

EPILEPSIA EXPERIMENTAL Y PLASTICIDAD NEURONAL: EL EFECTO "KINDLING". REVISION

Maria Eugenia Moneta y Fernando Lolas*

RESUMEN

El efecto "kindling" (efecto de "encendido") consiste en la inducción de un foco epileptógeno por estimulación eléctrica repetida de áreas del sistema nervioso central a bajas intensidades. Tanto conductual como electrofisiológicamente el proceso sigue un curso progresivo y termina por independizarse y propagarse transinápticamente a otras regiones. No involucra destrucción tisular ni es atribuible a efectos tóxicos derivados del implante de electrodos. Tales propiedades han permitido homolagarlo a un fenómeno plástico (aprendizaje de patrón de descarga particular por parte de redes neurales). Como modelo de epileptogénesis reúne diversas ventajas que lo hacen apropiado para estudios fisiopatológicos.

Aunque probablemente el mejor modelo para el estudio de la epilepsia humana sea el hombre mismo, dificultades prácticas y éticas impiden su uso con propósitos experimentales. De otra parte, el término "epilepsia" alude a una gran diversidad de fenómenos con variadas etiologías y formas de evolución clínica, por lo cual pensar en un modelo único de la enfermedad es erróneo. La mejor estrategia, en opinión de Meldrum (14), es definir el problema a nivel clínico y luego diseñar la situación experimental más apropiada. Parte así de reconocer que todos los modelos han-

* Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile, Casilla 6524, Santiago 7, Chile.

ta ahora desarrollados replican aspectos parciales del complejo clínico y que cada uno de ellos debe responder a la pregunta de su adecuación ("goodness of fit").

En su clasificación de los modelos más apropiados para el estudio de la iniciación, la propagación y la terminación de convulsiones epilépticas, Woodbury (30) distingue esencialmente dos variedades: aquellos que se basan en la inducción de actividad epiléptica localizada y aquellos que generan epilepsia generalizada. Desde el punto de vista experimental, epilepsia focal significa que el proceso irritativo está confinado a un agregado neuronal pequeño e identificable, al menos en algún período evolutivo. Como ha señalado Ward (32), el elemento esencial es aquí el "foco" epiléptico, ya que en su ausencia no aparece propagación ni generalización. Ello plantea de suyo algunos problemas que no aparecen en los modelos de crisis generalizadas. Entre éstos, los más usados han sido ciertas cepas de animales genéticamente predispuestas (*Rapia papio* [babuino del Senegal] para la epilepsia fóticamente inducida y algunas especies de laucha para la crisis audiogénica), la utilización de descargas eléctricas de elevada intensidad, el uso de sustancias químicas que estimulan sistemas excitatorios (Metrazol) o bloquean sistemas inhibitorios (picrotoxina, bicuculina), y los estados de privación tanto agudos como crónicos (barbituratos, alcohol, benzodiazepinas). Si se acepta la noción de que los rasgos distintivos de la mayor parte de las epilepsias son la descarga, la recurrencia y el automantenimiento (33), parece evidente que muy pocos modelos de epilepsia "focal" cumplen con ellos. En particular, la recurrencia "espontánea" de crisis (y por ende, la cronicidad del proceso) es difícil de lograr. Los implantes tópicos de metales (cobalto, ácido tungstico), por ejemplo, raramente generan crisis completas sino solamente sacudidas mioclónicas (34). El único implante tópico que genera autorrecurrencia es la crema de alúmina, al menos en el mono, el gato y el conejo, pero carece de poder epileptógeno en la corteza de la rata (35), lo cual llama la atención hacia diferencias interespecíficas cuya prevalencia para la enfermedad humana no siempre es clara. En otros modelos, el curso temporal de la actividad paroxística es difícil de controlar o francamente errático y la toxicidad de algunas sustancias empleadas, unida al alto grado de destrucción tisular que producen, limitan los estudios bioquímicos y neurofisiológicos en forma importante. Si bien ello puede ser obviado en muchos casos o objeto de responder preguntas parciales, la búsqueda de un modelo más integral ha llevado a Wada (36) a sistematizar los criterios que deberían cumplir dicha búsqueda. Entre ellos podemos citar: 1.— un control anatómico preciso sobre el área y el tamaño de la lesión epileptogénica, la cual debería ser generada con la mínima destrucción tisular a fin de evitar los cambios secundarios que modificarían su cuantía. 2.— un control igualmente preciso sobre el desarrollo de las crisis. 3.— la posibilidad de precipi-

tar las crisis en base a manipulaciones experimentales identificables. 4.— el eventual desarrollo de crisis espontáneas recurrentes. 5.— evidencia de persistencia, progresión o remisión del proceso patofisiológico subyacente que imiten lo observado en epilepsias humanas no tratadas.

En este trabajo examinamos algunas propiedades de la estimulación eléctrica a baja intensidad de las estructuras del sistema nervioso central. Tales propiedades han convertido esta estrategia experimental en un modelo apropiado para el estudio de la generación, el desarrollo y la modificación farmacológica de crisis epilépticas focales como asimismo útil para el análisis de los substratos bioquímicos y las formas de propagación de la actividad paroxística. A diferencia de la estimulación eléctrica de gran intensidad, que genera una crisis generalizada aún en la primera aplicación, el paradigma discutido aquí se basa en la repetición de estimulaciones débiles previamente ineficaces en la generación de fenómenos epilépticos.

Efecto "kindling" y plasticidad neural.

Desde hace algunos años se sabe que la estimulación repetida de algunas estructuras subcorticales lleva a cambios persistentes en sus propiedades fisiológicas, los que pueden manifestarse por convulsiones. Delgado y Sevillaño (4) observaron este efecto tras estimulación repetida del hipocampo en el gato. En los estudios de autestimulación de Wurtz y Olds (40), más de la mitad de las ratas que recibieron estimulación amigdalina desarrollaron crisis convulsivas. Bogacz y cols. (7) mostraron una disminución progresiva de los umbrales convulsivantes al estimular reiteradamente el hipotálamo anterolateral y la región septal. Otros estudios citados por Gaito (6) muestran semejantes conclusiones.

Es importante señalar que en la mayor parte de estos trabajos la epileptogénesis no había sido deliberadamente buscada. Se trataba más bien de un efecto lateral, cuya explícita investigación en relación al desarrollo de fenómenos convulsivos fue inicialmente desarrollada por Goddard (7, 8, 9). Al estimular diariamente la amígdala en la rata se observó una progresión de cambios conductuales, que esencialmente podía sistematizarse en tres estadios: conducta normal (estadio 1), automatismo tales como masticación, torsión del cuello, salivación (estadio 2), y convulsiones clónicas generalizadas (estadio 3). De estos tres estadios, el último es el más estereotipado en sus manifestaciones, incluyendo el apoyo del animal sobre sus patas posteriores. Este proceso secuencial fue denominado "efecto kindling" (efecto de "encendido") por Goddard y sus colaboradores, y prontamente replicado por numerosos autores.

Paralelamente a las manifestaciones conductuales, se observan fenómenos electrofisiológicos, consistentes en postdescargas, visibles primero en el

sitio estimulado y luego registrables en zonas alejadas de él, pero conectados sinópticamente, que pueden desarrollarse hasta descargas generalizadas. Entre los cambios electrográficos que ocurren están el aumento en la duración de las postdescargas, un cambio en la forma de onda de las espigas que las constituyen y un incremento en la amplitud de tales espigas (20, 21). Es interesante reiterar que tales cambios ocurren sin modificar los parámetros de estimulación, los cuales, si bien variables según la especie animal, pueden ser efectivos dentro de amplios márgenes de duración (entre uno y varios segundos), intensidad (entre 50 y 100 μ A) y frecuencia (sobre 25 Hz). No es esencial que las estimulaciones iniciales generen postdescargas; ésta termina por aparecer debido probablemente a una reducción progresiva del umbral (8). Parece existir una relación inversa entre el intervalo interestímulo y el número de estimulaciones necesarias para obtener un desarrollo completo de crisis convulsivas. Es así que en mamíferos la estimulación demasiado frecuente o continua retarda el proceso en lugar de acelerarlo y que el intervalo óptimo parece ser próximo a las veinticuatro horas. Bajo tales condiciones, el "kindling" amigdaliano en el gato y la rata se obtiene en aproximadamente quince estimulaciones (2, 10). El intervalo interestímulo óptimo ha llevado a algunos autores a especular que algún proceso intermediario, que requiere tiempo para ser completado, es indispensable para el establecimiento del fenómeno. El intervalo entre estimulaciones parece estar además relacionado con la complejidad del sistema neural activado por el electrodo; en sistemas relativamente simples, como por ejemplo la corteza hipocámpica de la rana, Morrell y Tsuru (18) obtuvieron "kindling" estimulando con periodicidad de una hora.

Entre las estimulaciones no se observa anormalidades conductuales, excepto usando pruebas exigentes (respuesta condicionada emocional) (12). La aparición de espigas espontáneas en el sitio estimulado se observa frecuentemente, si bien su persistencia parece ser distinta según la especie animal (8).

El examen histológico de las zonas estimuladas siguiendo el procedimiento usual, no ha revelado alteraciones importantes que puedan atribuirse a daño tisular, gliosis u otros procesos atribuibles a la implantación del electrodo o al depósito de residuos metálicos tóxicos. El hecho de que diversos tipos de electrodos hayan sido empleados y la observación de que el "kindling" puede ser también obtenido por inyecciones de sustancias químicas estimulantes (22), lleva necesariamente a concluir que el efecto es una consecuencia de la reiterada activación neuronal y que sus propiedades dependen del "sistema" neuronal estimulado y no de influencias exógenas. Este último aspecto, en conjunción con la relativa permanencia del cambio funcional (es posible obtener postdescargas has-

ta varios meses después, aún sin que medie estimulación, una vez establecido el "kindling"), ha llevado a pensar que este efecto podría convertirse en un buen ejemplo de plasticidad funcional del tejido nervioso; esto es, la propiedad de las redes neuronales de modificar sus patrones de respuesta y su conectividad sináptica. En tal sentido, el efecto "kindling" podría representar un análogo del aprendizaje lo suficientemente robusto como para servir de base en el estudio de los procesos responsables de éste. Enfocado desde esta perspectiva, el fenómeno reviste una amplia generalidad, siendo incidental el desarrollo de convulsiones, las que sólo reflejarían la adquisición, por parte del sistema, de una forma particular de descarga (a, 10, 20). "Desde el punto de vista de una neurona post-sináptica, escriben Goddard y Douglas (a), no debería importar si la llegada de una sustancia transmisora es consecutiva a un cambio en el ambiente, estimulación eléctrica de una neurona aferente, o una crisis en otra parte del cerebro". En base a sus estudios previos de las lesiones epileptogénicas secundarias, Morrell (10, 14) ha enfatizado la similitud entre ellas y el proceso del "kindling". Dado que éste involucra el establecimiento de un área de descarga relativamente autónoma, se lo ha comparado al así llamado "mirror focus", que es el resultado de una propagación interhemisférica de descargas en un área determinada. Este foco secundario, "en espejo", puede eventualmente independizarse de las influencias primarias y volverse autónomo a su vez. La similitud entre ambos fenómenos ha conducido a la noción de que representan ejemplos de plasticidad nerviosa, en el sentido de que involucran la adquisición y retención de un patrón nuevo de descarga. A su vez, semejantes principios pueden invocarse para explicar la propagación del propio fenómeno "kindling" desde su sitio de origen. Esta se verifica siempre primero hacia zonas ligadas sinápticamente con el foco primario de estimulación, previamente indemnes desde el punto de vista funcional, en las cuales es posible mostrar un aumento progresivo de la amplitud de las espigas propagadas transinápticamente desde el área primaria y un incremento en el potencial evocado en ellas desde ésta (27). El hecho de no involucrar un cambio degenerativo del sistema nervioso y la posibilidad de una relativa especificidad con respecto a las formas de activación necesarias para producirlo, son fuertes indicaciones de que el fenómeno "kindling" puede ser ventajosamente homologado a un cambio plástico (aprendizaje). Además involucra una relativa persistencia en la conducta de las redes neuronales y del animal como un todo, que puede ser fácilmente evocado por la situación inicial y presenta características comunes con otras formas de aprendizaje, tales como la facilitación de otras regiones o estructuras, la transferencia tanto positiva como negativa y la interferencia con otros tipos de conductas concomitantes y competitivas.

Tanto los estudios de estimulación eléctrica (la forma más ampliamente estudiada de "kindling") como los basados en estimulación química han

mostrado diferencias regionales en la respuesta. En la rata, el "kindling" es posible al estimular el neocórtex anterior, el bulbo olfatorio, el área olfatoria, el área preóptica, la corteza piriforme, la amígdala, la corteza entorrinal, el hipocampo, el área septal, el núcleo caudado, *globus pallidus* y algunas regiones del tálamo. Dentro del sistema límbico la zona más sensible es la amígdala. Es más difícil de establecer el efecto en la mayor parte del tálamo, formación reticular mesencefálica, núcleo rojo, *substantia nigra* o cerebelo (8, 20, 25, 26). Estas diferencias regionales cobran mayor interés si se piensa en la posibilidad de explorar sistemas de neurotransmisores en relación a la facilidad de establecer nuevas propiedades plásticas. Merece destacarse también que la mayor parte de los puntos "positivos" para el "kindling" se encuentran en el sistema límbico y otras regiones tradicionalmente consideradas importantes en el estudio de la motivación, el esfuerzo y el aprendizaje. Se ha destacado el hecho de que la estimulación inicial de la amígdala no genera una convulsión a nivel conductual y que la aparición de ésta no depende de una simple permeabilidad nerviosa límbico-motora sino de una total reorganización de conexiones límbico-límbicas, las que sólo después de haber sido reforzadas repetidamente provocarán el efecto motor (10). Ello implica más que un simple descenso de umbral en las zonas estimuladas y sugiere una amplia influencia modificadora de la función nerviosa.

La recurrencia espontánea de la crisis inducidas por el "kindling" parece ser un hecho establecido más allá de toda duda razonable. Pinel y Rovner han demostrado que ellas ocurren no sólo en los animales estimulados en la amígdala sino también en otras regiones, con excepción del núcleo caudado (21, 22).

Influencias farmacológicas y fisiológicas.

Se desprende de la descripción anterior que el modelo "kindling" es posible de ser obtenido en diversas especies animales y permite el establecimiento progresivo de un área de descarga en el sistema nervioso sin que medien obvios efectos destructivos o tóxicos. Cumple con varias condiciones favorables, entre otras, la de permitir el establecimiento gradual de un foco epiléptico y posibilitar su estudio en el tiempo. Del mismo modo, permite investigar los caracteres de la propagación del fenómeno epiléptico a otras estructuras. Ya hemos hecho notar la tendencia a la persistencia del foco y a la cronicidad del proceso.

Estas propiedades del modelo lo hacen particularmente apropiado para responder algunas preguntas experimentales de amplia generalidad. Hacemos alusión antes al hecho de que la necesidad de aplicar estimulaciones espaciadas y no masivas para obtener un óptimo efecto sugería la existencia

de un proceso intermediario entre la adquisición y la consolidación de la nueva descarga. De este modo, la hipótesis del "bombardeo neuronal continuo" (16), originalmente propuesta para dar cuenta de fenómenos como el "mirror focus" debería ser reformulada en términos de bombardeo neuronal intermitente. Tanto las observaciones originales sobre el "mirror focus" como la evidencia acumulada sobre la propagación del "kindling" han probado que ella se efectúa por medio de vías nerviosas específicas (no por difusión) y siguiendo conexiones sinápticas. Estos dos caracteres del efecto, unidos a la relativa lentitud del proceso de diseminación, han llevado a algunos autores a proponer la noción de que algún compuesto químico debe ser sintetizado en el período interestímulo y ser luego transportado al foco secundario. Ello explicaría, entre otras cosas, que basten sólo breves períodos de estimulación intermitente para generar el efecto. Si alguna macromolécula se sintetizara en el período interestímulo (requiriendo tiempo), una estrategia metódica para demostrar su existencia y caracteres sería administrar bloqueadores. Tal ha sido la línea de pensamiento seguida por Morrell y sus colaboradores, quienes en una primera etapa obtuvieron resultados en el sentido predicho: animales pretratados con cicloheximida (bloqueador de la síntesis proteica) no desarrollaron "kindling" al compararlos con controles. La preparación experimental fue la rana (*Rana catesbeiana*) paralizada por destrucción de la médula espinal (17). Ogata confirmó en el conejo el efecto bloqueador pero lo interpretó atribuyendo a la droga una acción anticonvulsivante (18). Ello llevó a abordar el problema desde otro punto de vista y en lugar de tratar previamente los animales con cicloheximida se administró ésta a sujetos (ranas) con "kindling" ya establecido. La suposición era que la cicloheximida no debería modificar un "kindling" ya establecido, por ser su efecto bloqueador manifiesto sólo durante la "adquisición" del nuevo patrón de descarga. Sólo bajo esas condiciones es sostenible la hipótesis de la síntesis macromolecular y se puede homologar el establecimiento del "kindling" a la adquisición de una huella mnémica a largo plazo. Kessler, Moneta y Morrell (19), estudiando la duración de las postdescargas inducidas por estimulación de corteza hipocámpica en la rana y la frecuencia de espigas espontáneas, administraron cicloheximida (50 mg/kg IP) en la sexta estimulación, cuando el efecto estaba establecido. La dosis de cicloheximida administrada se había demostrado previamente eficaz para lograr una adecuada inhibición de la síntesis proteica. En las condiciones experimentales descritas, sin embargo, la evolución de la duración de las postdescargas no fue afectada por la droga, en marcado contraste con los efectos producidos por el fenobarbital administrado en la misma etapa evolutiva, el cual produjo una clara disminución en todos los indicadores medidos. Esto último podía atribuirse a la acción depresora de la droga sobre el foco eléctricamente inducido, que no presentó la cicloheximida. Este experimento, aunque no demuestra positivamente que el mecanismo propuesto sea operante, señala desde luego una

diferencia en el modo de acción de ambas drogas y descarta el papel anticonvulsivante de la cicloheximida.

Como es fácil imaginar, el ensayo de compuestos con propiedades anticonvulsivantes podría ser una de las más importantes aplicaciones del modelo "kindling". La literatura en este sentido es abundante y está sujeta todavía a conclusiones contradictorias, derivadas en parte de las diferencias que existen entre especies y de las particularidades que puede asumir el proceso según el área del sistema nervioso desde donde se lo evoque. En comparación con otros métodos, sin embargo, el modelo discutido aquí tiene las ventajas de su confiabilidad y de su flexibilidad. Es posible estudiar en él los efectos en el desarrollo de focos y los efectos en focos ya desarrollados. No menor es el interés que reviste estudiar los mecanismos a través de los cuales diversos compuestos ejercen su acción anticonvulsivante. En este sentido, es útil distinguir entre drogas que actúan directamente sobre el foco primario, deprimiéndolo, y drogas que no actúan sobre el foco sino sobre tejido sano, limitando o impidiendo la propagación del proceso. Numerosos datos apoyan la noción de que la fenitoína por ejemplo, actúa preferentemente en base al segundo mecanismo, esto es, limitando la propagación y no suprimiendo el foco primario (17, 26, 28), a diferencia del fenobarbital, que deprime el foco primario. Otros datos indican que la fenitoína, contrastada con el fenobarbital y la carbamazepina, tiene una menor potencia profiláctica en el desarrollo del efecto "kindling" (22, 24). Problemas asociados con una adecuada medición de niveles plasmáticos han sido señalados por Wada (24) como una explicación de diferencias que sólo aparentemente pueden atribuirse a diferencias de especie. La extensa revisión de Wada (24) examina numerosas drogas, entre ellas el ácido dipropilacético, el clorazepato dipotásico, el diazepam y la carbamazepina desde el punto de vista de la dicotomía profilaxis-propiedad anticonvulsiva. Ella puede ser ventajosamente comparada a la distinción entre efectos supresores del foco y efectos limitadores de la propagación mencionada antes. La necesidad de una adecuada normalización de las técnicas de "kindling" deba mencionarse entre los prerequisites para un uso más extenso de esta metodología.

No solamente sustancias anticonvulsivantes han sido estudiadas mediante la preparación "kindling". Algunos autores han dirigido su atención al análisis funcional del sistema nervioso sirviéndose de drogas con típica acción regional. Compuestos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina) son eficaces en deprimir la postdescarga amigdalina inducida por estimulación eléctrica (30), lo cual ha sido confirmado por datos de otros autores (1, 24). Existe alguna evidencia de selectividad regional, en el sentido de que serían más eficaces en el bloqueo de las postdescargas amigdalinas que de las neocorticales (1).

Desde el punto de vista fisiológico, son interesantes los estudios que señalan que el aumento de catecolaminas centrales retarda el efecto, al igual que el uso de agonistas monoaminérgicos; correlativamente, la destrucción de neuronas catecolaminérgicas centrales, por ejemplo mediante inyecciones de 6-hidroxidopamina, facilita la velocidad de adquisición del "kindling" amigdalino (3, 31). Algunos de estos hallazgos no han sido replicados en otros laboratorios, pero tienden a sugerir que algunos efectos inhibitorios podrían ser mediados por neurotransmisores monoaminérgicos, al menos en algunas estructuras. Reducción de receptores beta adrenérgicos consecutiva al "kindling" amigdalino ha sido demostrado en la rata (12). El neurotransmisor, supuestamente inhibitorio taurina, no ejerce efecto sobre las convulsiones amigdalinas establecidas en ratas, gatos y monos, pese a su efecto supresor en el modelo por cobalto (32, 33).

El conjunto de los datos presentados permite extraer algunas conclusiones. En el modelo "kindling" confluyen varios requisitos que lo hacen experimentalmente apropiado para estudiar el proceso de formación, desarrollo y propagación de un foco epileptógeno que no involucra destrucción aparente de tejido y que se basa en la adquisición de una propiedad paroxística por parte de un agregado neuronal sometido a estimulación subumbral intermitente. En tal sentido puede representar un valioso sistema análogo de aprendizaje que ofrece la posibilidad de estudiar las bases bioquímicas de la huella mnémica. Por otra parte, ofrece interesantes perspectivas como una herramienta en el análisis de la fisiología sináptica asociada a diversas regiones cerebrales y a las conductas dependientes de ellas, al mismo tiempo que facilita el estudio de las propiedades anticonvulsivantes de numerosos compuestos. Algunas implicaciones clínicas, en relación a la epilepsia humana y a la psicosis, han sido desarrolladas por diversos autores (23, 30).

ABSTRACT

Experimental epilepsy and neuronal plasticity: the "kindling" effect. Review. Monetta M.E., Lolos F. (Departamento de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile, Casilla 6524, Santiago 7, Chile). *Invest Clín* 20 (4): 237-249, 1979. — The "kindling" effect consist in the induction of an epileptogenic focus by low-intensity repeated electrical stimulation of central nervous system areas. Both behaviorally and electrophysiologically it follows a progressive time course and ends up becoming independent and propagating itself transsynaptically to other regions. It does not involve tissue damage and it is not attributable to toxic effects derived from electrode implantation. These pro-

perties have permitted its comparison with plastic phenomena (learning of particular discharge patterns by neural networks). As a model for epileptogenesis the effect possesses several advantages that make it appropriate for physiopathological and pharmacological studies.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BABINGTON RG, WEDEKING PW: The pharmacology of seizures induced by sensitization with low intensity stimulation. *Pharmacol Biochem Behavior* 1: 461-467, 1973.
- 2- BOGACZ J, St LAURENT J, OLDS J: Dissociation of self-stimulation and epileptiform activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 19: 75-87, 1965.
- 3- CORCORAN ME, FIBIGER HC, McCAUGHRAN JA, WADA JA: Potentiation of amygdaloid kindling and metrazol-induced seizures by 6-hydroxydopamine in rats. *Exper Neurol* 45: 118-135, 1974.
- 4- DELGADO JMR, SEVILLANO M: Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 13: 722-733, 1961.
- 5- EMSON PC: Metal implants as models of epilepsy, in *Biochemistry and Neurology*, Bradford HF, Marsden CD, ed, Academic Press, London-New York, 1975, p. 163.
- 6- GAITO J: The kindling effect. *Physiol Psychol* 2: 45-40, 1974.
- 7- GODDARD GV: Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 214: 1020-1021, 1967.
- 8- GODDARD GV, DOUGLAS RM: Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory?, in *Kindling*, Wada JA, ed, Raven Press, New York, 1976, p. 1.
- 9- GODDARD GV, McINTYRE DC, LEECH CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exper Neurol* 25: 295-330, 1969.
- 10- KAMEI C, MASUDA Y, OKA M, SHIMIZU M: Effects of antidepressant drugs on amygdaloid after-discharge in rats. *Japan J Pharmacol* 25: 359-365, 1975.
- 11- KESSLER E, MONETA ME, MORRELL F: Cycloheximide suppression of kindling is not an anticonvulsant effect. Eastern Association of Electroencephalographers, Annual Meeting, New York, 1977.

- 12- McNAMARA JO: Selective alterations of regional beta-adrenergic binding in the kindling model of epilepsy. *Exper Neurol* 61: 582-591, 1978.
- 13- McINTYRE DC, MOLINO A: Amygdala lesions and CER learning: long term effects of kindling. *Physiol Behav* 8: 1055-1058, 1972.
- 14- MELDRUM BS: Experimental epilepsy: its relation to clinical problems, in *Biochemistry and Neurology*, Bradford HF, Mardsen CD, ed., Academic Press, London-New York, 1975, p. 143.
- 15- MORRELL F: Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia* 1: 538-550, 1960.
- 16- MORRELL F: Physiology and histochemistry of the mirror focus, in *Basic Mechanism of the Epilepsies*, Jasper HH, Ward AA, Pope R, ed., Little Brown and Co., New York, 1969, p. 357.
- 17- MORRELL F, BRADLEY W, PTASHNE M: Effect of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesions. *Neurology* 9: 492-498, 1959.
- 18- MORRELL F, TSURU N: Kindling in the frog: development of spontaneous epileptiform activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 40: 1-11, 1976.
- 19- MORRELL F, TSURU N, HOEPPNER TJ, MORGAN D, HARRISON WH: Secondary epileptogenesis in frog forebrain: effect of inhibition of protein synthesis. *Can J Neurol Sci* 2: 407-416, 1975.
- 20- OGATA N: Effects of cycloheximide on experimental epilepsy induced by daily amigdaloid stimulation in rabbits. *Epilepsia* 18: 101-108, 1977.
- 21- PINEL JP, ROVNER LI: Experimental epileptogenesis: kindling induced epilepsy in rats. *Exper Neurol* 58: 190-202, 1978.
- 22- PINEL JP, ROVNER LI: Electrode placement and kindling-induced experimental epilepsy. *Exper Neurol* 58: 335-346, 1978.
- 23- PINEL JP, VAN OOT PH: Generality of the kindling phenomenon: some clinical implications. In *Kindling*, Wada JA, ed, Raven Press, New York, 1976, p. 155.
- 24- PLAS R, NAQUET R: Contribution a l'etude neurophysiologique de l'imipramine. *Compt Rendus Seances Soc Biol* 4: 840-844, 1961.

- 25- RACINE R: Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 32: 281-294, 1972.
- 26- RACINE R: Modification of seizure activity by electrical stimulation: cortical areas. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 38: 1-2, 1975.
- 27- RACINE R, GARTNER JG, BURNHAM WM: Epileptiform activity and neural plasticity in limbic structures. *Brain Res* 47: 262-268, 1972.
- 28- RACINE R, OKUJAWA V, CHIPASHVILI S: Modification of seizure activity by electrical stimulation. III. Mechanisms. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 32: 295-299, 1972.
- 29- RACINE R, TUFF L, ZIDE J: Kindling, unit discharge patterns and neural plasticity, in Kindling, Wada JA, ed, Raven Press, New York, 1976, p. 19.
- 30- STEVENS JR, LIVERMORE A: Kindling of the mesolimbic dopamine system: animal model of psychosis. *Neurology* 28: 36-46, 1978.
- 31- TANAKA A: Progressive changes of behavioral and electroencephalographic responses to daily amygdaloid stimulation in rabbits. *Fukuoka Med J* 63: 152-164, 1972.
- 32- VAN GELDER NM: Antagonism by taurine of cobalt-induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res* 47: 157-165, 1972.
- 33- VOSU H, WISE RA: Cholinergic seizure kindling in the rat: comparison of caudate, amygdala and hippocampus. *Behav Biol* 13: 491-495, 1975.
- 34- WADA JA: Pharmacological prophylaxis in the kindling model of epilepsy. *Arch Neurol* 34: 389-295, 1977.
- 35- WADA JA, OSAWA T, WAKE A: Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats and photosensitive baboons. *Epilepsia* 16: 229-234, 1975.
- 36- WADA JA, SATO M, WAKE A, CREEN JR, TROUPIN AS: Prophylactic effects of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine examined in kindling cat preparations. *Arch Neurol* 33: 426-434, 1976.
- 37- WARD AA: Mechanism of neuronal hyperexcitability, in Recent Contributions to Neurophysiology, Cordeau JP, Gloor P, ed, *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 31, 1972, p. 15.

- 38- WOODBURY DM: Mechanism of action of anticonvulsants, in Basic Mechanism of the Epilepsies, Jasper HH, Ward AA, Pope R. ed, Little, Brown and Co, New York, 1969, p. 647.
 - 39- WOODBURY DM, KEMP JW: Basic mechanism of seizures: neurophysiological and biochemical etiology, in Psychopathology and Brain Dysfunction, Shagass C, Gershon S, Friedhoff AJ. Ed, Raven Press, New York, 1977, p. 149.
 - 40- WURTZ RH, OLDS J: Amygdaloid stimulation and operant reinforcement in the rat. J Comp Physiol Psychol 56: 941-949, 1963.
-

