1975).

Se han realizado estudios clínicos sobre la intoxicación por la inhalación de disolventes industriales, donde se reporta incoordinación motora, percepción sensorial distorsionada, somnolencia, estupor y un estado de embriaguez (Malcolm, 1968; Lewis y Patterson, 1974). Además, durante el periodo de intoxicación, algunos adictos exhiben episodios similares a un automatismo epiléptico (Torres-Ruiz, 1975). Con respecto a los cambios electrofisiológicos, se han encontrado alteraciones en la actividad eléctrica del sistema nervioso en animales de laboratorio durante la intoxicación con disolventes industriales. La intoxicación con tiner produce una disociación entre la actividad de la formación reticular y la de la amígdala (Guzmán-Flores y col., 1975; Alcaraz y col., 1977). Además, se ha confirmado que la intoxicación con tiner, tolueno y benceno produce ritmos hipersincrónicos posiblemente originados en la amígdala basolateral, los cuales se incrementan en voltaje y se extienden a la formación reticular, la corteza visual y la corteza cerebelosa (Contreras y col., 1977). Los animales simultáneamente muestran conductas bizarras.

Estas observaciones son compatibles con estudios en humanos intoxicados, en los cuales aparecieron espigas con ondas theta en ambos lóbulos temporales (Andersen y Kaada, 1953; Brozovsky y Winkler, 1965).

Contreras y col. (1977) postularon que el sistema límbico es el sitio de acción de los inhalantes y encontraron en sus experimentos una actividad onda espiga en el registro del haz del cíngulo por intoxicación con tolueno y benceno en gatos. En investigaciones posteriores Contreras y col. (1979), encontraron que la inhalación de benceno produjo ataques tónico-clónicos generalizados y atribuyeron al tolueno la propiedad alucinógena y productora de actividad onda espiga a 6 c/s en el haz del cíngulo.

Posteriormente Contreras y Bowman (1982), encontraron que la inhalación de tolueno produce un incremento en la responsividad a bajas dosis y depresión de la respuesta a estímulos nociceptivos a altas dosis semejando un estado narcótico en la rata.

FENCICLIDINA

La fenciclidina es un compuesto del grupo de las arilciclohexilaminas, también conocida como PCP \mathcal{L} -(- fenilciclohexilpiperidina). Fué sintetizada en la década de los 50's. Se usó primeramente como anestésico para animales y durante poco tiempo como anestésico general en el hombre. Pronto dejó de usarse por que los pacientes deleraban al salir de la anestésia. Hubo abuso del compuesto por vía oral en la década de los 60's, pero la producción de síntomas tipo psicótico y otros efectos tóxicos le dieron mala reputación. La fenciclidina volvió a ser popular a comienzos de la década de los 70's, cuando se introdujo como droga de abuso.

La fenciclidina y las arilciclohexilaminas afines como la ketamina tienen acciones estimulantes en el sistema nervioso central, así como propiedades alucinógenas y analgésicas. Se les denomina anestésicos disociativos, porque los pacientes al salir de la anestésia se sienten disociados de su medio ambiente. Desde su aparición, se han llevado a cabo investigaciones experimentales en humanos y animales.

Greifenstein y col. (1958) reportaron que la PCP, tiene propiedades analgésicas en los animales y en el hombre. La infusión de una solución al 0.1% a una tasa de 5ml por minuto produce analgesia completa después de que 8 a 11mg han sido administrados, haciendo posible la cirugía. La actividad electroencefalográfica fué disminuida, sin embargo la PCP fué inadecuada para los procedimientos quirúrgicos en algunos pacientes. Varios de estos sujetos estuvieron severamente excitados y desarrollaron un estado parecido a la manía. Muchos de estos

pacientes fueron inmanejables en el periodo posoperatorio. La mayoría de los pacientes tuvieron amnesia retrógrada por arriba de 24 horas.

Bodi y col. (1959) probaron la PCP como antidepresivo y fué moderadamente efectivo, sin embargo la dosis efectiva fué casi igual a la dosis tóxica. Los efectos colaterales fueron somnolencia, vértigo y -sueños vívidos.

Luby y col. (1959) reportaron que 0.1 mg/kg de PCP administrada intravenosamente, produce marcados cambios psicológicos en sujetos -normales y en pacientes psiquiátricos. Los sujetos normales reportaron cambios en la percepción, en la imágen del cuerpo, despersonalización, sentimientos irreales, visiones extrañas y pérdida del sentido del tiempo. Algunas de las alucinaciones fueron relatadas como verdaderas. Muchos sujetos fueron hostiles y negativos. No hubo clara -evidencia de que se dieran cambios en la afectividad. Los pacientes -esquizofrénicos sufrieron una reactivación de su psicosis y una intensificación de sus síntomas. Estos autores concluyeron, que la PCP es completamente diferente al LSD o mescalina en esta actividad y además produce una experiencia psicotomimética la cual es muy parecida a la esquizofrenia. La PCP, argumentan, produjo una psicosis experimental, la cual causó los síntomas primarios de la esquizofrenia, mientras -que el LSD y otros produjeron una condición en la cual los síntomas -secundarios fueron muy dominantes. Así la PCP incrementa los desordenes del pensamiento y potencia las psicosis esquizofrénicas.

Bakker y Amini (1961) administraron PCP a sujetos normales y notaron vértigo, extrañeza, la percepción visual se estrecho a una visión en túnel y los sujetos fueron incapaces de integrar información de su propio cuerpo, así como una inhabilidad para atender selectivamente a la información del influjo de estimulación para responder. Todos los sujetos tuvieron alucinaciones.

Ban y col. (1961) dieron 0.07 mg/kg de PCP intravenosamente durante 7 minutos a 55 pacientes. A concentraciones bajas la PCP deshinibió a los pacientes, aunque no fué del todo efectivo. A dosis altas produjo estress. En esquizofrénicos recientemente recuperados se observó un retorno a su sintomatología temprana. Solo 3 pacientes tuvieron euforia, sonrieron o expresaron evidencia de placer. El resto tuvo una experiencia desagradable y catastrófica.

En el hombre la PCP a pequeñas dosis, produce una sensación subjetiva de intoxicación con marcha tambaleante, palabra farfullante, -nistagmus e hipoestesia de las extremidades. Los consumidores pueden mostrar sudoración rigidez muscular catatónica y mirada fija; también pueden sufrir cambios subjetivos de la imagen corporal y pensamiento desorganizado, somnolencia y apatía. Puede haber comportamiento hístico pero también bizarro. Es posible la amnesia del episodio. Aumentando la dosis la analgesia es marcada y puede haber anestesia, estupor o -coma, aunque los párpados pueden seguir abiertos. La frecuencia cardiaca y la presión arterial se elevan; hay sialorrea, sudoración, fiebre, movimientos repetitivos y rigidez muscular. En dosis aún mayores puede haber coma prolongado (Domino, 1978; Petersen y Stillman, 1978).

Stockard y col. (1976) encontraron que los patrones electroencefalográficos durante la intoxicación con PCP, son similares a los observados en pacientes anestesiados con ketamina y otros derivados de la PCP, los cuales producen actividad theta, con periodos breves de -ondas lentas a altas dosis.

En un estudio realizado por Contreras y col. (1981), encontraron que la PCP produce complejos onda espiga focales en el septum y el -haz del cíngulo de gatos, paralelos a la aparición de movimientos de orientación sin objeto (conducta alucinatoria) y falta de respuesta a la estimulación sensorial.

Freeman y col. (1982) encontraron que la PCP produjo un incremento en los umbrales de la posdescarga del kindling en ratas, con 5ml/kg. Las crisis motoras incrementaron su umbral en relación al aumento de la dosis.

Sturgeon y col. (1982) estudiaron la extensión y duración del desarrollo de tolerancia a la administración de PCP en ratas. Encontraron tolerancia al desarrollo de conducta estereotipada y ataxia inducida por 5 o 10 mg/kg de PCP en el día 5 de tratamiento crónico de la droga; tolerancia a la ataxia, pero la conducta estereotipada inducida por PCP fué mas prominente después del día 15 de administración de PCP que después del día 5. La administración de PCP durante 15 días - resultó en un decremento significativo de la actividad locomotora para el grupo de 5 mg/kg, pero no para el grupo de 10 mg/kg. Estos resultados sugieren una tolerancia conductual más que una hipersensibilidad, desarrollada después de la administración crónica de PCP.

Geller y col. (1982) estudiaron el efecto de la PCP en los umbrales de crisis inducidas por flurotyl en ratas. Observaron un efecto anticonvulsivo con dosis de 10 mg/kg de PCP que ocurrió alrededor de los 30 minutos pos-inyección; un gran efecto anticonvulsivo fué visto con altas dosis con una acción pico (10 mg/kg).

KETAMINA

Al descartarse la fenciclidina de los ensayos clínicos como anestésico, salió al mercado en 1969 un derivado de la PCP, conocido como ketamina, químicamente está denominado de la siguiente manera : - (clorhidrato de 2- [o- clorofenil] -2- [metilamino] ciclohexanona). Comercialmente llamado Ketalar y/o Ketaject. Es actualmente usado en clínica como anestésico (Manohar y col., 1972).

Se administra por vía intravenosa o intramuscular en dosis de 1 a 2 mg/kg y de 4 a 6 mg/kg respectivamente. Empleada en estas dosis -

causa anestesia disociativa, así llamada porque durante la inducción el individuo se siente como disociado de su medio ambiente. Sin embargo Corssen (1968) definió a la ketamina como anestésico disociativo - por tener un efecto diferencial sobre estructuras neocorticales, talámicas y límbicas. Estos hallazgos fueron posteriormente cambiados por Mori y col. (1971) y por Winters y col. (1972).

Los efectos que se han observado por la administración de ketamina son: amnesia, anestesia con relajación muscular deficiente. Son poco afectadas la respiración y la resistencia respiratoria, la respuesta ventilatoria al bióxido de carbono es casi normal. Hay elevación de la presión arterial, gasto y frecuencia cardiaca. Por eso se cree que el fármaco actúa en la corteza cerebral y no en las estructuras medulares. El despertar dura varias horas; algunos enfermos se han quejado de sueños desagradables. En algunos pacientes aparecen alucinaciones días o semanas después de la recuperación de la anestesia. La ketamina ofrece ventajas en operaciones de la cabeza y del cuello, donde el cirujano requiere acceso al campo operatorio y en situaciones de urgencia en las que hay hemorragia y se necesita acción rápida sin depresión respiratoria. Sin embargo, la ketamina no está indicada en operaciones intracraneales porque aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo (Goodman y Gilman, 1978).

Winters y col. (1972) estudiaron los grados de similitud neurofarmacológica entre la ketamina, fenciclidina y otros alucinógenos tales como el LSD y la mescalina; y la similitud entre la ketamina y otros agentes anestésicos tales como el óxido nitroso, alfa-cloralosa, triclorotileno y el gama-hidroxi-butilato. Llegaron a la conclusión de que la ketamina es un anestésico estimulante del sistema nervioso central, que produce un estado catatónico además de tener propiedades alucinógenas.

La demostración de las propiedades alucinógenas y cataleptoides de la ketamina por parte de Winters y su grupo, dió la posibilidad de que esta droga tuviera un alto riesgo de abuso (Reier, 1971).

Manohar y col. (1972) encontraron que la administración de ketamina a ratas, produce conductualmente excitación y ataxia, además en la actividad eléctrica se encontraron complejos onda espiga, los cuales son idénticos según estos autores a los patrones cerebrales epileptiformes. Otros autores opinan que dichos patrones son similares a los que caracterizan al pequeño mal (Kayama y Iwama 1972; Kayama, 1982).

Bennett y col. (1973) administrando ketamina a pacientes epilépticos mentalmente retardados, encontraron que ésta puede precipitar y/o agravar las crisis. Sin embargo, Celestia y Chichen (1974) encontraron que la ketamina suprime consistentemente la crisis focal provocada con penicilina en la corteza de gatos y monos. Se observó que la ketamina tuvo propiedades no epileptogénicas, ya que suprimió consistentemente las crisis focales. Concluyeron que la ketamina afecta al sistema nervioso central a muchos niveles en diferentes formas, simultáneamente excita y deprime diferentes sistemas y distorsiona la actividad fisiológica cortical y subcortical normal.

Años mas tarde, Bowyer y col. (1983) encontraron que la ketamina decrementó la duración de la posdescarga e incrementó el número de espigas provocadas por el kindling amigdalino en ratas. Concluyeron que esto puede reflejar un estado de excitación límbica subyacente el cual acelera los mecanismos encargados de terminar las crisis.

Posteriormente Contreras y col. (1984a) estudiaron los efectos de cuatro compuestos, la ketamina, fenciclidina, quipazina y el SKF-10 047. Todos producen conducta alucinóide, en el caso particular de la quipazina se observó además una intensa reacción de furia. Electroencefalográficamente produjeron actividad onda espiga en el haz del cíngulo. Concluyen que los alucinógenos estudiados tienen un efecto anticolinérgico.

I N T R O D U C C I O N

El complejo onda espiga a 6 c/s es un trazo electroencefalográfico que ha causado controversia: a) por la dificultad para identificarlo, b) por no tener los suficientes estudios sobre los mecanismos neurofisiológicos causales, c) por los diferentes correlatos clínicos que se le han atribuido, d) así como por las diferentes regiones del cerebro en que se ha encontrado (Hughes, 1980).

Walter (1950) encontró complejos onda espiga en el EEG de rutina (utilizando el sistema 10-20). Estos aparecen irregularmente y tienen una morfología semejante al trazo encontrado en la epilepsia de "pequeño mal". A estos complejos los llamó "pequeño mal fantasma" y determinó que los complejos onda espiga encontrados en pacientes epilépticos tienen 3 complejos por segundo, a diferencia del pequeño mal - fantasma donde aparecen 6 complejos por segundo.

Hill (1952) encontró estos complejos en el EEG de algunos esquizofrénicos catatónicos durante los periodos de conducta antisocial.

Thomas y col. (1968) estudiaron 66 pacientes; 37 epilépticos y 29 con trastornos psiquiátricos. Encontraron complejos onda espiga a 6 c/s en pacientes epilépticos, particularmente de tipo "gran mal". De igual manera encontraron estos complejos en los pacientes con trastornos psiquiátricos en especial en los psicóticos. Asimismo observaron que este patrón electrográfico: a) no ocurre en estallidos largos o rápidos, b) casi siempre desaparece durante el sueño ligero o profundo, c) no ha sido asociado con algún deterioro en la responsabilidad del paciente, d) a diferencia del complejo onda espiga a 3 c/s, el de 6 c/s ocurre a un promedio de edad adulta.

Small y col. (1968) encontraron complejos onda espiga a 6 c/s en pacientes psiquiátricos con intentos de suicidio.

Olson y col. (1970) encontraron complejos onda espiga a 6 c/s en: a) pacientes epilépticos tipo "gran mal", b) pacientes con enfermedades

vegetativas (mareos, síncope y desordenes gastrointestinales) y c) en pacientes con desordenes psiquiátricos (ansiedad, nerviosismo y depresión).

Hughes (1980) encontró complejos onda espiga a 6 c/s en: a) pacientes epilépticos tipo "gran mal", b) pacientes con padecimientos neurovegetativos (dolor de cabeza, mareos y pérdida del conocimiento), c) pacientes con desordenes conductuales (uso de drogas).

Por otro lado, se ha observado que la administración de compuestos con potencia alucinógena como el tolueno y el benceno producen una actividad onda espiga a 6 c/s en el haz del cíngulo de gatos (Contreras y col. 1977). De igual manera, la administración de fenciclidina produce complejos onda espiga focales en el septum y haz del cíngulo, además conducta alucinoide (Contreras y col. 1981). Otro fármaco con potencia alucinógena que produce onda espiga en el cíngulo es la quipazina, la cual además produce una reacción de furia (Guzmán-Flores y col. 1969).

Manohar y col. (1972) encontraron que la administración de ketamina en ratas produce complejos onda espiga en la amígdala e hipocampo dorsal. Estos complejos son idénticos según estos autores a los patrones cerebrales epileptiformes. Otros autores opinan que dichos patrones son similares a los que caracterizan al pequeño mal (Kayama y Iwama 1972; Kayama 1982).

Bennett y col. (1973) administraron ketamina a pacientes epilépticos mentalmente retardados y encontraron que esta precipita y/o agrava las crisis.

Sin embargo, Celesia y Chichen (1974) encontraron que la ketamina suprime consistentemente la crisis focal provocada con penicilina en la corteza de gatos y monos (macaca rhesus), concluyendo que la ketamina tiene propiedades no epileptógenas.

En base a los hallazgos experimentales anteriormente citados, se puede decir, que los complejos onda espiga producidos por los alucinógenos estudiados son semejantes mas no iguales, a los complejos onda espiga presentes durante los ataques en pacientes epilépticos y/o durante los ataques conductuales provocados por la estimulación repetitiva de la amígdala (Goddard 1969; Wada y Sato 1974). Sin embargo, a nivel conductual, los alucinógenos y en particular la ketamina no producen ninguna de las manifestaciones que se observan durante el desarrollo del kindling amigdalino.

Tomando en consideración lo anterior se planteó la siguiente hipótesis:

H I P O T E S I S

Los procesos electrofisiológicos y conductuales presentes durante el desarrollo del kindling amigdalino, son diferentes de los procesos electrofisiológicos y conductuales presentes durante la administración de alucinógenos, tomando como modelo a la ketamina. Por lo tanto, se encontrarán diferencias tanto en la morfología del trazo onda espiga como en la conducta producidos por la administración de ketamina y - por el desarrollo del kindling amigdalino.

O B J E T I V O

Demostrar que los efectos conductual y electrofisiológico de la ketamina y el kindling amigdalino son distintos e incluso antagónicos.

J U S T I F I C A C I O N

El estudio se hizo por que la actividad onda espiga se considera típicamente como epilepsia, y consideramos que al hacer la comparación intra y entre grupos podríamos aprender mas sobre la descarga que producen los alucinógenos, precisamente juzgando a que se parece y a que no. Por otro lado:

1) Al usar el kindling amigdalino tenemos un proceso paulatino de epilepsia, a diferencia de otros modelos donde es inmediato. Además se ha

encontrado que la onda espiga a 6 c/s aparece en epilépticos de tipo "gran mal" (Thomas y col. 1968; Olson y col. 1970; Hughes 1980) y el kindling amigdalino es un modelo experimental de epilepsia de tipo - "gran mal".

- 2) Se conocen relativamente poco los procesos fisiológicos involucrados en el kindling amigdalino.
- 3) Por que se sabe que la amígdala participa en el proceso alucinatorio, así como en el kindling amigdalino.
- 4) Se sabe poco de la acción neuroquímica del proceso alucinógeno.

M E T O D O

Sujetos.- 19 gatos de uno u otro sexo, con un peso entre 2.5 y 3.5 Kg, alimentados ad libitum y habitando jaulas individuales en un cuarto - con un ciclo luz-obscuridad fijo (16:8).

Se dividieron en tres grupos:

Grupo kindling/ketamina.- Este grupo de 12 gatos se estimuló eléctricamente en la amígdala basolateral derecha ó izquierda y se le administró ketamina crónicamente.

Grupo control/kindling.- Este grupo de 4 gatos unicamente se estimuló en la amígdala basolateral derecha ó izquierda.

Grupo control/ketamina.- Este grupo de 3 gatos unicamente recibió ketamina.

Equipo.- Aparato estereotáxico (para gatos), un polígrafo de 8 canales, una caja de registro de 60 x 55 x 50 cm. equipada con una pared de vidrio, un estimulador, una unidad de aislamiento, un contador electrónico y amplificadores operacionales nexus.

El contador electrónico y los amplificadores operacionales nexus, tuvieron un dispositivo electrónico para evaluar la frecuencia de descarga del cíngulo. El circuito se muestra en la figura 1 y está integrado de la siguiente manera:

La actividad EEG se introduce a un amplificador (A), a cuya salida se eliminan las frecuencias altas (B); esta señal es amplificada (C) e introducida a un recortador (D). La señal así obtenida es un pulso cuadrado de amplitud fija y de duración equivalente a la onda EEG que la generó. Esta señal alimentará, finalmente, a un circuito generador de escaleras con el límite de saturación en 5 pulsos (E y F).

De esta manera, se contó el número de escaleras cada 30 segundos. Se obtuvo así el número total de ondas/30 seg. La operación aritmética pertinente permitió obtener la frecuencia relativa en c/s.

Cirugía.- En el procedimiento quirúrgico cada gato fué anestesiado por vía intravenosa con 33 mg/kg de pentobarbital sódico. Después de que se montó al gato en el aparato estereotáxico y se dejó al descubierto el cráneo, se colocaron cuatro electrodos bipolares concéntricos (con 1 mm. de separación entre los polos) en las siguientes estructuras: Un electrodo a la amígdala basolateral izquierda y otro a la derecha (12.0A, +10.0L, -6.0H), un electrodo al haz del cíngulo izquierdo y otro en el derecho (10.5A, +1.0L, +10.5H) y un electrodo epidural colocado en la circunvolución marginal. La preparación anterior se llevó a cabo para los gatos del grupo kindling/ketamina y del grupo control/kindling. Para los gatos del grupo control/ketamina, se llevó a cabo la siguiente preparación: Un electrodo bipolar concéntrico colocado en el haz del cíngulo izquierdo (10.5A, +1.0L, +10.5H), un electrodo epidural colocado en el área de la corteza frontal izquierda, otro en la circunvolución marginal, un par de electrodos epidurales colocados en el hueso de la orbita del ojo y dos electrodos (de alambre de acero inoxidable recubiertos de teflón) colocados en el musculo de la nuca. En ambas preparaciones, los polos de los electrodos fueron soldados a un conector anfenol y ambos fueron asegurados al cráneo con cemento acrílico y dos tornillos barnizados. Cada gato tuvo una semana de recuperación pos-operatoria antes de las sesiones de registro y estimulación.

Estimulación y registro.- Se hizo registro electroencefaloográfico utilizando cuatro canales del polígrafo, los cuáles tuvieron el filtro de frecuencias altas en 15 c/s a una constante de tiempo de .04 seg. Los gatos se registraron y estimularon 5 días a la semana durante el transcurso de la mañana (9 a.m. - 12 p.m.) de la siguiente manera: se inició con un periodo de registro control de 10 minutos, posteriormente se estimuló eléctricamente la amígdala basolateral izquierda o derecha con los siguientes parámetros: duración del tren = 1 seg., duración del pulso = 1 mseg., frecuencia = 100 Hz., corriente \bar{x} = 130 microamperios. El primer día de estimulación se determinó el umbral para la aparición de la posdescarga, con la presencia de una respuesta de orientación o twitching en el gato inmediatamente después de la aplicación del estímulo (1 volt), asimismo se medía la corriente que pasaba por el electrodo.

Inmediatamente después de la estimulación se midió la duración de la posdescarga (&) y se observaron las conductas que presentó el gato. Posteriormente se inició un periodo de registro pos-estímulo de 5 min. Durante los 15 minutos que duró el registro, se anotaron cada 30 seg. las frecuencias de descarga del cíngulo, que se cuantificaron con el contador electrónico, de igual manera se anotaron las conductas que presentó el gato durante los intervalos de 30 segundos. Se cuantificó la frecuencia de descarga del haz del cíngulo, por que es ahí donde se ha visto mas claramente la actividad onda espiga, basandose en las investigaciones previas en que se han estudiado los alucinógenos.

(&) Posdescarga.- Actividad onda espiga inicialmente local, que se desarrolló inmediatamente después de la estimulación de la amígdala basolateral derecha o izquierda, y acompaña a las manifestaciones conductuales provocadas por dicha estimulación.

Administración de ketamina.- Todos los gatos del grupo kindling/ketamina recibieron una inyección control de ketamina, dos semanas antes de la primer estimulación. Posteriormente se inició el periodo de estimulación. Al séptimo día de estimulación recibieron ketamina, y a partir de ese momento recibían el fármaco cada siete días. El periodo de estimulación finalizó cuando cada uno de los gatos presentó la primer crisis convulsiva generalizada, este mismo día cada gato recibió ketamina. Posteriormente se inició el periodo de administración de ketamina pos-kindling. Durante este periodo, la ketamina se administró cada siete días hasta igualar el número de inyecciones que tuvieron durante el periodo de estimulación. Por lo que respecta a los gatos del grupo control/ketamina, estos recibieron cinco inyecciones de ketamina, administrándoles una cada siete días.

Todas las sesiones de administración de ketamina, tuvieron un periodo de registro control de 10 minutos y un periodo de registro pos-inyección de 45 minutos. Durante todas las sesiones se anotaron cada 30 segundos, las frecuencias de descarga de ambos cíngulos, así como las conductas que presentó el gato.

Se utilizó una dosis de 6 mg/kg de una solución de 50 mg/ml de clorhidrato de ketamina (ketalar) administrándola por vía intramuscular. Una vez que el experimento finalizó, los gatos fueron sacrificados y sus cerebros perfundidos con formaldeído al 40 % a través de ambas carotidas.

Histología.- Para tener un control histológico de los sitios de implantación de los electrodos, se procedió de la siguiente manera:

Se quitó el conector con los electrodos y se sacó el cerebro, haciendo le dos cortes coronales cercanos a los lugares de implantación. De esta manera se obtuvo la rebanada del cerebro donde se implantaron los electrodos. Esta muestra se congeló con un microtomo y se cortó en secciones que tenían 100 micras de grueso. El lugar donde los electro

dos fueron colocados, se identificó al encontrar los canales que forman en su trayectoria hacia las estructuras. Se seleccionaron los cortes que tenían estos canales. Posteriormente, se utilizaron los cortes a manera de negativos para imprimir su imagen en papel fotográfico, procurando que la diferencia en la densidad óptica entre la materia gris y blanca tuviera un contraste adecuado para identificar con certeza, tanto las estructuras cerebrales, como la localización precisa del lugar donde se colocaron los electrodos. En base a estas fotografías se hizo un dibujo donde se ilustran los lugares de implantación (figura 2). Para realizar lo anterior se utilizó la técnica propuesta por Guzmán-Flores y col. (1958).

Procedimiento para ordenar y analizar los datos.- Para el grupo kindling/ketamina se promediaron por separado, las frecuencias de descarga de cada cíngulo, en cada uno de los registros bajo el efecto de la ketamina. A su vez, estos registros se agruparon según el estadio del kindling en que fué administrada la ketamina, tomando en cuenta también para este análisis, la inyección control de ketamina que fué administrada antes de estimular. Para el análisis estadístico de estos datos, se utilizó el análisis de varianza factorial (ANOVA), debido a que es la prueba estadística adecuada a las condiciones de este experimento. El análisis de varianza factorial, estima la variación producida por los efectos del tratamiento experimental de dos o más variables independientes (V.I.), sobre una variable dependiente (V.D.), donde dichas variables independientes (llamadas también factores) tienen 2 ó más niveles. Este análisis es llamado también, análisis por celdas (datos que tienen una condición específica).

El ANOVA fué diseñado por Fisher para evitar repetir la prueba "t" cada vez que se quiera comparar pares de datos, además aprovecha que con los estadígrafos de esta prueba es posible obtener un valor mínimo de diferencia significativa (LSD) cuando las N's son iguales, o

bien emplear la "t" protegida para N's distintas. De esta forma las medidas de tendencia central ($\bar{S}\bar{D}$ y $\bar{S}\bar{E}$) quedan obviadas al estar comprendidas en la naturaleza de la misma prueba.

En este caso, las variables consideradas para el análisis estadístico son las siguientes:

V.I. = Administración de ketamina.

V.I. = Estadios del kindling (C, 1, 2, 3, 4, 5, 6) (7 niveles).

V.D. = Frecuencias de descarga del haz del cíngulo izquierdo y derecho.

El análisis estadístico se hizo para:

- a) El periodo control de 10 minutos previo a la administración de ketamina, para ver el efecto del kindling sobre la frecuencia basal de descarga de ambos cíngulos.
- b) El periodo de 45 minutos posterior a la administración de ketamina, para ver el efecto de la interacción de la ketamina y el kindling sobre la frecuencia de descarga de los cíngulos.

De esta manera se compararon entre sí, las frecuencias de descarga de ambos cíngulos de la inyección control y de las inyecciones aplicadas en cada uno de los estadios del kindling.

Por otro lado, se promediaron las duraciones de las posdescargas ipsilaterales de cada día de estimulación, para el grupo kindling/ketamina y para el grupo control/kindling. A su vez se promediaron los días para la propagación de la posdescarga hacia la amígdala contralateral. Se comparó la duración de cada uno de los estadios del kindling y de la latencia para llegar al estadio 6 para el grupo kindling/ketamina y para el grupo control/kindling, para lo cual se consideró la clasificación propuesta por Wada y Sato (1974). Aquí se utilizó la prueba "t" protegida para ver las diferencias entre ambos grupos.

Para el grupo control/ketamina, se promediaron las frecuencias de descarga del cíngulo a través de cada aplicación de ketamina y se compararon entre sí. Se analizaron la conducta y el trazo onda espiga obtenidos en los tres grupos.

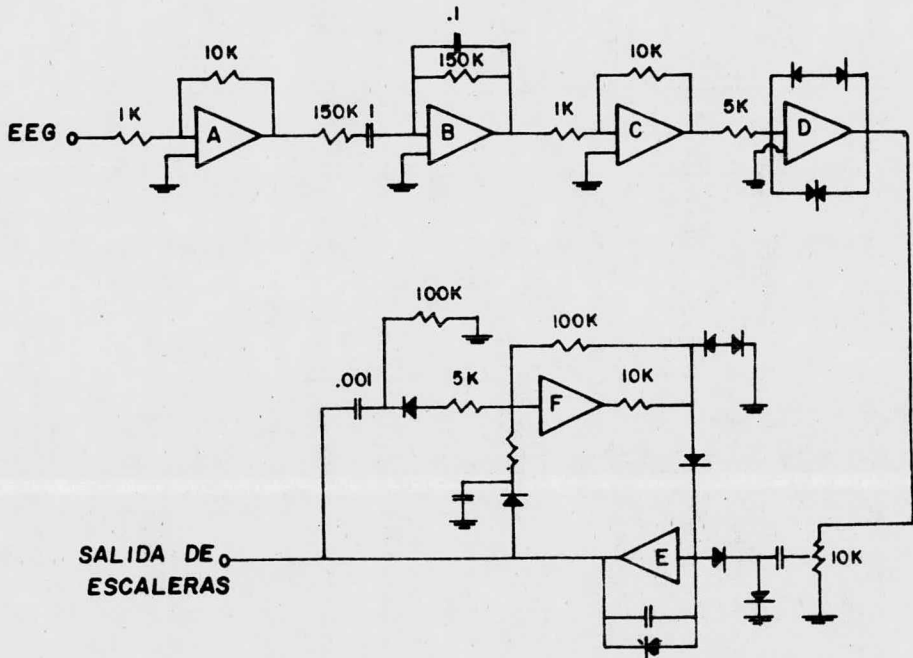


FIGURA 1.- Circuito electrónico utilizado para analizar las frecuencias electroencefalográficas. Basado en el modelo electrónico de la neurona propuesto por Guzmán-Flores y col. (1971, 1975a) (ver página 32).

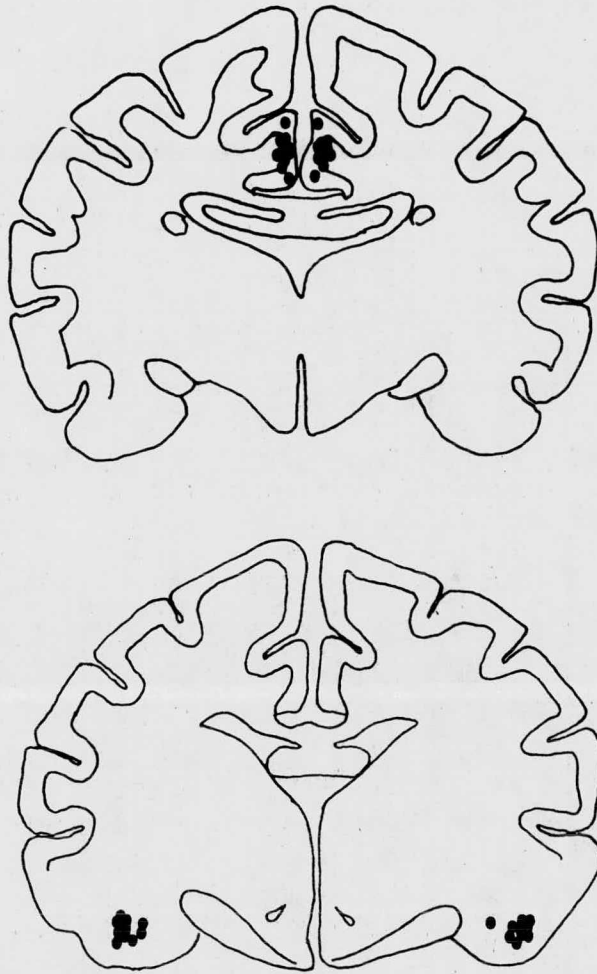


FIGURA 2.- Control histológico. Los círculos negros ilustran los lugares de implantación de los electrodos, para el haz del cíngulo (esquema superior) AP = 10.5 A, y para la amígdala basolateral (esquema inferior) AP = 12.0 A. Cada círculo negro corresponde a un gato.

RESULTADOS

1 CONDUCTA

1.1 Grupo control/kindling

No se encontraron discrepancias con lo reportado por Wada y Sato (1974).

Durante las primeras estimulaciones apareció progresivamente mas intensa y prolongada una contracción de la musculatura facial (twitching) ipsilateral a la estimulación. La mayor parte de las veces y - particularmente tras varios días de estimulación fué común observar, apertura de la boca y movimientos de masticación que típicamente se - dirigían también hacia el lado estimulado (estadio 1); estas manifestaciones conductuales duraron en promedio tres días para este grupo. A medida que se continuó con la estimulación diaria, las contracciones de la musculatura facial involucraron también el lado contralateral a la estimulación (estadio 2). Ello, añadido a los movimientos de masticación que por lo regular se dirigían nuevamente hacia el lado - estimulado. Durante este estadio fué también común observar protusión de la lengua. La duración de este estadio fué semejante a la del anterior. Con la estimulación continuada se exacerbaron algunos signos de activación vegetativa que venían apareciendo desde el inicio de la estimulación: piloerección, midriasis y salivación profusa. Fué común - observar un movimiento rápido, repetitivo, vertical de la cabeza (nodding) que no precisamente tenía las características de mioclónias - (estadio 3), este grupo control pasó rápidamente por esta etapa (un día), y a lo anterior se sumó la rotación de la cabeza y el cuerpo en dirección contralateral a la estimulación (estadio 4), habitualmente la rotación de cabeza y tronco era seguida de marcha en círculos, pero aún sin la presencia de mioclónias. En este grupo este estadio fué el mas prolongado (cinco días). Mas adelante el movimiento original - de cabeza y tronco se acompañó de hiperextensión de las extremidades

y mioclónias involucrando en forma intensa el hemicuerpo contralateral a la estimulación. Con estos eventos se iniciaban carreras con mioclónias abundantes, lo que hacía parecer un desplazamiento en forma de saltos. Los signos de activación autonómica peculiares al estadio 3 alcanzaron su máximo desarrollo. Este estadio (5) duró tres días en este grupo. Finalmente aparecieron crisis tónico-clónicas generalizadas que en lo particular se caracterizaron por acompañarse de una abundante emisión de gruñidos y también a menudo por presentarse con el gato apoyado sobre las cuatro extremidades y el vientre dirigido al piso de la jaula, por lo que los animales frecuentemente golpeaban el piso con la mandíbula y también a menudo presentaban algo parecido a un salto sobre las cuatro extremidades. En este estadio (6) antes de la aparición de las crisis convulsivas, generalmente se observaron en una rápida secuencia los estadios previos, y en ocasiones otras respuestas vegetativas como micción y defecación. En promedio desde el inicio de la estimulación hasta la aparición de crisis convulsivas transcurrieron 16 ± 3 días.

1.2 Grupo control/ketamina

Una dosis de 6 mg/kg de ketamina generalmente tuvo una latencia inferior a cinco minutos para producir cambios conductuales. Pasado este tiempo apareció ataxia, los gatos permanecían agasapados, con escasos movimientos y midriasis notable. Unos cuantos minutos después fué común observar el desplazamiento de los globos oculares, cabeza, extremidades y aún todo el cuerpo hacia objetos no detectados por ninguno de los observadores (al menos dos en cada sesión) presentes en el estudio. Estos movimientos de exploración y búsqueda, se acompañaron de movimientos lentos, verticales de la cabeza y por disimetría notable de las extremidades anteriores. Este patrón de cambios conductuales se denominó conducta alucinoide. En ningún caso se observaron mioclónias, contracciones de la musculatura facial ni crisis convulsivas.

vas. En cambio en ocasiones el periodo de conducta alucinoide fué de breve duración (alrededor de 5 minutos), y posteriormente apareció inmovilidad con escasa respuesta a la estimulación medioambiental y - aún a la estimulación nociceptiva. En términos generales la conducta alucinoide bajo el efecto de la ketamina duró alrededor de 30 minutos. Aparte de la midriasis, como signos de activación autónoma se observó piloerección y salivación escasa, pero ni micción ni defecación.

1.3 Grupo kindling/ketamina

En un sentido cualitativo no hubo diferencias conductuales entre este grupo y los dos presedentes. Las diferencias fueron de otro tipo. A pesar de que en este grupo el esquema de estimulación amigdalina - para lograr el proceso del kindling fué idéntico al control (5 días - de estimulación a la semana, con duración del tren = 1 segundo, duración del pulso = 1 milisegundo, frecuencia = 100 c/s, y corriente \bar{x} = 130 microamperios) la duración de los diversos estadios conductuales fué diferente (figuras 3 y 4). En promedio la latencia para llegar al estadio 6 y por lo tanto para la aparición de las crisis convulsivas fué de un 50 % más con respecto al control (24 ± 8 días). Esto se debió a un notable alargamiento en la duración del estadio 1 (11 días) en el grupo kindling/ketamina y a un discreto aumento en la duración del estadio 4 (7 días). Sin embargo en el grupo experimental se encontró una disminución del estadio 2 y sin cambios en la duración de los estadios 3 y 5.

En lo que respecta a las diferencias de los efectos de la ketamina entre los grupos control y experimental, fueron observadas en lo particular en cuanto a la actividad cerebral (ver mas adelante), pero no conductualmente.

2 ELECTROFISIOLOGIA

2.1 Grupo control/kindling

La duración de la posdescarga de la amígdala estimulada se mantuvo por arriba de la posdescarga contralateral hasta el décimo día de estimulación (final de la segunda semana del experimento) cuando conductualmente los gatos estaban entre los estadios 3 y 4 del proceso del kindling. Esta duración tenía un rango de 15-20 segundos para los estadios 1 y 4. De ahí en adelante se observó un rápido ascenso en la duración de las posdescargas hasta alcanzar 55 segundos hacia el décimo sexto día de estimulación.

Las posdescargas amigdalinas se propagaron desde el estadio 1 al registro del haz del cíngulo, con la característica de ondas lentas (1.5 - 2.0 c/s) y onda espiga ocasional en el estadio 1, 3 y 4. En el estadio 2 y 5 esta actividad fué mas rápida con paroxismos y onda espiga combinados. Típicamente la onda espiga con 8 - 10 c/s. En el estadio 6 fué ostensible la propagación de la actividad convulsionante, así como una actividad pos-ictal a 15 c/s, en forma de crisis focal (figura 5 trazos superiores).

2.2 Grupo control/ketamina

Durante el periodo de conducta alucinoide apareció una actividad en forma de onda espiga a 6 c/s en el haz del cíngulo. Durante esos periodos de distorsión conductual el patrón onda espiga no fué observado en las demás estructuras registradas y además fué distinto al trazo de sueño espontáneo (figura 6). Característicamente durante la aparición de la actividad onda espiga hubo una discreta disminución del tono muscular y el electro-oculograma no evidenció movimientos oculares; los movimientos oculares aparecían hacia el final de la descarga en el haz del cíngulo.

En este grupo control la inyección de ketamina (6 mg/kg) se llevó a cabo una vez por semana durante cinco semanas. Sin embargo, tanto

Los trazos como la conducta fueron distintos a lo largo de las cinco semanas de tratamiento. En ambos sentidos el efecto mas claro en cuanto a la conducta alucinoide y actividad onda espiga, aparecieron después de la segunda inyección (figura 7). La propagación de esta actividad a la corteza ocurrió comunmente en la segunda, tercera y cuarta inyecciones de ketamina. Fué clara una tendencia inversa entre la aparición de esta actividad en la corteza frontal y en el cíngulo: con la misma dosis del fármaco la actividad onda espiga tendió a ser más continua en el haz del cíngulo a medida que desaparecía en la corteza cerebral. Simultáneamente a medida que se avanzaba con el número de inyecciones, la conducta alucinoide fué mas rica y prolongada. Estas oscilaciones electrográficas concordaron con la medición de la frecuencia de descarga (figura 8). La frecuencia típica del haz del cíngulo durante la aparición de los trenes de onda espiga es de 6 c/s. Durante la segunda y tercer inyecciones esa frecuencia se observa entre 5 y 25 minutos después de la inyección, a diferencia de la primer inyección en que esto ocurre entre los 5 y 10 minutos; en cambio la quinta inyección abarca prácticamente todo el tiempo de registro (45 minutos).

2.3 Grupo kindling/ketamina

2.3.1 Posdescarga

La posdescarga amigdalina por estimulación diaria siguió un curso paralelo al del grupo control hasta el día 15 (tiempo en que el grupo control presentó el estadio 6). La duración máxima de la posdescarga (70 segundos) ocurrió hacia el día 30 de estimulación en el grupo de gatos sometidos al estudio de interacción kindling-ketamina (figura 9). La diferencia entre el grupo control y experimental consistió en que en el grupo control la duración de las posdescargas aumenta en forma abrupta; mientras que en el grupo experimental el ascenso de la duración de las posdescargas ocurre en forma mas pausada y sostenida.

La propagación de la posdescarga amigdalina al haz del cíngulo - (figura 5 trazos inferiores) mostró algunas diferencias con respecto al control. Desde el estadio 1 la frecuencia de la posdescarga del haz del cíngulo fué más rápida y con más complejos onda espiga en el grupo experimental con respecto al control. Pero a diferencia del control - no hubo diferencias ni en frecuencia ni en grafo-elementos a lo largo de la evolución del kindling. Incluso en el estadio 6, mientras que en el control la actividad convulsiva se propagó ampliamente, en el grupo experimental aparecieron espigas y poliespigas, pero de frecuencia semejante a las observadas en los demás estadios del kindling.

2.3.2 Ketamina.

En la figura 10 se muestra el patrón de descarga del haz del cíngulo a lo largo de los diversos estadios del kindling bajo la acción de la ketamina. Como puede observarse no hubo diferencias notables entre la acción de la ketamina antes de que los animales fueran sometidos a la estimulación eléctrica (control pre-kindling) y el trazo obtenido 3 semanas después de que los gatos habían sido sometidos al proceso del kindling. En cambio en los estadios 1, 2 y 6 los trenes de actividad onda espiga fueron mas espaciados, en contraste con el trazo correspondiente a los estadios 3 y 5 en los que la actividad onda espiga apareció en forma continua. Estos datos cualitativos se correlacionaron con la evaluación de las frecuencias de descarga del haz del cíngulo (figura 11). Con respecto al control pre-kindling, se encontró menor efecto del fármaco en los estadios 1, 2 y 6. En cambio en los estadios 3, 4 y 5 el cambio en la frecuencia de descarga o bien no lo hubo o fué superior a lo observado en el estudio control previo al proceso del kindling.

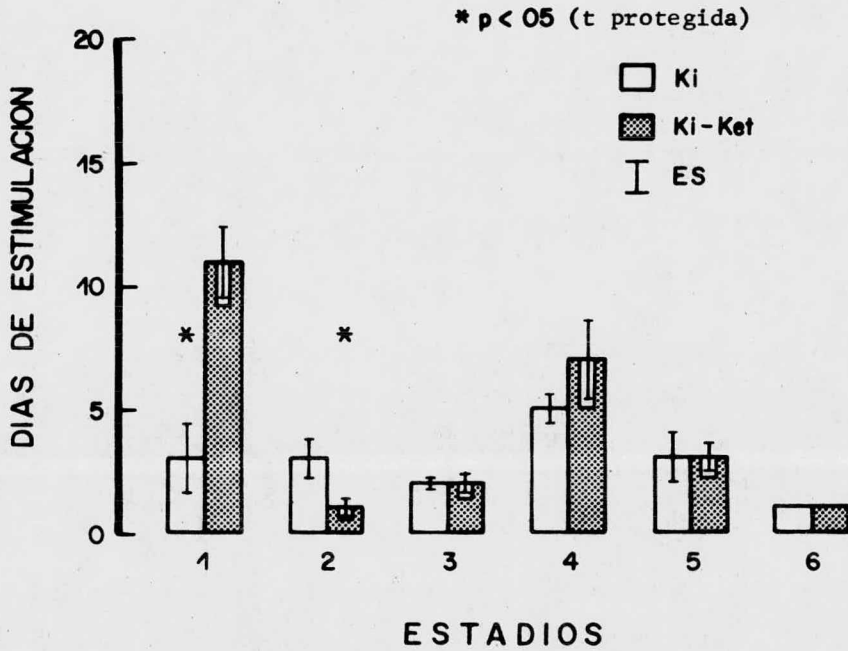


FIGURA 3.- Duración en días (ordenada) de los estadios conductuales del kindling amigdalino, del grupo kindling/ketamina (Ki-Ket); y del grupo control/kindling (Ki) (abcisa). ES = error estandar.

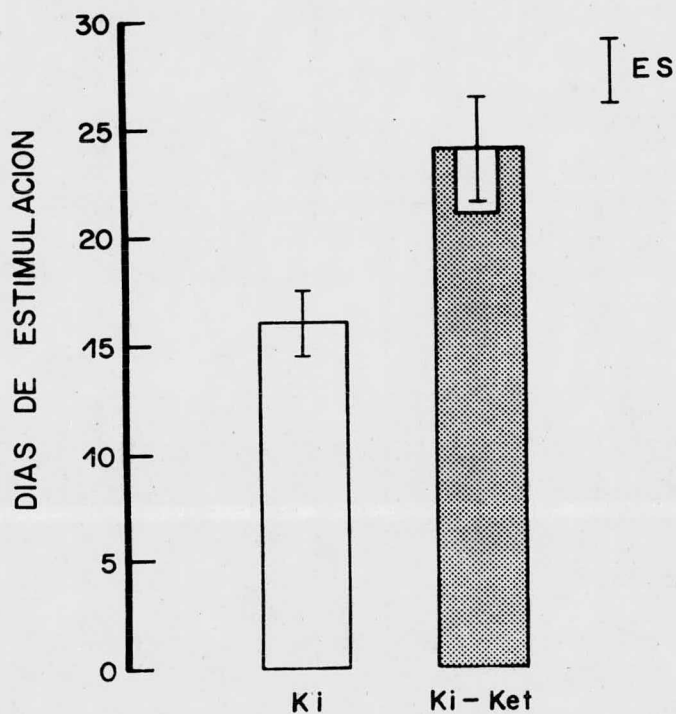


FIGURA 4.- Duración total del kindling amigdalino (ordenada), del grupo kindling/ketamina (Ki-Ket) y del grupo control/kindling (Ki) (abcisa). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los días necesarios para el establecimiento del kindling entre ambos grupos. Grupo - (Ki-Ket) (24 días); grupo (Ki) (16 días).

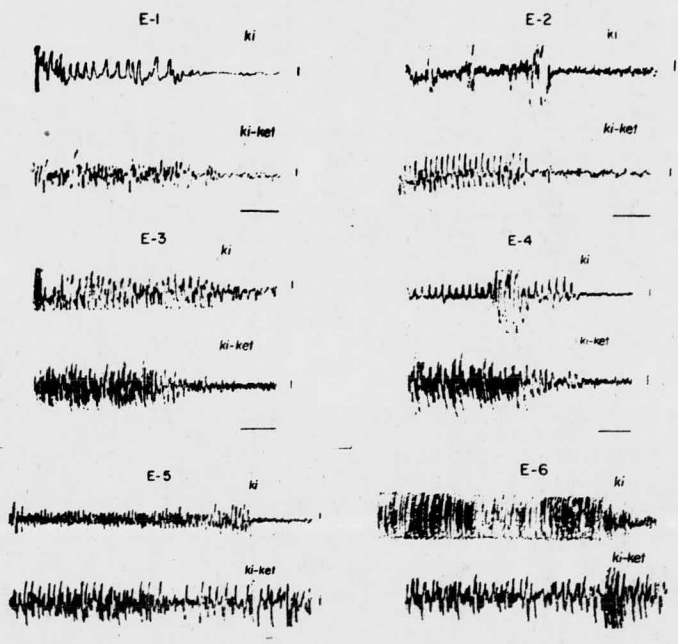
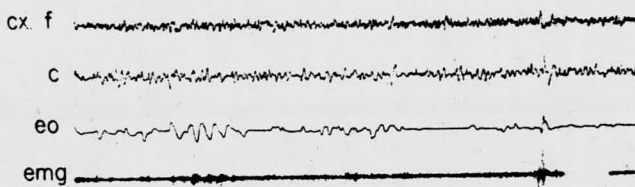
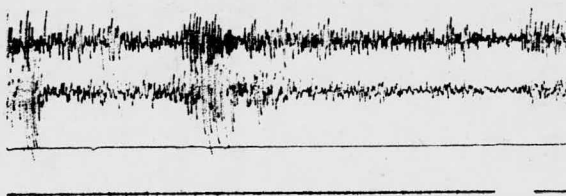


FIGURA 5.- Posdescargas registradas en el haz del cíngulo en cada uno de los estadios conductuales del kindling amigdalino (E-1 a E-6). Comparación entre el grupo control/kindling (Ki) (trazos superiores) con el grupo kindling/ketamina (Ki-Ket) (trazos inferiores) (Cal. 1 seg.; 150 V).

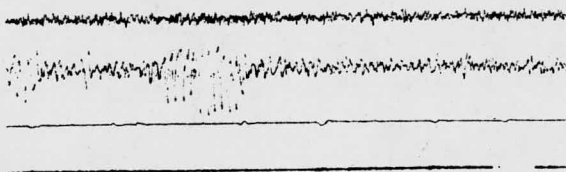
vigilia



sueño espontáneo



ketamina (6 mg/kg)



G6SA

FIGURA 6.- Comparación de los trazos electroencefalográficos registrados durante la vigilia (trazo superior); el sueño espontáneo (trazo intermedio) y durante la administración de ketamina con el gato en vigilia (trazo inferior). cx. f: corteza frontal; c: haz del cíngulo; eo; electro-oculograma; emg: electromiograma. (Cal. 1 seg.; 50 μ V).

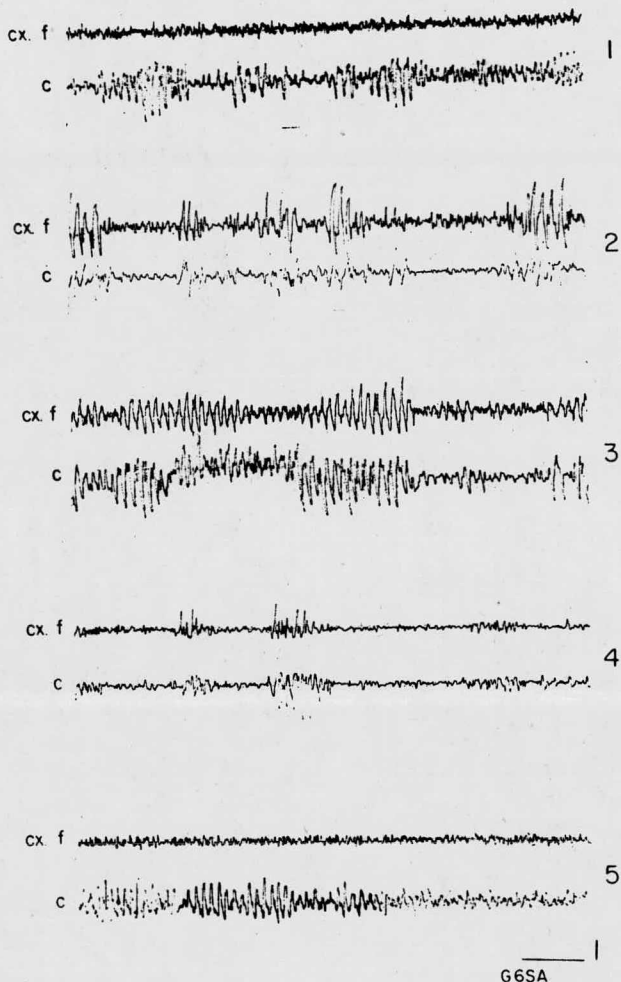


FIGURA 7.- Evolución temporal del patrón onda espiga a través de lá administración crónica de ketamina (grupo control/ketamina). Se ilustran los trazos electrográficos obtenidos en cada una de las inyecciones durante - las cinco semanas de administración de ketamina. (cx. f: corteza frontal; c: haz del cíngulo) 1, 2, 3, 4 y 5 corresponden a las inyecciones semanales. (Cal. 1 seg.; 50 μ V).

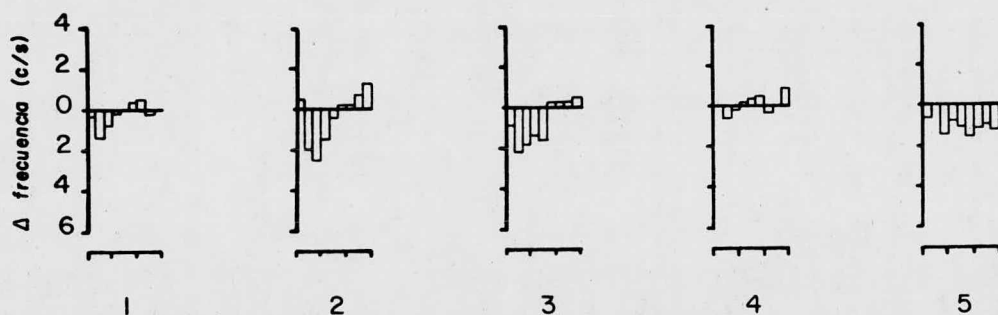


FIGURA 8.- Efecto de la administración crónica de ketamina sobre las frecuencias de descarga del haz del cíngulo (grupo control/ketamina). La abscisa representa el periodo de 45 minutos posterior a la administración de ketamina. La ordenada representa las desviaciones de la frecuencia con respecto al registro control (10 min.) previo a la administración de ketamina. Cada barra representa la frecuencia promedio obtenida cada cinco minutos. Los números (1-5) representan las cinco inyecciones de ketamina.

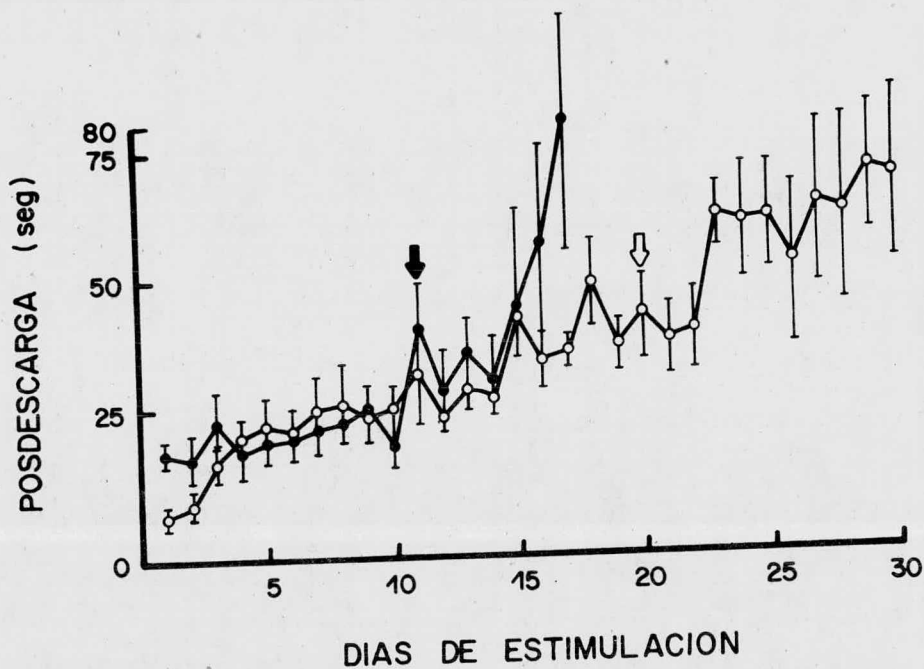


FIGURA 9.- Duración promedio de las posdescargas ipsilaterales amigdalinas durante el desarrollo del kindling amigdalino. La ordenada representa la duración de la posdescarga en segundos. La abscisa representa los días de estimulación. La línea con círculos negros corresponde al grupo control/kindling ($n = 4$), la línea con círculos blancos al grupo kindling/ketamina ($n = 12$). Las flechas indican el día en que apareció la primera crisis convulsiva generalizada para cada grupo. La línea vertical de cada punto indica el error estándar.

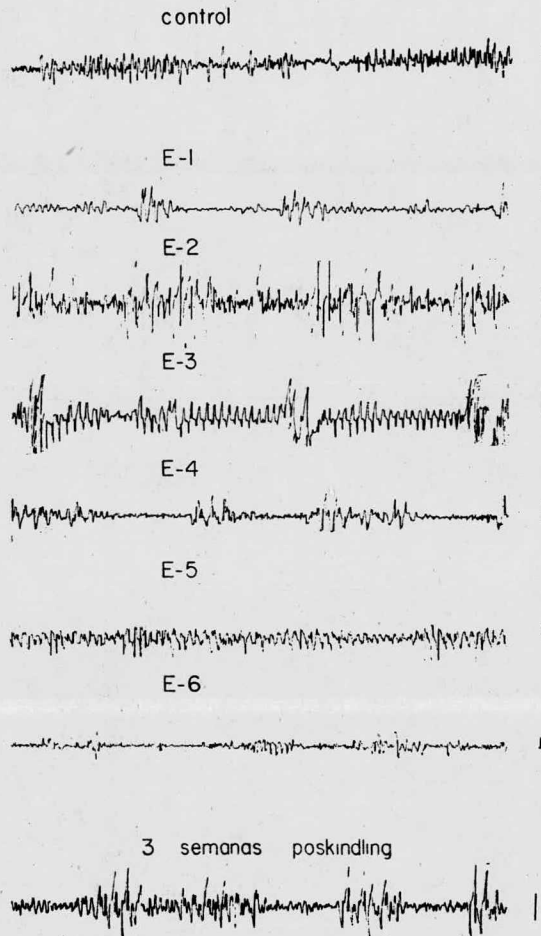
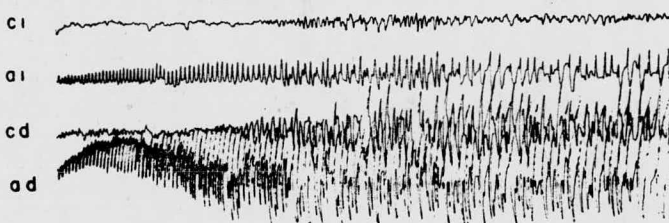


FIGURA 10.- Evolución temporal del patrón de descarga del haz del cíngulo bajo el efecto de ketamina (6 mg/kg) a lo largo del desarrollo del kindling amigdalino (grupo kindling/ketamina). Se añadieron los trazos correspondientes a la etapa previa a la estimulación (control) y 3 semanas después de que se había alcanzado el E-6 (Cal. 1 seg.; 50 μ V).

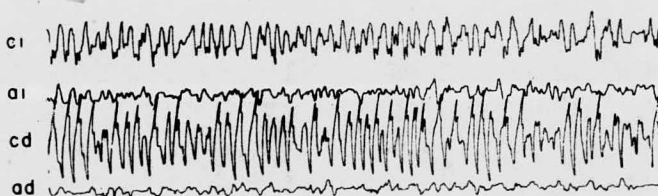


FIGURA 11.- Efecto de la administración crónica de ketamina sobre las frecuencias de descarga del haz del cíngulo durante el desarrollo del kindling amigdalino (grupo kindling/ketamina). La abcisa representa el periodo de 45 minutos posterior a la administración de ketamina. La ordenada representa las desviaciones de la frecuencia con respecto al registro control (10 min.) previo a la administración de ketamina. Cada barra representa la frecuencia promedio obtenida cada cinco minutos. **c:** control ketamina previo al kindling amigdalino; **E1-E6:** administraciones de ketamina en cada uno de los seis estadios conductuales del kindling amigdalino. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de descarga del haz del cíngulo a) antes de la administración de ketamina ($F = 2.61; 77,6; P < .05$), y b) después de la administración de ketamina ($F = 25.10; 811,6; P < .01$).

posdescarga E-5



ketamina (6 mg/kg:10 min)



GK7-1712 82

FIGURA 12.- Comparación del patrón de descarga producido por el kindling amigdalino (trazo superior) con el patrón de descarga producido por la administración crónica de ketamina (trazo inferior). Ambos registros corresponden al mismo gato y se obtuvieron el mismo día. ci: cíngulo izquierdo; ai: amígdala izquierda; cd: cíngulo derecho; ad: amígdala derecha. (Cal. 1 seg.; 50 μ V).

D I S C U S I O N

El haz del cíngulo está constituido por un conjunto de fibras provenientes de numerosas partes del sistema nervioso central, incluyendo el sistema límbico. En la descripción original de Papez (1937), se planteó que estas fibras constituyen un enlace entre las porciones subcallosas del sistema límbico y la corteza cerebral. Desde un punto de vista estrictamente anatómico habría que distinguir entre la circunvolución del cíngulo y el haz del cíngulo. De hecho la circunvolución rodea al haz y está formada, como es habitual en las áreas corticales por cuerpos neuronales. Esta característica determina que las fibras que forman el haz, no se comporten como un dipolo, es decir, es poco probable que la actividad onda espiga que aparece es éstas fibras se genere precisamente ahí. En cambio es posible asumir que la actividad onda espiga sea producida en otras áreas y entonces propagada a través del haz. Recientemente Contreras y col. (1984a) han demostrado que la conducta alucinoide y la actividad onda espiga se producen bajo la administración de diversos compuestos alucinógenos que no tienen semejanza en cuanto a su estructura química: fenciclidina, ketamina, quipazina y SKF 10 047. En trabajos previos (Contreras y col., 1977, 1978 y 1979), se demostró que este correlato electrofisiológico-conductual también aparece durante la intoxicación con disolventes industriales. En lo particular la quipazina es una sustancia que a la dosis de 10 mg/kg por vía I.V., produce en el gato una intensa reacción de furia (Guzmán-Flores y col. 1969); esta reacción de furia no aparece en el animal con lesión de la amígdala basolateral (Salas y col. - 1966), lo que demuestra un posible sitio primario de acción al menos para la quipazina. Este último autor (Salas y col. 1968) también demostró que la reacción de furia producida por la quipazina continúa apareciendo aún cuando se halla bloqueado la aferencia somático-sensorial mediante la preparación de encéfalo aislado, poniendo en relieve

la ausencia de participación de los componentes sensoriales, propioceptivos y vegetativos periféricos como explicación de la producción farmacológica de la reacción de furia. Por añadidura el patrón onda - espiga producido por la inyección I.M. de fenciclidina en el gato, también aparece en el registro de la formación reticular mesencefálica y en el núcleo septal lateral; la amígdala basolateral característicamente muestra espigas, poliespigas y un ritmo sinusoidal y sincrónico, todo ello coincidente con la aparición de conducta alucinoide (Contreras y col. 1982). Todo lo anterior apunta hacia un sustrato límbico - como el sitio más probable de acción de los compuestos alucinógenos, en el que el haz del cíngulo representa la salida común a otras estructuras que si pueden actuar como dipolo (amígdala, septum, formación reticular y otros) y que además en su funcionamiento involucran a diversos neurotransmisores.

En experiencias recientes hemos demostrado la participación del receptor muscarínico en el proceso de inducción farmacológica de conducta alucinoide (Contreras y col. 1984a y b): Los compuestos con potencia alucinógena producen todos ellos un cuadro vegetativo que se asemeja a la intoxicación con la atropina, sin embargo la manipulación farmacológica del receptor colinérgico con fisostigmina fracasa para bloquear los efectos tanto eléctricos como conductuales de los alucinógenos. Al contrario, los alucinógenos bloquean el esquema de intoxicación del fármaco anticolinesterásico (fisostigmina: piloerección y otras respuestas vegetativas, sacudidas mioclónicas, así como las fallas respiratorias). En consecuencia se podría plantear que los compuestos alucinógenos estudiados (quipazina, fenciclidina, SKF 10 047 y ketamina) establecen su acción a nivel colinérgico mediante tres posibles rutas 1) liberando acetil colinesterasa; 2) bloqueando el canal de calcio en la membrana neuronal, lo que ha recibido algún aporte experimental (Edson Albuquerque, comunicación personal); 3) aunque menos probable bloqueando la actividad de la enzima acetil colin trans

ferasa. Sin embargo no es viable la idea de atribuir ni funciones ni alteraciones conductuales a un solo transmisor. El neurotransmisor - dopamina también está involucrado en el proceso de distorsión perceptual (ver la revisión de Garnica 1984). Tal parece que la acetilcolina y la dopamina actúan a través de un equilibrio. Si la actividad colinérgica es bloqueada, entonces ocurrirá una hiperactividad dopaminérgica y se instaura el proceso perceptual distorsionado. Por el contrario, si la actividad dopaminérgica está impedida habrá una liberación de la actividad colinérgica, cuyos ejemplos en la clínica neurológica son el síndrome de Parkinson y la Corea de Huntington.

Los modelos de epilepsia experimental, en principio, han demostrado que en efecto es posible producir actividad onda espiga con el empleo de diversas metodologías: aplicación sistémica de dosis elevadas de penicilina (Burchiel y col. 1976), aplicación local cerebral de penicilina (Holmes y col. 1982), de estrógenos (Marcus y col. 1966) y otros. En todos estos modelos la aparición de actividad onda espiga se correlaciona conductualmente con: mioclónias, contracciones fasciculares de la musculatura facial y aún crisis convulsivas. Ninguno de estos fenómenos aparece con la administración de alucinógenos. Durante la etapa de posdescarga en el proceso de kindling amigdalino, es común encontrar actividad onda espiga no solo en la amígdala estimulada y contralateral sino además en el haz del cíngulo, ésta actividad aunque semejante en morfología es diferente en amplitud, frecuencia y sitio de presentación bajo el efecto de la ketamina.

La figura 12 muestra los trazos obtenidos de los haces del cíngulo izquierdo y derecho y de las amígdalas basolaterales izquierda y derecha obtenidas del mismo gato en el mismo día, pero bajo situaciones experimentales distintas. Los trazos superiores corresponden a la posdescarga producida por la estimulación de la amígdala derecha en el estadio 5 del kindling, y los trazos inferiores al efecto de la keta-

mina (6 mg/kg). Si el mecanismo subyacente a la producción de actividad onda espiga que se observa en el modelo de epilepsia experimental (kindling amigdalino) fuese semejante al del alucinógeno, sería posible esperar cambios en la electrogénesis cerebral y por tanto conductuales semejantes. En la figura antes aludida puede claramente observarse que no es así.

Para explicar el fenómeno epiléptico se han involucrado prácticamente todos los neurotransmisores. La literatura reciente aborda este punto de vista desde el ángulo de una deficiencia de la actividad gabaérgica para explicar la epilepsia (Tapia, 1976; Schlesinger y col. 1969). Pero en cambio la participación dopaminérgica en el proceso epiléptico no ha podido ser sustentada.

El proceso del kindling por su naturaleza e interés a sido extensamente estudiado. La descripción original de Alonso de Florida y col. (1958) argumenta que la estimulación eléctrica de las estructuras amigdalinas no solo modifica la conducta, además modifica la actividad electrográfica. Posteriormente Goddard (1967, 1969) amplió y sistematizó estas observaciones. De entonces a la fecha a sido posible establecer muchos de los procesos involucrados en el desarrollo del kindling (ver tabla 1). De entre los procedimientos que tienden a producir una facilitación del proceso del kindling estan: la estimulación tetanisante de la amígdala (Racine, 1975); la estimulación de la corteza frontal y prefrontal medial (Wake y col. 1975); el sueño fisiológico en la fase de ondas lentas (Sato y col. 1975; Rondouin y col. 1980); la procaína (Racine y col. 1975; Adamec y col. 1981); la administración crónica de lidocaína (Post y col. 1975; Stripling y col. 1981a y b); la administración intracraneal de penicilina (Collins, 1978); la destrucción de la terminal noradrenérgica por administración de 6-OHDA (Mc Intyre, 1980); de hecho la disminución de noradrenalina facilita el kindling, pero no la disminución de dopamina (Corcoran y

col. 1980); la destrucción del bulbo olfatorio (Watanabe y col. 1982); la estimulación luminosa intermitente (Baba, 1982) y, una sensibilidad anual al kindling en la rana (primavera, otoño e invierno), también ha sido mostrada (Moneta, 1982). Estos son solamente algunos estudios sobre los factores que determinan el aumento de la sensibilidad para el desarrollo del kindling. La mayor parte de ellos muestran una clara tendencia a, en primer lugar, que los procesos en los cuales el sistema nervioso es estimulado, medioambiental o farmacológicamente, en forma simultánea al proceso del kindling tienden a facilitarlo. En segundo lugar a que un posible sustrato neuroquímico descansaría en procesos noradrenérgicos. Por cuanto toca a la función dopaminérgica los resultados no son tan claros. El tratamiento crónico con atropina carece de efecto (Blackwood y col. 1982), aunque la capacidad de unión del receptor colinérgico aumenta en forma transitoria durante el proceso del kindling.

Por otro lado, de entre los procedimientos que retardan el proceso del kindling están: la lesión de áreas frontales (Corcoran y col. 1975; Wada y col. 1977); la interrupción de las vías interhemisféricas cerebrales (Mc Intyre, 1975; Mc Caughran y col. 1978); durante el sueño fisiológico de movimientos oculares rápidos (REM) (Calvo y col. 1982); la inhibición de la síntesis de proteínas (Morrell, 1975; Joniec, 1979); la administración de diazepam (Racine, 1979; Wauquier, 1979; Squillace, 1980; Ehlers, 1981); durante un cierto periodo refractario (Stock, 1980); el bloqueo de la recaptura de norepinefrina por administración de imipramina (Lange, 1976); la administración de los compuestos activos de la marihuana (Corcoran, 1978); de etanol (Freeman, 1978, 1981); la sección de las vías noradrenérgicas (Ehlers, 1980); los barbitúricos (Albertson, 1980); la piridoxina (Shouse, 1982); entre otros. De ésta manera se observó que la mayor parte de los procesos que tienen alguna acción inhibitoria sobre el kindling, la -

tienen también sobre el desarrollo de crisis convulsivas generalizadas producidas por otros modelos de epilepsia experimental.

Resulta de interés el que el proceso del kindling por sí mismo - aumente la susceptibilidad de la respuesta a la morfina en el ratón - (Mansour y col. 1981), lo que puede ser interpretado en términos de - la plasticidad del sistema nervioso. Este es precisamente el caso que explican nuestros resultados. Por una parte los efectos tanto electrográficos como conductuales de la utilización del modelo de epilepsia en comparación con los que produjo el fármaco alucinógeno fueron diferentes. Pero por otra parte fueron antagónicos.

De lo anteriormente expuesto se deduce que los procesos del kindling y aquel mediante el cual se establece la acción de fármacos alucinógenos en el sistema límbico del gato, lo único que tienen en común es la aparición de actividad onda espiga, la cual tiene: a) distinto correlato conductual b) distinta morfología de la actividad onda espiga c) por lo revisado en la literatura, concerniente a los procesos - neuroquímicos subyacentes también se encuentra una diferencia.

El efecto de atenuación de la actividad onda espiga que produce la ketamina durante los estadios 1, 2 y 6 del proceso del kindling no es atribuible a una tolerancia farmacológica, lo cual se demuestra - por el hecho de que en el grupo control/ketamina no se observó tolerancia. Al contrario, se detectó un proceso que parece ser común a - numerosos fármacos psicotrópicos: a medida que las dosis de un fármaco psicotrópico se repiten se desarrolla tolerancia a unos cuantos - efectos, principalmente los vegetativos mientras que los efectos psicotrópicos se manifiestan con mayor claridad. De cualquier manera y - estableciendo una correlación entre los estadios conductuales del kindling con el proceso neurofisiológico de activación paroxística progresiva de la amígdala estimulada, es posible argüir que la atenuación

de los efectos de la ketamina es coincidente con la activación de la amígdala estimulada (estado 1); la formación de la actividad paroxística en espejo, es decir en la amígdala contralateral (estado 2) y - al periodo posterior a la activación generalizada (estado 6). Lo cual es coincidente con la observación de que la lesión amigdalina impide la aparición de los efectos conductuales de otro fármaco, la quipazina (Salas y col. 1966), que posee efectos alucinógenos semejantes a los de la ketamina. En otras palabras, uno de los principales sitios de acción de este tipo de fármacos sería precisamente la amígdala basolateral, cuya activación, bajo ciertas circunstancias, tendría un papel regulador del proceso involucrado en la distorsión perceptual.

Por último cabría señalar que en la clínica psiquiátrica desde hace tiempo se conoce de la potencia de las crisis convulsivas (producidas por electroshock, insulina y metrazol) para suprimir estados delirantes y alucinatorios agudos, lo que una vez más apoya la hipótesis de que los estados alucinatorios y epilépticos son en sí antagónicos.

CONCLUSIONES

Los hallazgos más importantes de éste trabajo fueron:

- a) La ketamina produce un patrón de actividad en el haz del cíngulo en forma de trenes onda espiga que, tienen como frecuencia global 6 c/s (rango 5 - 8 c/s), aunque a menudo aparecen 3 complejos por segundo.
- b) Esta actividad es semejante en morfología pero diferente en cuanto a su correlato conductual con aquella que se produce con el - kindling amigdalino.
- c) El kindling amigdalino produce un patrón de actividad onda espiga con una frecuencia de 8 - 10 c/s en el haz del cíngulo.
- d) El proceso de activación cerebral paroxística (kindling amigdalino), así como las crisis convulsivas generalizadas, son retardados cuando se aplica el alucinógeno ketamina en forma crónica.
- e) A su vez la actividad onda espiga que produce típicamente la ketamina (6 mg/kg) se atenúa en algunos de los estadios conductuales - del proceso del kindling amigdalino.
- f) La atenuación de efectos de la ketamina encontrados a lo largo del kindling no son atribuibles al fenómeno de tolerancia farmacológica, sino al efecto antagónico producido por el kindling amigdalino.

De este estudio se derivan las siguientes alternativas:

1) Considerando que durante el desarrollo del experimento la ketamina fué administrada I.M., existe la posibilidad de que ésta actúe en otros centros nerviosos inhibiéndolos o excitándolos. Por tal razón sería conveniente hacer registro simultáneo en ambas amígdalas y cíngulos, así como en las cortezas motora y cerebelosa para determinar dicho efecto.

2) Si la ketamina tiene algún efecto (inhibitorio o excitatorio) sobre el cerebelo, el registro de la actividad unitaria de la corteza cerebelosa así como de los núcleos profundos, durante la administración directa de la ketamina a la corteza y/o núcleos con las técnicas adecuadas, proporcionaría información sobre el papel que tiene el cerebelo durante el estado cataléptico y alucinatorio provocado por el fármaco.

3) Administrar la ketamina directamente a la amígdala basolateral, con electrodos de registro en ambas amígdalas, haz del cíngulo (izquierdo y derecho) corteza motora y corteza del cerebelo. Con esto se determinaría el efecto directo sobre la amígdala y por consiguiente sobre la conducta alucinoide y la actividad onda espiga. Por otro lado se elimina la posibilidad de que actúe en otros centros nerviosos antes de actuar en la amígdala.

4) Lesión de la amígdala y administración directa de la ketamina a la amígdala y/o I.M. para ver si desaparece la conducta alucinoide y la actividad onda espiga.

5) Estimulación de la amígdala basolateral durante el periodo de tiempo en el cual la ketamina tiene su máximo efecto. Para determinar si existe un efecto antagónico sobre la conducta alucinoide y la actividad onda espiga.

APENDICE

I

RELACION ENTRE LAS MANIPULACIONES EXPERIMENTALES Y EL SISTEMA LIMBICO

Tanto en el establecimiento de la epilepsia experimental (kindling amigdalino), como en el de la conducta alucinoide y la actividad onda espiga a 6 c/s, la participación de los sustratos anatómicos del sistema límbico (amígdala y cíngulo) es evidente.

Por un lado, la estimulación eléctrica de la amígdala basolateral con los parámetros adecuados provoca el establecimiento de la epilepsia (kindling amigdalino) (Goddard y col. 1969; Wada y Sato 1974). - Asimismo, la lesión de la amígdala basolateral impide el establecimiento de la conducta alucinoide y de la reacción de furia provocadas por un fármaco alucinógeno (quipazina) (Salas y col. 1966). Concretamente se puede decir, basándose en las observaciones experimentales anteriores, que la amígdala tiene un papel importante en el establecimiento de la epilepsia experimental tipo "gran mal" así como en los eventos emocionales como la conducta alucinoide y la reacción de furia.

Por otro lado, se tiene el conocimiento de que las fibras que forman el haz del cíngulo enlazan las porciones subcallosas del sistema límbico con la corteza cerebral (Papez 1937). Asimismo Papez postuló que el cíngulo debe considerarse como la región receptiva para la experiencia de la emoción. Además, el hecho de que la respuesta electrofisiológica que hemos correlacionado con la conducta alucinoide (la actividad onda espiga) producida por la administración de los diversos compuestos alucinógenos estudiados (quipazina, SKF 10 047, fenciclidina, ketamina) aparece claramente en el registro del haz del cíngulo (Contreras y col. 1984a). Con esto se propone que la actividad onda espiga que se produce en la amígdala u otras estructuras límbicas es propagada a través del haz del cíngulo hacia otras regiones del cerebro (corteza).

S I S T E M A L I M B I C O

El término "sistema límbico", deriva del concepto de lóbulo límbico presentado por el anatomista francés Broca en 1878. La palabra límbico se refiere a un borde, orilla, o franja. Broca utilizó el término lóbulo límbico para designar el tejido cerebral que rodea al tallo cerebral y pasa por debajo del manto neocortical.

En términos generales el sistema límbico incluye: el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, el cíngulo, parte del tálamo y áreas de proyección olfativa.

Funcionalmente el sistema límbico está asociado con los aspectos emocionales de la conducta relacionados con la autopreservación del organismo, como la alimentación, lucha y fuga, y de preservación de la especie como el apareamiento, procreación y cuidado de la cría. El sistema límbico está influido por todos los sistemas sensoriales, incluidos los exteroceptivos e interoceptivos.

La principal salida para su actividad son las vías que parten del hipotálamo al tallo cerebral y a la médula espinal, así como a la hipófisis. Los sistemas motores somáticos funcionan como salida para la expresión de las actividades del sistema límbico.

Las respuestas autónomas y somáticas, y los sentimientos de una gran variedad de sensaciones pueden ser evocados mediante la estimulación eléctrica de las estructuras que pertenecen al sistema límbico.

Teorías de la integración emocional en el sistema límbico.

William James (1890), postuló la teoría de la emoción intentando establecer su base psicofisiológica. Propuso que la emoción era la sensación de los cambios que siguen a la percepción de un estímulo, a través de un circuito de retroalimentación entre la periferia y los centros nerviosos. Según esta teoría, el estímulo que parte de los receptores es inicialmente percibido en la corteza cerebral, la cual produce activación de los efectores somáticos y viscerales correspon-

dientes; y los cambios producidos en estos últimos, actuarán a su vez como estímulos que serían registrados por interoceptores y enviados nuevamente a la corteza. La percepción de los mismos, determinará la experiencia emocional, que se integrará a la percepción del estímulo primario.

Lange (1885), postuló en su teoría que la causa de la emoción eran los cambios vasomotores y el exceso de sangre que ocurría en los órganos. Estas alteraciones en la innervación vascular producirían los otros fenómenos que acompañan a la emoción. Esta hipótesis completa la teoría de James.

Posteriormente Walter Cannon (1927) puso en tela de juicio la hipótesis de James, argumentando que esta implica forzosamente la aferenciación de impulsos desde los interoceptores a los centros nerviosos superiores. Cannon demostró que la sección de las aferencias por donde es conducida la información, no producía modificación de las respuestas emocionales.

Sherrington en 1900 obtuvo los mismos resultados después de la sección de la médula espinal a nivel cervical y de los vagos.

Cannon (1927) y Bard (1934), propusieron la teoría talámica de la emoción, según la cual las sensaciones adquieren su "tono afectivo" o cualidad emocional a nivel del tálamo. Postulan que el tálamo normalmente se halla inhibido por la corteza cerebral. Habitualmente los impulsos que llegan a la corteza a través del tálamo son percibidos sin sus cualidades afectivas, pero la llegada de estímulos que provocan emoción, determina la liberación del tálamo de la influencia inhibitoria cortical. En estas condiciones, en el tálamo ocurre un proceso cuyo resultado es la proyección de impulsos por una parte a los niveles viscero-motores a través de los cuales se activan los efectores somáticos y viscerales donde se expresa la emoción, y por otra, nuevamente a la corteza cerebral donde se confiere cualidad emocional a la

percepción y se integra la experiencia subjetiva de la misma.

Lindsley (1951), postuló la teoría de la activación, para explicar la integración de la emoción. En ella interviene el sistema reticular activador, ya que durante la emoción se observa alertamiento y desincronización de la actividad eléctrica cortical, además, la acción de dicho sistema, se superpone a los fenómenos que originan la descarga que activa los efectores en la expresión emocional. La activación de la formación reticular por estímulos sensoriales adecuados, producirá a su vez activación del hipotálamo posterior (centro de vigilia) y de los núcleos inespecíficos del tálamo, por medio de los cuales se ejerce una acción alertante sobre la corteza cerebral.

Gellhorn y Loofbourrow (1963), destacaron la importancia del hipotálamo en la integración emocional. Consideraron que normalmente existe un equilibrio en la actividad de las divisiones simpática y parasimpática del hipotálamo y que la alteración de dicho equilibrio se asocia con modificaciones en el estado emocional. Los cambios en el balance de la actividad visceral del hipotálamo son producidos por la acción de estímulos que actúan directamente sobre él o por el efecto indirecto de la formación reticular, el neocortex, la corteza límbica o de otras estructuras.

Papez (1937), postuló su teoría para explicar la integración de la emoción, ésta estimuló fuertemente la investigación de la base morfofuncional de los estados emocionales. Esta teoría es conocida como el circuito de Papez, y está integrado de la siguiente manera: El hipocampo está relacionado con el cuerpo mamilar por medio del fórnix, el cuerpo mamilar descarga impulsos al núcleo anterior del tálamo a través del haz mamilotalámico. Del núcleo anterior del tálamo se proyectan impulsos a la corteza del cíngulo, del cuál parten fibras que por el haz del cíngulo llegan al hipocampo. Al hipotálamo llega información sensorial de los receptores periféricos. Esta corrien-

te de impresiones sensoriales somáticas y viscerales son recibidas en el subtálamo, en los cuerpos geniculados medial y lateral, el núcleo pregeniculado, el núcleo reticular y el núcleo del pedúnculo mamilar, a donde llega información visual, auditiva, somestésica y visceral. De aquí la información sensorial se proyecta por las fibras que forman las decusaciones supraópticas a las partes supraóptica y tuberal del hipotálamo, las cuales están conectadas con el cuerpo mamilar. Este último recibe también impulsos a través del haz medial del cerebro anterior (haz prosencefálico) y del hipocampo por medio del fórnix. El hipocampo recibe fibras de la corteza cerebral y transmite impulsos al cuerpo mamilar. En el hipocampo, los mecanismos emocionales son integrados. En esta forma, los procesos implicados en la regulación de las actividades viscerales y la expresión emocional que ocurren a nivel del hipotálamo, se relacionan con los fenómenos psíquicos que resultan de la actividad cortical, a nivel de la región mamilar del hipotálamo, que transferiría esta información a la corteza del cíngulo por medio del núcleo anterior del tálamo.

En consecuencia, Pápez postuló que en el cíngulo debe considerarse como la región receptiva para la experiencia de la emoción como resultado de los impulsos que llegan de la región hipotalámica anterior, de la misma manera que el área estriada se considera la corteza receptiva para la excitación fótica que procede de la retina. Esto puede constituir el mecanismo por medio del cual los estímulos sensoriales que llegan a la corteza a través del tálamo, adquieren su colorido afectivo.

APENDICE

II

Tabla 1A Procesos que facilitan el kindling.

AUTOR	ESPECIE	METODO	EFEECTO
Racine y col. 1975b	Rata	Estimulación tetánica de la amígdala.	Facilitó el kindling subsecuente.
Wake y col. 1975	Gato	Estimulación de la corteza frontal y prefrontal medial.	Incrementó la velocidad para desarrollar las crisis.
Sato y col. 1975	Gato	Estimulación de la amígdala y del hipocampo durante el sueño	La susceptibilidad a las crisis aumentó durante el SOL, en ambas estimulaciones.
Rondovin y col. - 1980	Gato	Kindling hipocámpico durante el ciclo sueño vigilia.	El SOL facilitó las descargas interictales.
Racine y col. 1975a	Rata	Administración de procaína durante el kindling amigdalino.	La procaína aumentó la duración y proyección de la posdescarga, e incrementó el número de convulsiones.
Adamec y col. 1981	Rata	Administración de procaína a la amígdala estimulada.	Aumentó la potencia del kindling e indujo patrones electrográficos similares a los convulsivos.
Post y col. 1975	Rata	Administración crónica de lidocaína durante el kindling.	Después de una larga administración se aumentaron las convulsiones mayores, con un aumento en los parámetros de frecuencia y duración.
Stripling y col. - 1981a y 1981b	Rata	Administración de lidocaína durante el kindling.	Se redujo la latencia para el clónus (1981a). Se desarrolló más rápido el kindling (1981b).
Collins, 1978	Rata	Administración intracraneal de penicilina durante el kindling amigdalino.	Se obtuvo un incremento progresivo en la frecuencia de espasmos musculares contralaterales.
Mc Intyre, 1980	Rata	Administración de 6-hidroxidopamina (6-OHDA).	Redujo el número de estimulaciones requeridas para las convulsiones por kindling.
Corcoran y col. 1980.	Rata	Kindling y depleción de dopamina y noradrenalina por administración de 6-hidroxidopamina (6-OHDA).	La disminución de noradrenalina facilitó altamente el kindling tanto en el sitio primario como en el secundario, no así con la disminución de dopamina.
Watanabe y col. 1982	Rata	Kindling amigdalino y destrucción del bulbo olfatorio.	Disminuyó el umbral de la posdescarga y se aceleró el efecto del kindling.
Baba, 1982	Rata	Kindling cortico-visual y estimulación fótica intermitente (IPS).	Se prolongó la duración de la posdescarga y disminuyó su umbral, crisis convulsivas con pocas estimulaciones.

Tabla 1A

66

AUTOR	ESPECIE	METODO	EFECTO
Moneta, 1982	Rana	Kindling hipocámpico en relación con la temperatura y con la estación del año en que se estimuló.	En los grupos de otoño, invierno y primavera el proceso de kindling se estableció fácilmente con una temperatura entre 16° y 20° C.

Tabla 1B Procesos que retardan el kindling.

67

AUTOR	ESPECIE	METODO	EFECTO
Corcoran y col. 1975	Rata	Kindling y lesión de áreas del lóbulo frontal.	Retardó el grado del kindling
Wada y col. 1977	Gato	Kindling amigdalino y lesiones anteromesial bilateral, orbital y anterodorsal.	La lesión de la corteza orbital afectó el desarrollo del estadio 6, la lesión anterodorsal modificó los patrones ictales omitiendolos en los estadios 2, 3 y 5.
Mc Intyre, 1975	Rata	Kindling amigdalino - con sección del cuerpo calloso anterior y comisura anterior.	Bloqueó la propagación de la posdescarga amigdalina.
Mc Caughran y col. 1978	Rata	Kindling amigdalino y bisección del cuerpo calloso, comisura hipocámpica y comisura anterior.	La bisección del cuerpo calloso y la comisura hipocámpica alteró el desarrollo de ataques bisimétricos y modificó la propagación de la posdescarga hacia la zona frontal y motora contralateral.
Tanaka y col. 1975	Gato	Interacción entre el sueño y kindling de varias estructuras.	La estimulación del núcleo ventralis lateralis del tálamo prolongó la latencia de crisis. La estimulación de la materia gris central bloqueó las convulsiones.
Rondoving y col. - 1980	Gato	Kindling hipocámpico y administración de alfa metil-p-tirosina sobre el ciclo sueño-vigilia	La administración de alfa metil-p-tirosina retardó el kindling y decrementó el REM.
Morrell y col. 1975	Rana toro	aplicación de cicloheximida y kindling hipocámpico.	Se redujo la síntesis de proteínas, con esto las posdescargas y espigas interictales se redujeron y se confinaron a un hemisferio.
Jonec y col. 1979	Rata	Kindling amigdalino y adon. de anisomicina o cicloheximida.	Las convulsiones se redujeron por la adon. de éstos fármacos, coincidiendo esto con una inhibición de la síntesis de proteínas cerebrales
Racine y col. 1979	Rata	Kindling cortical y aplicación de procaína, diazepam y una combinación de ellas.	El diazepam bloquea el componente generalizado de las convulsiones motoras. La combinación de ambas bloqueó las respuestas electrográficas y motoras de las convulsiones.

Tabla 1B


AUTOR	ESPECIE	METODO	EFEECTO
Wauquier y col. - 1979	Perro	Kindling y admon. de clonazepam, diazepam, fenobarbital, flunarizina y difenilidantofina	El diazepam y el fenobarbital inhibieron todos los fenómenos en los animales, el clonazepam y flunarizina, protegieron al 33 % de los animales contra convulsiones tónico-clónicas.
Squillace y col. - 1980	Rata	Kindling amigdalino y admon. de clonidina, diazepam, naloxona, pimozide y dexametasona.	La clonidina y diazepam bloquean la conducta de sacudidas recurrentes de la cabeza, cuello y tronco, los otros fármacos no.
Ehlers y col. 1981	Rata	Kindling y admon. de l-mantadrol, ácido-valpróico y diazepam.	El diazepam y el ácido valpróico producen control de las convulsiones, reduciendo los componentes motores y el tamaño de la posdescarga. - Estos efectos se potenciaron con el l-mantadrol.
Stock y col. 1980	Gato	Kindling amigdalino en relación con el periodo refractario.	En gatos con kindling, existe un periodo de 2 a 5 horas en el cual no se puede inducir convulsión, después de haberla inducido (Periodo refractario posictal).
Lange y col. 1976	Gato y Ratón	Kindling y admon. de imipramina.	La imipramina tiene un efecto antiepiléptico a bajas dosis, quizá por un bloqueo de la recaptura activa de catecolaminas cerebrales.
Corcoran y col. - 1978	Rata	Administración de Δ^6 -tetrahydrocannabinol y Δ^1 -tetrahydrocannabinol y kindling.	Los isómeros de THC suprimieron agudamente las convulsiones. Se consiguieron efectos antiepilépticos con dosis altas y tóxicas.
Freeman, 1978	Rata	Kindling hipocámpico y admon. de etanol.	Una dosis de 1600mg/kg de etanol al 25 % elevó los umbrales de la posdescarga y de las convulsiones.
Freeman, 1981	Rata	Kindling hipocámpico y admon. de etanol.	Con el etanol aumentó el número de estimulaciones para desarrollar el estadio 5.
Ehlers y col. 1981	Rata	Kindling y transección de vías noradrenérgicas.	Se requirieron más estimulaciones para desarrollar el kindling.
Albertson y col. 1980	Rata	Kindling y admon. de 29 fármacos.	Los barbitúricos, una piperizina, un derivado del acetato y WB-CPI mostraron mayor efectividad para atenuar las convulsiones inducidas por kindling.

Tabla 1B

69

AUTOR	ESPECIE	METODO	EFECTO
Shouse, 1982	Gato	Efecto de la piridoxina en el kindling amigdalino y en la administración de - mono-metil-hidrazina (MMH).	La piridoxina bloqueó completamente las convulsiones de la MMH, además produce - un aumento en el umbral de las convulsiones del kindling amigdalino.

Tabla 2 comparación entre el kindling amigdalino y la admon. de ketamina

	KINDLING AMIGDALINO	ALUCINOGENO (KETAMINA)	COMENTARIO	AUTORES
E E G	Onda-espiga	Onda-espiga	8-10 c/s en el cíngulo por estimulación; 6 c/s en el cíngulo por admon. de ketamina.	Contreras y col. (1984a) Manohar y col. (1972) Racine (1972) Wada y Sato (1974)
TRAZO			La onda-espiga provocada por el kindling tiene mayor frecuencia y voltaje, con respecto a la provocada por la administración de ketamina.	Contreras y col. (1984a)
Contracciones fasciculares de la musculatura facial (twitching)	SI	NO	Twitching inicialmente ipsilateral al lado estimulado posteriormente bilateral (estadios 1 y 2).	Wada y Sato (1974) Goddard y col. (1969) Racine (1972)
Giros contralaterales de la cabeza y marcha en círculos.	SI	NO	Caracterizan al estadio 4.	Wada y Sato (1974) Goddard y col. (1969)
Mioclónias	SI	NO	Caracterizan al estadio 5.	Wada y Sato (1974) Goddard y col. (1969)
Crisis convulsivas generalizadas.	SI	NO	Caracterizan al estadio 6.	Goddard y col. (1969) Racine (1972) Wada y Sato (1974)
Movimientos repetitivos verticales de la cabeza (nodding)	SI	SI	El nodding es más rápido y frecuente durante la estimulación.	Goddard y col. (1969) Wada y Sato (1974)
Movimientos pendulares de la cabeza (Bobbing)	NO	SI	El bobbing acompaña a menudo a la conducta alucinoide.	Contreras y col. (1984a)
Ataxia	NO	SI	Aparece aprox. 5 min. después de la administración de ketamina.	Manohar y col. (1972) Winters y col. (1972) Contreras y col. (1984a)
Conducta alucinóide	NO	SI	Desplazamiento de ojos, cabeza, extremidades y aún todo el cuerpo hacia objetos no detectados por el observador (Fisher, 1969).	Winters y col. (1972) Contreras y col. (1984a)
Midriasis	SI	SI	Presente a partir del estadio 1 y durante las alucinaciones.	Manohar y col. (1972) Contreras y col. (1984a)

	KINDLING AMIGDALINO	ALUCINOGENO (KETAMINA)	COMENTARIO	AUTORES
Piloerección	SI	NO	Presente a partir del estadio 3.	Contreras y col. (1984a)
Salivación	SI	NO	Salivación parasimpática (crystalina) en el estadio 1 y/o durante el edo. alucinatorio; Salivación simpática (espesa) en el estadio 6.	Wada y Sato (1974) Contreras y col. (1984a)
Masticación	SI	NO	Presente a partir del estadio 3.	Wada y Sato (1974) Goddard y col. (1969) Contreras y col. (1984a)
Protución - de lengua	SI	NO	Presente a partir del estadio 3.	Contreras y col. (1984a)
Micción y defecación	SI	NO	Son mas frecuentes durante el estadio 6.	Wada y Sato (1974) Contreras y col. (1984a)

- 1.- Adamec, R., C. Stark-Adamec, W. Burnham, S. Bruun-Meyer, R. Perrin y K. Livingston. Power spectral analysis of EEG drug response in the kindled rat brain. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 52: 451-460, 1981.
- 2.- Albertson, T., S. Peterson y L. Stark. Anticonvulsant drugs and their antagonism of kindled amigdaloid seizures in rats. Neuropharmacology, 19: 643-652, 1980.
- 3.- Alcaraz, M., E. García-Castells y C. Guzmán-Flores. Efectos conductuales y electrográficos provocados por la inhalación aguda y crónica de tiner en el gato. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, C.M. (Ed.) Editorial Trillas, México, - 1977: 88-103.
- 4.- Alonso-De Florida, F. y J.M. Delgado. Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala. - Am. J. Physiol., 193: 223-229, 1958.
- 5.- Andersen, P. y B. Kaada. The electroencephalogram in poisoning by lacquer thinner (butyl-acetate and toluene). Acta pharmacol. (kbn.), 8: 125-130, 1953.
- 6.- Baba, H. Facilitatory effects of intermittent photic stimulation on visual cortical kindling. Epilepsia, 23: 663-670, 1982.
- 7.- Baker, W. y F. Benedict. Analysis of local discharges induced by intrahippocampal microinjection of carbacol or diisopropylfluorophosphate (DFP). Int. J. Neuropharmacol., 7: 135-147, 1968.
- 8.- Bakker, C. y F. Amini. Comprehensive Psychiat. 2: 269, 1961.
- 9.- Ban, T., J. Lohrenz y H. Lehmann. Can. Psychiat. Assoc. J. 6: 150, 1961.

- 10.- Bard, P. On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views, parts I and II. Psychol. Rev., 41: 309-329, 424-449, 1934.
- 11.- Bennet, D., J. Madsen, W. Jordan y W. Wisner. Ketamine anesthesia in brain-damaged epileptics: Electroencephalographic and clinical observations. Neurology, 23: 449-460, 1973.
- 12.- Berriel, R., M. Berriel, R. Jáuregui y B. Contreras. Características generales de pacientes usuarios de sustancias volátiles - admitidos en el centro de integración juvenil "León". En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras C.M. (Ed.) Editorial Trillas, México, 1977, 424-441.
- 13.- Bodí, T., I. Share, H. Levy y J. Moyer. Antibiot. Med. Clin. Therapy, 6: 79, 1959.
- 14.- Brandrup, E. y T. Vangaard. LSD treatment in a severe case of compulsive neurosis. Acta Psychiat. Scand. 60: 1-9, 1977.
- 15.- Broca, P. Anatomie comparée des circonvolutions cerebrales. Le grand lobe limbique et la cissure limbique dans la serie des mammiferes. Rev. Anthropol. 1: 385-498, 1878.
- 16.- Bowyer, J., T. Albertson, W. Winters y R. Baselt. Ketamine-induced changes in kindled amygdaloid seizures. Neuropharmacology, - 22: 887-894, 1983.
- 17.- Brozovsky, M. y E. Winkler. Glue sniffing in children and adolescents. N.Y. State J. Med., 1984-1989, 1965.
- 18.- Burchiel, K., R. Myers y R. Bickford. Visual and auditory evoked responses during penicillin induced generalized spike and wave - activity in cats. Epilepsia, 17: 293-311, 1976.

- 19.- Cain, D. Sensory kindling: implications for development of sensory prostheses. Neurology, 29: 1595-1599, 1979.
- 20.- Calvo, J.M., R. Alvarado, R. Briones, C. Paz y A. Fernández-Guardiola. Amygdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats. Neuroscience Letters, 29: 255-259, 1982.
- 21.- Campbell, M. Pharmacotherapy in early infantile autism. Biological Psychiat., 10: 399-423, 1975.
- 22.- Cannon, W. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternation. Amer. J. Psychol., 39: 106-124, 1927.
- 23.- Celesia, G. y R. Chichen. Effects of ketamine on EEG activity in cats and monkeys. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 37: 345-353, 1974.
- 24.- Collins, R. Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent - focal penicillin seizures. Brain Res., 150: 503-517, 1978.
- 25.- Contreras, C.M., T. González, C. Paz y A. Fernández-Guardiola. Aspectos electrográficos y conductuales de la intoxicación con disolventes industriales en gatos. En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras, C.M. (Ed.), Editorial Trillas, México, 1977: 104-124.
- 26.- Contreras, C.M., T. González, D. Zarabozo y A. Fernández-Guardiola. Petit mal and grand mal seizures produced by toluene or benzene intoxication in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 46: 290-301, 1979.
- 27.- Contreras, C.M., C. Guzmán-Flores, M.E. Dorantes, F.R. Ervin y R. Palmour. Naloxone and phencyclidine: interacting effects on the limbic system and behavior. Physiol. Behav., 27: 1019-1026, 1981.

- 28.- Contreras, C.M. y R.E. Bowman. Excytatory and hypoalgesic effects of toluene in the rat. Bol. Estud. Méd. Biol., México, 1982, 32: 31-38.
- 29.- Contreras, C.M., C. Guzmán-Flores, G. Mexicano, F.R. Ervin y R. Paomour. Spike and wave complex produced by four hallucinogenic compounds in the cat. Physiol. Behav. (En prensa) vol. 33 (6), - 1984a.
- 30.- Contreras, C.M. y G. Mexicano. Acción electrofisiológica de compuestos alucinógenos: Posibles vias sinápticas de acción. En: - Avances en el mecanismo de acción de fármacos. Contreras, C.M., C. Cortinas de Nava y L.A. Barragán (Eds.). Masson, editores, - México, 1984b (cap. 20).
- 31.- Corcoran, M.E., E.H. Urstad, J.A. Mc Caughran y J.A. Wada. Frontal lobe and kindling in the rat. J. Canadien des Sciences Neurologiques, Nov., 501-508, 1975.
- 32.- Corcoran, M.E., J.A. Mc Caughran y J.A. Wada. Antiepileptic and prophylactic effect of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled rats. Epilepsia, 19: 47-55, 1978.
- 33.- Corcoran, M.E. y S.T. Mason. Role of forebrain on catecholamines in amygdaloid kindling. Brain Res., 190: 473-484, 1980.
- 34.- Corsen, G., M. Miyasaka y E. Domino. Changing concepts in pain - control during surgery: Dissociative anesthesia with CP581 a progress report. Anesth. Analg. Curr. Res., 49: 746-758, 1968.
- 35.- Crowden, M.K. y J.K. Pate. A case report of zimetidine-induced - depressive syndrome. Am. J. Psychiat., 137: 1451-1452, 1980.
- 36.- Daniels, J.C. y R. Spehlmann. The convulsant effect of topically applied atropine. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 34: 83-87, 1973.

- 37.- Delgado, J.M. y M. Sevillano. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 13: - 722-733, 1961.
- 38.- Delgado, J.M., M.L. Rivera y D. Mir. Repeated stimulation of amygdala in awake monkeys. Brain Res., 27: 111-131, 1971.
- 39.- Domino, E.F. Neurobiology of phencyclidine an update. En: PCP - phencyclidine abuse: An appraisal. Petersen, R. y R. Stillman - (Eds.). National Institute on Drug Abuse. Department of Health, Education and Welfare Publication N°(ADM) 78-728, U.S. Government Printing office. Washington, D.C., 18-23, 1978.
- 40.- Fischer, R. The perception-hallucination continuum (A re-examination). Dis. Nerv. Syst., 30: 161-171, 1969.
- 41.- Freedman, D.X. The use and abuse of LSD. Arch. Gen. Psychiatry, 18: 300-347, 1968.
- 42.- Freeman, F., M. Jarvis y P. Duncan. Phencyclidine raises kindled seizure thresholds. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 16: - 1009-1011, 1982.
- 43.- Garnica, R. Alteraciones de la función sináptica en las psicosis: Modificación por psicofármacos. En: Avances en el mecanismo de acción de fármacos. Contreras, C.M., C. Cortinas de Nava y L.A. Barragán (Eds.). Masson editores, México, 1984b (cap. 21).
- 44.- Gelhorn, E. y N.G. Loofbourrow. Emotions and Emotional disorders. Hoeber Medical Division., Harper and Row, p. 52, 1963.
- 45.- Geller, E. W. Adler, C. Wojno y M. Adler. The anticonvulsant - effect of phencyclidine in rats. Psychopharmacology, 74: 97-98, 1982.

- 46.- Gloor, P. Generalized spike and wave discharges: a consideration of cortical and subcortical mechanisms of their genesis and synchronization. En: Synchronization of EEG activity in epilepsies. Petsche H. y M. Brazier (Eds.). Ed. Springer-Verlag, New York, - wien, 1972, p. 382-408.
- 47.- Goddard, G.V. Development of epileptic seizures through brain - stimulation at low intensity. Nature, 214: 1020-1021, 1967.
- 48.- Goddard, G.V. Analisis of avoidance conditioning following cholinergic stimulation of amygdala in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. Monograph., 68, N°2, part 2: 1-18, 1969a.
- 49.- Goddard, G.V., D.C. Mc Intyre y C.K. Leech. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp. Neurol., 25: 295-330, 1969b.
- 50.- Goddard, G.V. y F. Morrell. Chronic progressive epileptogenesis induced by focal electrical stimulation of brain. Neurology, 21: 393. 1971.
- 51.- Goddard, G.V. y R.M. Douglas. Does the engram of kindling model the engram of long term memory? Can. J. Neurol. Sci., 2: 385-394, 1975.
- 52.- Greifenstein, F.E., J. Yoshitake, M. De Vault y J.E. Gajewski. - A study of arylcyclohexylamine for anesthesia. Anesthesia Analgesia, Current Res., 37: 283, 1958.
- 53.- Grob, D., W.G. Garlick y A.M. Harvey. The toxic effects in man - of the anticholinesterase insecticide paration (p-nitrophenyl diethyl thianophosphate). Bull. J. Hopkins Hosp., 87: 106-129, 1950.
- 54.- Gutiérrez Flores, R. Solventes industriales. Cuad. Cient. CEMEE, 2: 35-40, 1975.

- 55.- Guzmán-Flores, C., M. Alcaraz y A. Fernández-Guardiola. Rapid - procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol., México, 16: 29-31, 1958.
- 56.- Guzmán-Flores, C. y M. Alcaraz. Efecto del maleato de quipazina sobre el sistema nervioso central. Gac. Méd. Mex., 99: 747-757, 1969.
- 57.- Guzmán-Flores, C., S. Martínez-Sopeña, J. Almanza y E. García-Castells. An electronic model of the neuron as analyser of neurons activity. Bol. Estud. Méd. Biol., México, 27: 51-59, 1971.
- 58.- Guzmán-Flores, C., E. García-Castells y M. Alcaraz. An electronic model of the neuron as analyser of neurons activity. Bol. Estud. Méd. Biol., México, 28: 411-419, 1975a.
- 59.- Guzmán-Flores, C. Neurobiología del tiner: alteraciones conductuales producidas a largo plazo. Cuad. Cient. CEMEF, México, 2: 49-58, 1975b.
- 60.- Hayne, R., L. Belison y F. Gibbs. Electrical activity of subcortical areas in epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1: 437-445, 1949.
- 61.- Hill, D. EEG in episodic psychotic and psychopatic behavior. - Electroenceph. clin. Neurophysiol., 4: 419-442, 1952.
- 62.- Hoffer, A. y H. Osmond. The Hallucinogens. Academic Press N.Y. - 1977.
- 63.- Hollister, L.E. Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparations Ann. N.Y. Acad. Sci., 96: 80-92, 1962.

- 64.- Holmes, O. y W. Lockton. Penicillin epileptogenesis in the rat: diffusion and the differential laminar sensitivity of the cortex - cerebri. Brain Res., 231: 131-141, 1982.
- 65.- Hughes, J.R. Two forms of the 6/sec spike and wave complex. - Electroenceph. clin. Neurophysiol., 48: 535-550, 1980.
- 66.- Hunter, J. y H. Jasper. Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1: 305-324, 1949.
- 67.- Jaffe, J.H. Drug addiction and drug abuse. En: The pharmacological basis of therapeutics. Goodman, L.S. y A. Gilman (Eds.). - 6ª edición: 404-434, 1980.
- 68.- James, W. The principles of psychology., Vol. II, Henry Holt, N.Y. 1890.
- 69.- Jasper, H. y J. Droogleever-Fortuyn. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 26: 272-298, 1947.
- 70.- Jonec, V. y C.G. Wasterlain. Effect of inhibitors of protein synthesis on the development of kindled seizures in rats. Experimental Neurology, 66: 524-532, 1979.
- 71.- Kayama, Y. y K. Iwama. The EEG evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. Anesthesiology, 36: 316-328, 1972.
- 72.- Kayama, Y. Ketamine and EEG seizure waves: Interaction with anti-epileptic drugs. Br. J. Anaesth., 54: 879-883, 1982.



- 73.- Kilbey, M.M., E.H. Ellinwood y M.E. Easler. The effects of chronic cocaine pretreatment on kindled seizures and behavioral stereotypes. Exp. Neurol., 64: 306-314, 1979.
- 74.- Kostopoulos, G. y P. Gloor. A mechanism por spike-wave discharge in feline penicillin epilepsy and its relationship to spindle - generation. En: Sleep and Epilepsy. Sterman, M.B., M.N. Shouse y P. Passouant (Eds.). Ed. Academic Press. Inc. New York, 1982 - p. 11-27.
- 75.- Lange, C.G. Om sindsbevaegelser et psyke: Physiolog studie. - Kronhnar, Copenague, 1885.
- 76.- Launer, H. Die experimentale psychose. Monogr. Neurolog., 95 - Springer-Verlag, Berlin, 1962.
- 77.- Leech, C.K. y D.C. Mc Intyre. Kindling rates in inbred mice: an analog to learning? Behav. Biol., 16: 439-452, 1976.
- 78.- Lewis, P. y D. Patterson. Acute and chronic effects of the voluntary inhalation of certain comercial volatile solvents. J. Drug Issues, 4: 162-175, 1974.
- 79.- Lindsley, D.B. Emotion. En: Handbook of experimental psychology. Stevens, S.S. (Ed.). Willey, N.Y. 1951.
- 80.- López Antúnez, L. Anatomia funcional del sistema nervioso. Ed. Limusa, México, 1980.
- 81.- Lorente de No, R. Studies of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. J. Psychol. Neurol. - (Lpz), 46: 117-177, 1934.

- 82.- Luby, E., B.D. Cohen, G. Rosebaum, J.S. Gottlieb y R. Kelly. Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 81: 363, 1959.
- 83.- Mac Donald, R. y J.L. Barker. Chlordiazepoxide selectively augments GABA action in spinal cord cell cultures. Nature, London, 271: 563-564, 1978.
- 84.- Malcolm, A. Solvents-sniffing and its effects. Addictions, 15: 12-21, 1968.
- 85.- Manohar, S., D. Maxwell y W. Winters. Development of EEG seizure activity during and after chronic ketamine administration in the rat. Neuropharmacology, 11: 819-826, 1972.
- 86.- Mansour, A., R. Doyle, R. Katz y E.S. Valenstein. Long lasting changes in morphine sensitivity following amigdaloid kindling in mice. Physiol. Behav., 27: 1117-1120, 1981.
- 87.- Marcus, E.M. y C.W. Watson. Bilateral synchronous spike-wave electrographic patterns in the cat: Interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal and adiencephalic preparations. Arch. Neurol., Chicago, 14: 601-610, 1966.
- 88.- Marcus, E. y C. Watson. Symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex. Arch. Neurol., 19: 99-116, 1968.
- 89.- Marcus, E., C. Watson y S. Simon. An experimental model of some varieties of petit mal epilepsy. Electrical-behavioral correlations of acute bilateral epileptogenic foci in cerebral cortex. Epilepsia, 9: 233-248, 1968a.

- 90.- Marcus, E., C. Watson y S. Simon. Behavioral correlates of acute bilateral symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex. Brain Res., 9: 370-373, 1968b.
- 91.- Mc Caughram, J.A., M.E. Corcoran y J.A. Wada. Role of the fore-brain commissures in amygdaloid kindling in rats. Epilepsia, 19: 19-33, 1978.
- 92.- Mc Intyre, W. Primary and "transfer" seizure development in the kindled rat. J. Canadien des Sciences Neurologiques, Nov. 417-428, 1975.
- 93.- Mc Intyre, D.C. Amygdala kindling in rats: Facilitation after local amygdala norepinephrine depletion with 6-hydroxydopamine. - Exp. Neurol., 69: 395-407, 1980.
- 94.- Mc Namara, J.O., M. Constant, R.M. Dasheiff y G. Fitz. The kindling model of epilepsy: A review. Progress in Neurobiology, - vol. 15: 139-159, 1980.
- 95.- Moneta, M.E. Seasonal stability of the kindling phenomenon in - the frog (*caudiverbera caudiverbera*). IRCS: Medical Science, 10: 131, 1982.
- 96.- Mori, K., M. Kawamata, H. Mitani, Y. Yamasaki y M. Fujita. Neurophysiologic study of ketamine anesthesia in the cat. Anesthesiology, 35: 373-383, 1971.
- 97.- Morrell, F. y N. Tsura. Kindling in the frog: development of - spontaneous epileptiform activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 40: 1-11, 1976.
- 98.- Morrell, F. Human secondary epileptogenic lesions. Neurology, 29: 558, 1979.

- 99.- Noback, Ch. R. y R.J. Demarest. Sistema Nervioso Humano. Editorial Mc Graw-Hill, México, 1980.
- 100.- Olson, S.F. y J.R. Hughes. The clinical symptomatology associated with the 6 c/sec spike and wave complex. Epilepsia, 11: 383-393, 1970.
- 101.- Papez, J.W. A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 38: 725-743, 1937.
- 102.- Penfield, W. y H. Jasper. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown y Co., 1954.
- 103.- Perot, P. Mesencephalic-thalamic relations in wave and spike mechanisms. Montreal: Ph D. Thesis, Mc Gill University, p. 220, - 1963.
- 104.- Pettersen, R.C. y R.C. Stillman. Phencyclidine: an overview. En: PCP phencyclidine abuse: An appraisal. Pettersen, R.C. y R.C. - Stillman (Eds.). National Institute on Drug Abuse. Department of Health, Education, and Welfare Publication N°(ADM) 78-728, - U.S. Government Printing office. Washington, D.C., 18-43, 1978.
- 105.- Pollen, D.A. Intracellular studies of cortical neurons during - thalamic induced wave and spike. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17: 398-404, 1964.
- 106.- Pollen, D., K. Reid y P. Perot. Microelectrode studies of experimental 3/sec wave and spike in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17: 57-67, 1964.
- 107.- Post, R.M., R.T. Kopanda y A. Lee. Progressive behavioral changes during chronic lidocaine administration: Relationship to kindling. Life Sciences, 17: 943-950, 1975.

- 108.- Racine, R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. I.- After discharge threshold. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32: 269-279, 1972.
- 109.- Racine, R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II.- Motor seizure. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32: 281-294, 1972.
- 110.- Racine, R.J., K. Livingston y A. Joaquin. Effects of procaine - hydrochloride, diazepam and diphenilhydantoin on seizure development in cortical and subcortical structures in rats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 38: 355-365, 1975a.
- 111.- Racine, R.J., F. Newberry y W.M. Burnham. Postactivation potentiation and the kindling phenomenon. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 39: 261-271, 1975b.
- 112.- Racine, R.J., W.M. Burnham y K. Livingston. The effect of procaine hydrochloride and diazepam, separately or in combination, on cortico-generalized kindling seizures. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 47: 204-212, 1979.
- 113.- Ramer, D. y J.P. Pinel. Progressive intensification of motor seizures produced by periodic electroconvulsive shock. Exp. Neurol., 51: 421-433, 1976.
- 114.- Reier, C.E. Ketamine "dissociative agent" or hallucinogen? New Engl. J. med., 284: 791-792, 1971.
- 115.- Rial, R.V. y J. González. Kindling effect in the reptilian brain; Motor and electrographic manifestations. Epilepsia, 19: 581-589, 1978.

- 116.- Salas, M., M. Cervantes y C. Guzmán-Flores. Mechanism of action of quipazine maleate on the central nervous system. Bol. Inst. - Estud. Méd. Biol., México, 24: 191-205, 1966.
- 117.- Salas, M., M. Cervantes y C. Guzmán-Flores. The action of quipazine maleate on afferent and association system of the brain. - Bol. Inst. Estud. Méd. Biol., México, 25: 119-128, 1968.
- 118.- Sato, M. y T. Nakashima. Kindling: Secondary epileptogenesis, - sleep and catecholamines. J. Canadien des Sciences Neurologiques, Nov. 439-446, 1975.
- 119.- Schlesinger, K., K.L. Satavnes y W.D. Boggan. Modification of - androgenic and pentylenetetrazol seizures with GABA, norepinephrine and serotonin. Psychofarmacology, 15: 226-231, 1969.
- 120.- Sherrington, C.S. Experiments on the value of vascular and visceral factors for the genesis of emotion. Proc. Roy. Soc., London, B, 66: 390-403, 1900.
- 121.- Shouse, M.N. Acute affects of pyridoxine hydrochloride on monomethylhydrazine seizure latency and amygdaloid kindled seizure - threshold in cats. Exp. Neurol., 75: 79-88, 1982.
- 122.- Small, J.G., F. Sharpley y I.F. Small. Positive spikes, spike-wave phantoms and psychomotor variantes. Arch. Gen. Psychiat., 18: 232-238, 1968.
- 123.- Smart, R.G. y K. Bateman. Un favorable reactions to LSD. Can. - Med. Ass. J., 97: 1214-1221, 1967.
- 124.- Squillace, K.M., R.M. Post y A. Pert. Development of wet dog shakes during amygdala kindling in the rat. Exp. Neurol., 69: 487-497, 1980.

- 125.- Stockard, J., S. Werner, J. Aalbers y K. Chiappa. Electroencephalographic findings in phencyclidine intoxication. Arch. Neurol., 33: 200-203, 1976.
- 126.- Stripling, J.S. y C. Hendricks. Effect of cocaine and lidocaine on the expression of kindled seizures in the rat. Pharmacology, - Biochemistry and Behavior, 14: 397-403, 1981a.
- 127.- Stripling, J.S. y C. Hendricks. Facilitation of kindling by convulsions induced by cocaine or lidocaine but not pentylentetrazol. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 15: 793-798, 1981b.
- 128.- Sturgeon, D., R. Fessler, S. London y H. Meltzer. Behavioral - effects of chronic phencyclidine administration in rats. Psychopharmacology, 76: 52-56, 1982.
- 129.- Tapia, R. Aspectos bioquímicos de la epilepsia. Gaceta Médica - Mexicana, 112 (N 1), jul. pp. 6-13, 1975.
- 130.- Thomas, J. y D.W. Klass. Six-per-second spike-and-wave pattern - in the electroencephalogram. Neurology, 18: 587-593, 1968.
- 131.- Thompson, R. Fundamentos de psicología fisiológica. Editorial - Trillas, México, 1978.
- 132.- Torres-Ruiz, A. Manifestaciones clínicas en los usuarios y/o - abusadores de volátiles inhalables. Cuad. Cient. CEMEF, México, 2: 73-84, 1975.
- 133.- Torres-Ruiz, A., E. Sierra, R. Rodríguez y A.N. Albera. Manifestaciones psicopatológicas de los consumidores crónicos de inhalantes. Rev. Inst. Nal. Neurología, 20/1: 29-41, 1976.

- 134.- Wada, J.A. y M. Sato. Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Neurology, 24: 565-574, 1974.
- 135.- Wada, J.A. y A. Wake. Dorsal frontal, orbital and mesial frontal cortical lesion, and amygdaloid kindling in cats. J. Canadien - des Sciences Neurologiques, Nov. 493-499, 1977.
- 136.- Wake, A. J.A. Wada. Frontal cortical kindling in cats. J. Canadien des Sciences Neurologiques, Nov. 493-499, 1975.
- 137.- Walter, W.G. Epilepsy. En: Hill, J.D. y G. Parr (Eds.). Electroencephalografy (I), New York, the Mac Millan Co., p. 246, 1950.
- 138.- Wasterlain, C.G. y V. Jonec. Cholinergic kindling: Transsynaptic generation of a chronic seizures focus. Life Sci., 26: 387-391, 1980.
- 139.- Watanabe, S., H. Nakanishi, S. Shibata y S. Ueki. Changes in amygdaloid afterdischarges and kindling effect following olfactory - bulbectomy in the rat. Physiology and Behavior, 28: 687-692, 1982.
- 140.- Wauquier, A., D. Aston y W. Melis. Behavioral analysis of amygdaloid kindling in beagle dogs and the effects of clonasepam, - diazepam, phenobarbital, diphenylhydantoin and flunarizine on - seizure manifestation. Exp. Neurol., 64: 579-586, 1979.
- 141.- Weir, B. The morphology of the spike-wave complex. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 19: 284-290, 1965.
- 142.- Winters, W., T. Ferrar-Allado y C. Guzmán-Flores. The cataleptic state induced by ketamine: A review of the neuropharmacology of anesthesia. Neuropharmacology, 11: 303-315, 1972.

Impresiones

arles al Instante. s.a. de c.v.

REP. DE COLOMBIA No. 6, 1er. PISO

(CASI ESQ. CON BRASIL)

MEXICO 1, D. F.

526-04-72

529-11-19

29. Octubre - 1984

Area: Psicofisica

Asesor: D. V. Costa

UNAM

ACION

E
d

El

devolver este
miento de préstamo señalado por el
último sello.