

# Plasticidad del sistema nervioso central: Activación progresiva por estimulación repetida de baja intensidad\*

Dr. Augusto Fernández-Guardiola\*\*

## Resumen

Se revisan algunos modelos de plasticidad, especialmente la activación progresiva por estimulación eléctrica repetida de baja intensidad (efecto *kindling*). La estimulación repetida de la amígdala del lóbulo temporal produce cambios conductuales y posdescargas bioeléctricas que culminan con crisis epilépticas. Esto requiere de un tiempo crítico o de un número determinado de estimulaciones, dependiendo del intervalo entre éstas. El cambio producido es un cambio plástico permanente. Se valora la utilidad de este método para modificar la actividad de estructuras subcorticales que intervienen en la integración del ciclo sueño-vigilia. También se describen aplicaciones del *kindling* para provocar cambios plásticos en las vías sensoriales. Estos cambios pudieran llegar a tener un valor de prótesis en fenómenos de integración del control central de la transmisión aferente.

Para un estudioso de la neuroanatomía clásica, el sistema nervioso central (SNC) aparecía como una bien organizada estructura de fibras, células y sinapsis. La citoarquitectura de áreas tales como el hipocampo, el cerebelo y la corteza cerebral no hacía sino reforzar la idea de una sistematización en la que las señales llegaban por las vías aferentes, eran "procesadas" y salían como "órdenes" para los órganos efectores (músculos, glándulas, visceras). Desde el siglo pasado se comprobó que la regeneración nerviosa, posible en el sistema de nervios periféricos, no era posible en el SNC, y que las neuronas que mueren no se regeneran. Se fue formando así un modelo conceptual del SNC, rígido y localizacionista. Las experiencias de la fisiología de este tiempo, por ejemplo, la estimulación eléctrica de la corteza motora de Fritsch y Hitzig (1), las lesiones corticales en primates de Ferrier (2) y las secciones y hemisecciones de la médula espinal, contribuyeron en un principio a fortalecer este modelo telegráfico y eléctrico fijo, predeterminado e inmutable del SNC.

Naturalmente, aun en esa época era forzoso admitir una propiedad de plasticidad al SNC. Esta era evidente durante su desarrollo. Experiencias de desaferentación sensorial demostraban que el cerebro de un animal criado en un ambiente pobre en estímulos, pesaba menos que el de los de la misma camada, expuestos a un entorno rico en aferencias sensoriales.

Cuando se perfeccionó la habilidad quirúrgica, la anestesia y los procedimientos de control de las infecciones, se

\* Las investigaciones en que se basa este trabajo se han llevado a cabo mediante las subvenciones 03/4/80, 03/4/81 y 03/4/82 del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

\*\* Jefe del Departamento de Investigaciones Básicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría y de la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; Investigador Titular de la UNAM.

## Abstract

Some plasticity models are reviewed here, in particular the one concerning progressive activation brought about by a repeated electrical stimulation of low intensity (*kindling* effect). This repeated stimulation of the amygdala of the temporal lobe produces behavioural changes and later bioelectrical discharges which lead to epileptic fits. This requires a critical time or a certain number of stimulation depending on the interval between them. The change which is produced is a permanent plastic change. This method is of value as it can be used to modify the activity of the sub-cortical structures which intervene in the integration of the sleep-wakefulness cycle. Applications of the *kindling* effect to cause plastic changes in the sensory tracts are also described. These changes could come to have a prosthesis value in phenomena related to the integration of the central control of afferent transmission.

pudieron estudiar por periodos más largos los animales con lesiones crónicas del SNC. Fue particularmente el cerebelo, el órgano que comenzó a servir para estructurar el concepto de plasticidad. Los animales con lesiones que abarcaban gran parte de un hemisferio cerebeloso, presentaban al principio claras asimetrías posturales, temblor en los movimientos voluntarios y ataxia y dismetría notables. Pero cuando eran seguidos durante meses se observaba que con el tiempo estos animales llegaban a recuperarse casi totalmente. Lo mismo sucedió con el análisis crónico de lesiones en otras áreas, sobre todo de la corteza de los hemisferios cerebrales. Vemos así que en un principio, el concepto de plasticidad se basó principalmente en la capacidad del SNC para recuperar funciones después de una lesión que hubiera producido un déficit inicial claro. Surgió la idea de las "áreas vicariantes", que contribuyó mucho a los procedimientos de rehabilitación.

Otro fenómeno que llegó a ser necesariamente un modelo de plasticidad es el aprendizaje en el animal adulto. Sin esta propiedad ¿cómo explicarnos el condicionamiento pavloviano? ¿Por qué un "centro" cuya función es activar la secreción de saliva o jugo gástrico, ante el estímulo habitual del alimento, lo hace ahora ante el sonido de una campana? Forzosamente esto implica varios cambios en el funcionamiento del SNC. Uno, la transmisión de impulsos nerviosos desde la vía acústica hasta las regiones vegetativas del diencefalo. Dos, la capacidad de almacenar el nuevo significado del estímulo acústico (comida) y de reactivar esta memoria en el momento preciso. Tres, la puesta en marcha de un factor de percepción de tiempo transcurrido, que se pone en evidencia por la necesidad de la repetición para la consolidación del aprendizaje y, sobre todo, por el caso del condicionamiento retardado o de traza, en el cual el cere-

bro aprende a esperar y no produce la respuesta hasta que transcurre un intervalo, cuya duración ha sido aprendida por pura repetición.

Un paso lógico, puesto que la memoria es indispensable en el modelo de aprendizaje como plasticidad, ha sido el de encontrar un sustrato o localización cerebral de esta función.

El estudio de las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de la memoria fue posible gracias al desarrollo de métodos que permitían el manejo discreto de áreas y núcleos cerebrales. Los trabajos pioneros de Lashley (12) fueron particularmente improductivos e ineficaces para resolver esta cuestión, y sus resultados, lesionando porciones sucesivamente crecientes del cerebro de la rata, apuntaban a una ausencia de localización de la memoria. Esto no quiere decir que el cambio plástico que es la memoria y el aprendizaje, no tenga lugar en el cerebro. Lo que sí confirma es que puede suceder en regiones muy extensas de éste. Para estudiar las bases neurofisiológicas del aprendizaje y la plasticidad se han utilizado técnicas de registro eléctrico de las respuestas sensoriales durante el condicionamiento y la habituación (Hernández-Peón, 10). Se ha analizado la conducta de animales sometidos a condicionamiento clásico e instrumental. Se han realizado estudios neuroquímicos en las regiones involucradas, particularmente del ARN (ácido ribonucleico) en células en uso y desuso; de neurotransmisores, especialmente acetilcolina, AGAB (ácido gamma-amino-butírico), catecolaminas y, actualmente, de encefalinas.

En general todos estos estudios han fortalecido la idea de que existen dos procesos neurales diferentes involucrados en el proceso de plasticidad que acompaña al aprendizaje: primero, un proceso a corto plazo de "consolidación", en que participan circuitos reverberantes del tipo de los descritos por Lorente de Nó en el núcleo del tercer par craneal; segundo, un almacenamiento permanente a largo plazo de una traza de memoria, de una huella o "engrama". Entre ambos procesos tiene que transcurrir un tiempo crítico. Si por alguna situación catastrófica, como la anoxia cerebral intensa, pero reversible, o el electrochoque, se separa el transcurso normal entre la consolidación reverberante y el engrama, el aprendizaje no tiene lugar, desaparece la memoria. Lo mismo sucede después de un intenso trauma craneoencefálico en relación con la experiencia reciente más o menos inmediata al golpe.

En la búsqueda de una explicación para el primer paso de consolidación se ha postulado el modelo de la potenciación posttetánica (PPT) descrito por Lloyd (13) para los reflejos monosinápticos de la médula espinal, y que es cierta también para los polisinápticos. Este fenómeno implica realmente un cambio plástico (aumento notable en la respuesta de las motoneuronas a estimulaciones discretas de las fibras Ia o cutáneas después de la tetanización). Este cambio plástico puede durar mucho tiempo, decayendo lentamente y su duración depende de la magnitud y duración de la estimulación tetanizante.

Por lo menos en el caso de la PPT de los reflejos monosinápticos, sí se ha podido demostrar (Eccles y cols., 2) un cambio que se relaciona con un fenómeno plástico de aprendizaje rudimentario; éste fue la hiperpolarización de las terminaciones presinápticas de las fibras Ia. Para la PPT de los reflejos polisinápticos se tiene que involucrar necesariamente la actividad de interneuronas a lo largo de las astas dorsales de la médula espinal. Nos referiremos a este proceso al comentar nuestros resultados de la

estimulación iterativa de los aferentes cutáneos en el gato con sección total de la médula espinal.

Una de las mayores dificultades en el estudio fisiológico de la plasticidad y el aprendizaje ha sido la complejidad y el gran número de variables que intervienen en los modelos empleados, principalmente los de condicionamiento que involucran factores emocionales. Quiero ahora referirme a un modelo reciente que está permitiendo un análisis más riguroso de la plasticidad del SNC. Han transcurrido más de 20 años desde que Hydén (11) demostró cambios en el ARN de las células nerviosas durante el aprendizaje y es probable que si no se ha tenido más éxito en el establecimiento de las bases moleculares y bioeléctricas del aprendizaje ha sido, precisamente, por lo excesivamente complicado de los modelos empleados.

El método a que me refiero es un modelo de "engrama" permanente producido por la activación eléctrica o química repetida de ciertas porciones del cerebro. Esta activación progresiva induce cambios conductuales y cuando se aplica en estructuras del sistema límbico y de la corteza cerebral, termina con la producción de crisis convulsivas generalizadas. Por su semejanza con algo que se "enciende" poco a poco, fue denominado *kindling* por su descubridor, Goddard (9). *Kindle* en inglés se refiere a las ramitas o trozos de ocote que se utilizan para prender el fuego. A su vez tiene su origen en la palabra alemana *kind*, niño, como algo que al principio es pequeño, pero que crecerá necesariamente.

El emplear estimulaciones eléctricas repetidas del sistema nervioso no es, desde luego, nada original. Watanebe (15), en 1936, interesado en verificar la teoría de Spielmyer sobre el espasmo vascular, como patogenia de la epilepsia, describió, el primero, el fenómeno de la epileptización progresiva por la estimulación diaria eléctrica de la corteza cerebral. También el grupo de Delgado (Alonso de Florida y cols., 1) estimuló la amígdala y el hipocampo del lóbulo temporal por periodos muy prolongados, describiendo cambios conductuales y electroencefalográficos. Essig y cols. (3) observaron crisis convulsivas espontáneas en gatos a los que se les había estimulado repetidamente el cerebro con corrientes eléctricas. ¿Qué hace entonces de original y diferente el *kindling*?

El primer factor de diferencia es la intensidad de la estimulación eléctrica, que en el *kindling* es usualmente mucho más baja que en los experimentos previos que hemos relatado. En su trabajo original, Goddard, que estaba haciendo un doctorado en Psicología, no tenía la menor intención de estudiar la epilepsia. Lo que él hacía era estimular con corrientes bajísimas (50 a 100 microamperios, pico a pico) la amígdala de ratas con electrodos implantados a permanencia. Hacía esto con el objeto de estudiar modificaciones en la capacidad de aprender de los animales.

Accidentalmente, en algunos animales de lento aprendizaje, realizó experimentos por más de diez días y éstos presentaron crisis generalizadas. Goddard consideró que se debía a algún error en su método y revisó cuidadosamente sus dispositivos y técnicas, pero tras muchos ensayos y verificaciones se percató de que, efectivamente, los animales se estaban epileptizando, aunque los primeros días no mostraran signo alguno de ello. Surge aquí otra diferencia entre el *kindling* y otros modelos de epilepsia experimental o aprendizaje: ésta estriba en la lenta evolución y en la posibilidad de cumplir un objetivo estimulando solamente durante un segundo al día. La tercera característica del *kindling*, tal vez la más importante, es que una vez establecido, los cambios provocados sobre el umbral convulsivo son

*permanentes*, es decir, se establece un "engrama" de una gran robustez y durabilidad.

El *kindling* constituye un modelo de epilepsia experimental y de plasticidad, que será de gran utilidad en la fisiopatología de algunos padecimientos del SNC, sobre todo cuando se conozca más a fondo cuáles son los mecanismos subyacentes a la formación de este "engrama"

Existen pruebas de que el *kindling*, por lo menos en el hipocampo, se acompaña de una potenciación sináptica de larga duración y de que éste es un proceso postsináptico, con aumento de los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE). Por otro lado, se ha comprobado una disminución en el contenido de noradrenalina y de dopamina y también de los receptores muscarínicos. La atropina disminuye la susceptibilidad al *kindling*, haciendo necesarios más días para su instalación. Parece, pues, que tanto las catecolaminas como la acetilcolina intervienen en el *kindling*.

Los anticonvulsivantes, especialmente el valproato, son efectivos para disminuir el *kindling*, sobre todo su instalación y la propagación de un hemisferio al otro. También lo hacen algunas benzodiazepinas.

Es interesante ver que la estimulación de los núcleos del *rafé*, retarde el *kindling* amigdalino, al incrementar la liberación de serotonina. Por otra parte, la administración de reserpina acelera el *kindling*. No existen pruebas concluyentes sobre el papel directo o indirecto que pueda tener el AGAB en este proceso.

De sumo interés son los reportes recientes sobre el rol que puedan ejercer los péptidos opioides, las encefalinas, en el proceso del *kindling* y en las epilepsias en general. En nuestro laboratorio, Vindrola y colaboradores pudieron demostrar cambios en la Met-enkefalina y en la Leuencefalina, asociados con la instalación y con el *kindling* amigdalino ya establecido. Es posible que no se trate de una relación causa-efecto, en cuanto al desarrollo de este "engrama", sino que, al igual que en las vías de transmisión de las señales del dolor, las encefalinas actúen como neuromoduladoras de la inhibición.

Vemos por tanto que la potenciación sináptica de larga duración (PSLD) del *kindling* puede tener muchas causas u orígenes. Incluso se plantea la hipótesis de que no sea sólo la PSLD, ligada a la PPT, sino que también intervenga un factor espacial, de mayor tejido involucrado y de mayor número de células disparando sincrónicamente. Esta hipótesis en la actualidad la estamos poniendo a prueba en la médula espinal.

Las experiencias sobre el *kindling* adolecen, en general, de un defecto, o sea: analizar solamente los resultados del *kindling* ya establecido con crisis generalizadas, que pueden oscurecer los cambios más sutiles y localizados de los primeros días.

Es más, en el trabajo original de Goddard se describió una larga serie de regiones en el cerebro, en las cuales el proceso de estimulación repetida de baja intensidad, no producía nunca crisis generalizadas. A estas áreas se les llama puntos negativos.

Nuestro trabajo de los últimos años se ha relacionado con algunas de estas estructuras y hemos propuesto que el concepto de *kindling* debe ampliarse y extenderse incluyendo todos los cambios transinápticos permanentes, provocados con este método, y que den lugar a la transferencia de actividad nerviosa creciente y diferente de la que se registrara antes del *kindling*. Esto puede incluir, no solamente neuronas de tipo excitatorio, sino también

grupos de neuronas inhibitoras.

Los que nos hemos ocupado de los posibles procesos de inhibición o supresión de la actividad convulsiva, coincidimos en el hecho de que la mayor parte de las áreas a partir de las cuales se logran estos efectos, son áreas subcorticales que incluyen la formación reticular ventral y medial, el núcleo rojo, la sustancia nigra y el cerebelo, entre otros. Pues bien, algo que llama mucho la atención es que ninguna de estas agrupaciones neuronales llega a presentar el efecto *kindling* por más que se les estimule, es decir, no llegan a presentarse crisis convulsivas, aunque sí otros cambios. La naturaleza de estos cambios, sea cual sea, puede tener una gran importancia si logramos exagerar las funciones en las que esta estructura esté involucrada normalmente. Por esto hablamos del *kindling* como un instrumento para estudios psicofisiológicos (Fernández-Guardiola y cols., 4), lo que al fin y al cabo es lo que pretendía Goddard, antes de que sus experimentos sobre el aprendizaje se convirtieran en un modelo de epilepsia experimental.

En nuestro laboratorio comenzamos a ocuparnos en la aplicación del método del *kindling* sobre el núcleo *rafé* dorsal. Este núcleo posee neuronas que contienen serotonina y ha sido integrado en la teoría monoaminérgica del sueño, como disparador del sueño de ondas lentas.

La estimulación al *rafé* se aplicó un segundo al día, con pulsos a 100 Hz, de un milisegundo y 100 a 200 microamperios.

De los cuatro animales estudiados, uno fue estimulado por más de 370 días y los otros entre 100 y 150 días. Ninguno de estos animales sufrió ninguna crisis ni tuvo signos de epileptización secundaria. Esto es muy significativo si tomamos en cuenta que durante el *kindling* amigdalino, las crisis convulsivas aparecen invariablemente entre el día 15 y 18. Los cambios observados en estos animales pueden ser sumariados así: *Comportamiento*. Se desarrolló una conducta de evitación ante la cámara experimental; se registró un aumento de la conducta de exploración después de la estimulación, así como un incremento del acicalamiento. *Modificaciones bioeléctricas*. Estas se manifestaron como una notable posdescarga local, con ondas triangulares a 3-4 Hz y que ocasionalmente duraban más de 30 minutos; esta posdescarga nunca se propagó a otras regiones ni fue seguida de actividad convulsiva; en ocasiones la posdescarga alcanzaba y continuaba durante el sueño de ondas lentas. *Cambios en los patrones de sueño*. Las modificaciones más importantes consistieron en un incremento de los periodos de atonía, así como un decremento de los eventos fásicos durante el sueño de ondas lentas (SPOL). Se encontró un decremento de la latencia del MOR durante los primeros 23 días y un incremento no significativo del tiempo total del MOR, durante las dos horas que seguían a la estimulación; pero considerando las 8 horas totales del registro, el tiempo total de MOR no se alteró, aunque la frecuencia de micro-MOR fue mayor que en el control. Un hecho de interés es que los movimientos oculares fásicos disminuyeron de densidad durante el MOR; esto se acompañó de una disminución de la amplitud y de cambios en la morfología de las puntas pontogeniculo-occipitales (PGO) durante las cuatro horas subsiguientes a la estimulación, y más tarde se presentaba una imagen de "rebote", siendo más amplia la actividad PGO. Estos efectos se acumulaban durante el proceso del *kindling*. Sin embargo, el tiempo total en vigilia no se modificó.

Es evidente la diferencia entre el *kindling* amigdalino y *kindling* del núcleo *rafé* dorsal. Este último no produ-

ce descargas epilépticas, pero no deja de producir cambios plásticos o "engramas" permanentes que se ponen en evidencia por las alteraciones en los patrones de sueño. Nuestros experimentos parecen confirmar el papel "disparador" del sueño, del rafé y por otra parte sugieren que, efectivamente, esta acción se ejerce sobre el sueño de ondas lentas. La estimulación crónica diaria del núcleo dorsal del rafé no produjo hipersomnia en nuestros animales, es más, a los 30 días de *kindling*, el promedio de los cuatro gatos registrados 24 horas, mostraba un incremento de la vigilia a expensas de reducción tanto del sueño de ondas lentas como del MOR; pero a los 100 días, los mismos promedios mostraron un incremento del sueño de ondas lentas. Esto pudiera deberse a que el periodo necesario para producir un incremento estable de serotonina es muy largo.

Utilizando reserpina en dosis de 0.25 y 0.5 mg/kg logramos modificar en forma dramática los resultados del *kindling* del rafé. La posdescarga disminuía de frecuencia y finalmente desaparecía. Al borrarse los signos de sueño normal de ondas lentas, la estimulación del rafé en estos animales reserpinizados, provocaba un breve e intenso hipertono, bruscamente seguido de una total atonía y de la aparición de los signos fásicos del sueño MOR, unos cuantos segundos después de la estimulación. Era como si el rafé "depletado" de serotonina, todavía fuera capaz de activar al *locus coeruleus* y desencadenar el MOR. Es decir, la combinación reserpina más *kindling* del rafé se presentaba como un modelo de narcolepsia experimental (ataques de sueño con principio en MOR).

En un trabajo subsecuente (Fernández-Guardiola y cols., 5) ensayamos el efecto de dos sustancias, una, la harmalina, que aumenta la biodisponibilidad de las monoaminas, y otra, la naloxona, que es un antagonista de los narcóticos opiáceos.

La harmalina produjo cambios en el sentido contrario al *kindling* del rafé; esto es, aumentó la latencia del sueño y disminuyó su tiempo total en una dosis de 5 mg/kg. Pero lo más notable es que a una dosis de 15 mg/kg, produjo varias crisis convulsivas generalizadas que seguían a la estimulación del rafé. Este hecho es de difícil interpretación. Lo cierto es que una dosis semejante de harmalina, administrada sin estimulación previa repetida del rafé, nunca produce crisis convulsivas. El efecto observado se deberá a una alteración plástica

en la liberación de serotonina provocada por el *kindling*, quizá a una "deplección" de las terminales serotoninérgicas, que es aprovechado por la harmalina para introducirse en éstas y actuar como un falso neurotransmisor.

El uso de la naloxona en nuestros experimentos encuentra su justificación en el hecho que mencionamos anteriormente del aumento de las encefalinas en el *kindling* amigdalino y además, por la demostración repetida de terminaciones e interneuronas encefalinérgicas en los núcleos del rafé.

Una dosis de 5.4 mg/kg de naloxona, inyectada 15 minutos antes del *kindling* del rafé, aumentó la latencia del sueño y disminuyó la densidad de movimientos fásicos del MOR, lo que fue seguido de un rebote. También disminuyó notablemente el tiempo en SPOL, siendo completamente abolido por la dosis de 5.4 mg/kg, por más de una hora. Estos fenómenos podrían abrir todo un nuevo camino, al considerar la posible integración endorfinérgica de la actividad fásica del sueño MOR.

Como ya afirmamos, el modelo del *kindling* amigdalino puede servir para valorar la acción anticonvulsivante de fármacos en periodo de prueba o discernimiento. En nuestro laboratorio lo utilizamos con tal fin (Solís y cols., 14), demostrando, con seguridad el poder anticonvulsivante relativo de una sustancia, gamma hidroxil-gamma-etil-gamma-fenil-butiramida (HEPE), sintetizada en México por Carbajal y estudiada por un grupo en el que intervinieron Massieu, Tapia, Muñoz y otros. En este caso el método del *kindling* se mostró eficaz, incluso para establecer la mejor vía de administración.

Por último, quisiera señalar otra instancia en la que este método nos permitió establecer un modelo de epilepsia fotosensible, al provocar cambios plásticos duraderos en la vía visual del-gato (Fernández-Guardiola y cols., 6). En este caso la estimulación eléctrica repetida se aplicó en el borde lateral del quiasma óptico cada 30 minutos y el efecto *kindling* se midió, no solamente sobre la respuesta a esta estimulación, sino analizando las variaciones en los potenciales provocados por destellos luminosos a lo largo de la vía visual. Observamos cambios duraderos en la retina (electroretinogramà), en el tálamo (potenciales evocados del cuerpo geniculado lateral) y en la corteza visual. Esta última mostró signos de epileptización secundaria, con descargas paroxísticas provocadas por un solo destello e, incluso, de aparición espontánea.

## REFERENCIAS

1. ALONSO DE FLORIDA F, DELGADO JMR: Lasting behavior and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala. *Amer. J. Physiol.* 193: 223-229, 1958.
2. ECCLES JC, KRNEVIC K: Potential changes recorded inside primary afferent fibres within the spinal cord. *J. Physiol.* 149: 250-273, 1959.
3. ESSIG CF, GROCE ME, WILLIAMSON EL: Reversible elevation of electroconvulsive threshold and occurrence of spontaneous convulsions upon repeated electrical stimulation of the cat brain. *Exper. Neurol.* 4: 37-47, 1961.
4. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CONDES M, JURADO JL, CALVO JM: Kindling as a tool for psychophysiological studies. *Adv Physiol Sci.* Vol 17. G. Adam, I Meszaros y E.I. Banyai (Eds.) Brain and Behavior. Akademiai Kiado, Budapest, 1981.
5. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, CALVO JM: Repetitive low intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. En: J.A. WADA. (Ed.), *Kindling 2*. Raven Press, Nueva York, 1981.
6. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CONDES M, CALVO JM: Synaptic changes induced by optic chiasm low intensity repetitive electrical stimulation (The kindling effect). En: R. Tapia y C.W. Cotman (Eds.), *Regulatory Mechanisms of Synaptic Transmission*. Plenum Press, 1981.
7. FERRIER D: *Functions of the Brain*. Smith y Elder,

- Londres, 1886.
8. FRITSCH G, HITZIG E: Ueber die elektrische erregbarkeit des grosshirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med.* 37:300-332, 1870.
  9. GODDARD GV: Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 214: 1020-1021, 1967.
  10. HERNANDEZ-PEON R: Central mechanisms controlling conduction along central sensory pathways. *Acta Neurol Latinoamer.* 1:256-264, 1955.
  11. HYDEN H, EGYHAZI H: Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48: 1366-1375, 1962.
  12. LASHLEY KS: In search of the engram. *Symp Soc Exp Biol.* Cambridge Univ. Press, Nueva York, 1950.
  13. LLOYD DPC: Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. *J Gen Physiol.* 33: 147-170, 1949.
  14. SOLIS H, JURADO JL, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: La acción de la butiramida sobre el desarrollo del "Kindling" y el "Kindling" amigdalino ya establecido en el gato. En: M. Velasco-Suárez y F. Escobedo-Ríos (Eds.), *Neurobiología. Simposium Internacional Edit.* Progreso, México, 83-94, 1978.
  15. WATANABE E: Experimental study on pathogenesis of epileptic convulsive seizure (en japonés) *Psychiatria y Neurologica Japonica* 40: 1-36, 1936.