

24. 57



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Psicología

"Efectos de la Estimulación Eléctrica Iterativa de Baja Intensidad (Kindling) del Núcleo Rafe Dorsal sobre la Organización del Sueño 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 :

José Luis Jurado Rosado

México, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

RESUMEN

INTRODUCCION	1
Hipótesis	7
NEUROFISIOLOGIA Y NEUROQUIMICA DEL SUEÑO.....	8
MODELO " KINDLING "	25
Procedimiento "kindling"	26
Topografía del Efecto "kindling"	27
Cambios conductuales y Electrofisiológicos	28
Posibles Explicaciones	29
MATERIAL Y METODOS	32
Metodología	32
Registros Poligráficos	33
Estimulación Eléctrica	34
Administración de Fármacos	34
"Kindling" cada Hora	36
Análisis del Patrón de Sueño	36
Análisis de los Efectos del "kindling"	38
Análisis Histológicos	39

RESULTADOS	40
Cambios Conductuales	40
Modificaciones Electrofisiológicas	40
Registros de 24 Horas	52
Administración de las Drogas	56
Reserpina	56
Harmalina	60
Naloxona	63
"Kindling" cada Hora.....	66
DISCUSION	73
CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS	81

ANEXO

ABREVIATURAS

A	atonía muscular
AD	adrenalina
AM	amígdala
AMPT	alfa-metil-para-tirosina
CCG	crisis convulsiva generalizada
CGL	cuerpo geniculado lateral
CM	corteza motora
CV	corteza visual
DHT	di-hidroxi-triptamina
DOPA	dopamina
EEG	electroencefalograma
EMG	electromiograma
EOG	electrooculograma
IMAO	inhibidor de la mono-amino-oxidasa
IP	intra-peritoneal
K	kindling
LR	músculo lateral recto del ojo
MOR	movimientos oculares rápidos
MPT	metil-para-tirosina
NA	noradrenalina
NMOR	sueño sin MOR
NRD	núcleo rafe dorsal
PA	período de acicalamiento

PCPA	para-cloro-fenil-alanina
PD	post-descarga
PGO	ponto-genículo-occipital
SNC	sistema nervioso central
SOL	sueño de ondas lentas
SPOL	sueño fásico en ondas lentas
T	tono muscular
V	vigilia
5-HT	5-hidroxi-triptamina (serotonina)
5-HTP	5-hidroxi-triptofano

RESUMEN

En la presente tesis se hace una breve revisión histórica de los estudios del sueño, se hace énfasis en los trabajos neurofisiológicos y neuroquímicos dirigidos a dilucidar el papel de regiones particulares del cerebro involucradas en la génesis y mantenimiento del sueño.

Por otra parte se describe el modelo "kindling", y la utilidad de este modelo para la comprensión de los procesos neurofisiológicos de la epilepsia. Asimismo, se destacan las propiedades del modelo "kindling", respecto a los modelos químicos y de estimulación eléctrica supramáxima de la epilepsia.

Basándose en estos datos, se formula la hipótesis de que la estimulación tipo "kindling" aplicada al núcleo rafe dorsal (NRD), puede inducir cambios fisiológicos que se reflejen en el sueño.

En el trabajo experimental, se analizan las modificaciones electrográficas del NRD provocadas por el "kindling". Así como, los cambios en las diversas variables del sueño, tanto en registros poligráficos de 8 hrs, como en los de 24 hrs de duración.

En una etapa posterior, con el propósito de analizar la naturaleza neuroquímica del efecto "kindling" del NRD se administraron diferentes dosis de reserpina, naloxona y harmalina.

Los resultados muestran modificaciones electrográficas (no convulsivas) del NRD, así como cambios en el sueño, durante el proceso del "kindling" y por la administración de las sustancias químicas.

Se discuten las diferencias del "kindling" del NRD con el "kindling" de otras regiones cerebrales, así como las diferencias con otros modelos experimentales de epilepsia. Se hace énfasis en el carácter particular de la post-descarga del NRD, y el efecto facilitador sobre el sueño. Se describe como un modelo experimental de narcolepsia, la administración de reserpina en animales estimulados con la técnica del "kindling" en el NRD. Finalmente, se propone el uso combinado del "kindling" y la administración de sustancias neuroactivas para el estudio de la organización del sueño.

INTRODUCCION

Una de las funciones importantes del hombre y los animales superiores, es sin duda el sueño, cuya integración tiene lugar en el Sistema Nervioso Central (SNC). A esta función se le dedica una gran parte de la existencia, que algunos calculan, para el hombre, en una tercera parte de su vida. Es decir, si tuviéramos enfrente a un individuo de 60 años, pensaríamos que alrededor de 20 los ha pasado durmiendo.

Ahora bien, haciendo un análisis detallado del trabajo de Roffwarg (1966), considerando el carácter ontogénico, y no únicamente el momento de la maduración, nos sorprendería saber que en realidad son dos quintas partes las que se duermen. Entonces, como resultado, el mismo individuo habrá pasado 24 años de su vida durmiendo.

Obviamente, el sueño se alterna con la vigilia , formando lo que conocemos como un ritmo o ciclo biológico.

El ritmo o ciclo sueño-vigilia se puede identificar fácilmente, porque a él se asocian tanto períodos de quietud, como de actividad motora, y en gran parte posturas corporales y otros fenómenos vegetativos. Sin embargo, el estudio del sueño se dificulta al mismo tiempo que se va descendiendo en la escala animal, aunque se siguen apreciando características particulares en los estados de sueño y de vigilia.

Los estudios electrofisiológicos del ciclo sueño-vigilia, han permitido diferenciar claramente los estados de actividad y reposo, incluso, han permitido hacer una diferenciación más fina del propio estado del sueño. Estas diferencias se han basado en los ritmos electroencefalográficos, principalmente en los ritmos de las bandas alfa, beta, delta, theta y en algunos ritmos de origen central como la actividad vértex, kapa y sigma. Asimismo, con el análisis simultáneo de la actividad muscular y del registro de los movimientos oculares, se han diferenciado en el hombre y en varias especies animales, dos estados principales del sueño, denominándose sueño lento o sueño de ondas lentas (SOL) y sueño rápido (por las frecuencias rápidas EEG) o sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR). Al sueño MOR se le conoce también como sueño paradójico, sueño rombencefálico, estado D o sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement).

En un análisis evolutivo del sueño, Klein y col. (1964) y Hermann y col. (1964) encontraron que el SOL está presente en los reptiles, en las aves y en los mamíferos, y que el sueño MOR o sueño paradójico, es poco el observado en la tortuga. En las aves, ocupa únicamente alrededor del 0.2% del sueño, y en los mamíferos ocupa del 6 al 30% del tiempo total del sueño.

Durante el desarrollo ontogénico, el sueño sufre cambios, notándose claras diferencias entre el niño y el

adulto. Estas diferencias han sido referidas principalmente al análisis del tiempo total del sueño, así como a la distribución porcentual del sueño MOR y del SOL.

De esta manera se ha observado, que en 24 horas, los niños entre 3 y 5 meses de edad, duermen 16 horas, y el 50% del sueño está constituido por las fases del sueño MOR. Por otra parte, los adultos entre 19 y 30 años de edad, tienen un tiempo de sueño menor, alrededor de 8 horas, y solamente el 22% del tiempo total del sueño va a estar ocupado por el sueño MOR (Roffwarg, 1966).

Estos datos concuerdan con los estudios en gatos recién nacidos, en los que se ha demostrado que el sueño MOR aparece inmediatamente después de la vigilia, constituyendo el 90% de la duración total del sueño en los primeros días de la vida. Durante la maduración, el porcentaje del sueño MOR disminuye al 30% y el sueño lento aumenta al 70% del total del sueño, haciéndose más evidente la presencia necesaria del SOL para que aparezca la fase MOR (Para una descripción más detallada ver: Jouvét y col., 1961; Valatx y col., 1964).

Matsumoto y Jouvét (1964) demostraron que en animales pretratados con reserpina, una droga depletora de monoaminas, que provoca insomnio prolongado (48-72 hrs), el 5-hidroxitriptofano (5 HTP) o la di-hidroxi-fenil-alanina (DOPA) restauraban el SOL y el sueño MOR respectivamente. Más tarde Jouvét (1969) observó que la inhibición de la

biosíntesis de 5-hidroxitriptamina (5 HT) o serotonina por p-clorofenilalanina (PCPA) era seguida de un total insomnio, que podía ser revertido a sueño fisiológico por una inyección secundaria de 5-HTP, el precursor directo de la 5-HT.

Dahlström y Fuxe (1964) describieron regiones cerebrales con alto contenido de monoaminas, usando la técnica de histofluorescencia, lo que le permitió a Jouvét (1969) atacar directamente las neuronas serotoninérgicas por lesiones del sistema del rafe. Estas lesiones producían un decremento de la 5-HT cerebral, suprimiendo el SOL y el sueño MOR. Estos trabajos le permitieron a Jouvét postular la teoría monoaminérgica del sueño en 1969, que más tarde describió en una publicación más amplia (Jouvét, 1972).

Con el propósito de diseccionar las regiones cerebrales involucradas en la génesis del sueño, en muchos estudios, se han utilizado secciones extensas del tallo cerebral y electrocoagulaciones también extensas de los núcleos del rafe. Probablemente estas técnicas no han llegado a resultados consistentes, ya que las secciones del tallo cerebral involucran a otras estructuras y fascículos aparte de los núcleos del rafe. Las lesiones por electrocoagulación, también pueden provocar alteraciones de estructuras vecinas, debido a degeneraciones anterógradas y retrógradas de sus vías aferentes y eferentes. Además, estas técnicas no permiten estudiar a los animales por un tiempo prolongado. Asimismo, los experimentos de estimula-

ción eléctrica supraumbral por largo tiempo, de los núcleos del rafe, también han aportado resultados contradictorios.

Por otra parte, a finales de la década de los 60s, se describió un modelo experimental de estimulación eléctrica iterativa, de baja intensidad, que es aplicable en animales en preparación crónica por largos períodos, pudiendo ser de semanas a meses (Goddard, 1967; Goddard y col., 1969).

Este modelo recibió el nombre de kindling y consiste en la estimulación eléctrica repetida, cada 24 hrs, de baja intensidad y de corta duración.

Con este tipo de estimulación, ha sido posible inducir cambios progresivos y permanentes tanto conductuales, como de la actividad bioeléctrica de las regiones nerviosas estimuladas (Goddard y col., 1969) sin provocar cambios tisulares (Crandall, 1979). Utilizando esta técnica de estimulación en zonas del sistema límbico, por ejemplo, hipocampo y la amígdala, se provocan postdescargas de duración y frecuencia crecientes, que culminan en crisis convulsivas generalizadas entre los 15-17 días de estimulación, denominándose a estos cambios como el "efecto kindling". Sin embargo, Goddard y col. (1969) señalaron que la estimulación durante 200 días continuos de regiones tales como, el sistema extrapiramidal, núcleo rojo, sustancia nigra, cerebelo, formación reticular, sustancia gris periacueductal y el tectum, no culminan con la aparición de crisis convulsivas generalizadas, considerando a

estas estructuras como "puntos negativos" para el desarrollo del "kindling".

Es conveniente mencionar que varias de las zonas del cerebro denominadas " puntos negativos ", son áreas que han sido descritas como inhibitorias de la actividad convulsiva (Lairy-Bounes y col., 1952; Fernández-Guardiola y col., 1956, 1961; Johnson y col., 1976; Dow y col., 1962). Más aún, Stevens y Livermore (1978) describieron un modelo de psicosis, al estudiar el efecto "kindling" del núcleo acumbens.

Por otra parte, algunos trabajos experimentales demuestran que la destrucción de las neuronas del complejo nuclear del rafe afectan la instalación y mantenimiento del sueño atribuyendo funciones específicas para cada núcleo de los que componen el complejo nuclear del rafe (Jouvét, 1967; Renault, 1967). El rafe dorsalis y el rafe centralis tendrían un papel más importante en la instalación y mantenimiento del sueño de ondas lentas, mientras que los núcleos rafe pontis y rafe magnus, serían los responsables de la instalación del sueño MOR (Jouvét, 1972.).

En un trabajo reciente de Cespuglio y col. (1979) con la técnica de enfriamiento reversible, encontraron que la desactivación por poco tiempo del núcleo rafe dorsalis induce la aparición del SOL y del sueño MOR, en cambio la desactivación de los demás núcleos del rafe, abole el SOL y el sueño MOR.

Hipotesis

Se postula que la estimulación tipo "kindling" en el núcleo rafe dorsal puede inducir cambios fisiológicos que se reflejen en el sueño.

En la primera parte del trabajo experimental se exploraron los efectos del kindling del núcleo rafe dorsal sobre el patrón del sueño y sobre los fenómenos fásicos del sueño, tanto los del sueño MOR, como los del sueño de ondas lentas.

Asimismo, se postula que la naturaleza neuroquímica del efecto "kindling" del NRD puede inducir cambios fisiológicos que se reflejen en el sueño.

En la segunda parte, con el objeto de estudiar el carácter neuroquímico de la post-descarga del núcleo rafe dorsal se administraron sustancias como la reserpina y la harmalina que tiene efecto sobre las aminas biogénicas como la dopamina, noradrenalina y serotonina. Por último, con el fin de estudiar el posible carácter encefalinérgico o endorfinérgico de los eventos fásicos del sueño, administramos naloxona.

NEUROFISIOLOGIA Y NEUROQUIMICA DEL SUEÑO

Los primeros estudios del sueño fueron hechos a partir de las observaciones conductuales de cambios motores y posturales, así como mediante la introspección de los fenómenos oníricos tanto en pacientes como en sujetos sanos (Maury, 1848; Piéron, 1913; Freud, 1924).

Numerosas descripciones clínicas se anticiparon al reporte formal de la fase del sueño que se acompaña de movimientos oculares rápidos (MOR). Griesinger en 1868, sugirió que las ensoñaciones se encontraban asociados a movimientos oculares. Freud (1895) mencionó que la mayoría de los músculos del cuerpo se encontraban muy relajados durante las ensoñaciones. MacWilliam (1923) distinguió entre el "sueño inquieto", al que asoció el aumento de la presión sanguínea y pulso cardíaco, así como cambios en la frecuencia respiratoria; y el "sueño quieto", probablemente refiriéndose al sueño MOR y al sueño de ondas lentas respectivamente.

Al hallazgo de actividad eléctrica en el cerebro humano hecho por Hans Berger (1929), le siguieron trabajos en los que se encontraron modificaciones electroencefalográficas (EEG) por estimulación sensorial, somnolencia y descargas anormales durante las crisis convulsivas (Berger, 1929, 1938).

En 1937 se llevaron a cabo los primeros estudios

de toda la noche en humanos, demostrándose que el sueño estaba compuesto de 2 estados discontinuos (Loomis y col., 1937), diferenciando claramente el sueño lento y el sueño ligero (Klave, 1937).

Por esa misma época, Bremer (1935) en gatos en preparación aguda, a los que les practicaba una transección del mesencéfalo a nivel del tercer par craneal, interrumpiendo la información sensorial, a excepción de los nervios olfatorios y óptico (a esta preparación le llamo Cerveau isolé), encontró una actividad electroencefalográfica de sueño constante. Posteriormente, el mismo Bremer (1937) practicando una transección a nivel de la primera vértebra cervical (Encéphalé isolé) observó que los animales podían presentar reacciones de despertar. De estos resultados, concluyó que la región entre el diencéfalo y el bulbo raquídeo era crucial para el sueño y la vigilia, y que el sueño ocurría por ausencia de impulsos aferentes a la corteza cerebral.

Posteriormente Hess (1943, 1944, 1954), indicó la existencia de un centro inductor del sueño ya que "podía precipitar el sueño en animales por estimulación" del hipotálamo posterior, demostrando así, que el sueño es un proceso activo. De esta manera, la teoría pasiva del sueño enunciado por Strümpell (1878) y sostenida por Bremer quedaba descreditada y la teoría activa del sueño que había sido propuesta a finales del siglo pasado (Brown-Séquard, 1889 ; Mauthner,

1890; von Economo, 1929) adquiriría confirmación experimental.

Una versión modificada de los trabajos pioneros de Bremer, fue presentada por Moruzzi y Magoun (1949), demostrando que la Formación Reticular Mesencefálica, era necesaria para el mantenimiento de la vigilia. Ese mismo año, Lindsley y col. (1949), realizando lesiones mesencefálicas que interrumpían la mayor parte de la formación reticular mesencefálica, respetando las vías sensoriales ascendentes, encontraron una sincronización o desactivación de la actividad EEG cortical. En cambio, cuando lesionaban las vías sensoriales ascendentes, respetando la formación reticular mesencefálica, el ciclo sueño-vigilia quedaba conservado. La hipótesis de Moruzzi y Magoun acerca de la activación tónica del sistema reticular activador ascendente y su importancia para el estado de vigilia, adquiriría mayor apoyo experimental volviendo a reforzar una teoría pasiva del sueño.

Más tarde, los mismos resultados fueron reproducidos por Lindsley y col. (1950), French y Magoun (1952) en monos en preparación crónica, y Whitlock y col. (1953) y Sprague (1967), al lesionar el tegmento mesencefálico, respetando las vías sensoriales y el tracto piramidal.

Sin embargo, la teoría activa del sueño tuvo un nuevo impulso con los trabajos de Hernández-Peón, que pensaba que los estados alternantes de vigilia y sueño, eran producto

de un equilibrio dinámico entre dos sistemas: " el de vigilia" y " el de sueño", que estarían organizados por una inhibición recíproca. A su vez, ambos sistemas podrían ser activados por impulsos procedentes de los receptores sensoriales y por impulsos de la neocorteza (Hernández-Peón, 1979).

Hernández-Peón, propuso que la vía hipnogénica ascendente se iniciaba desde la médula espinal, y no solamente en la porción caudal del tallo cerebral como fue descrito por Moruzzi (1963) y Jouvet (1963) , ya que la aplicación local de acetilcolina en la sustancia gris de la médula espinal producía sueño que podía alcanzar la etapa profunda en pocos minutos (Hernández-Peón, 1964, 1966).

Al aplicar microcristales de acetilcolina en cualquier punto de la vía hipnogénica, ya sea en la médula espinal o en el cerebro anterior, la fase de sueño sincronizado precedió siempre a la fase desincronizada con movimientos oculares rápidos. Puesto que la misma serie de efectos neuronales fue obtenida de regiones centrales tan remotas, era lógico concluir que los mecanismos responsables de las manifestaciones fisiológicas de las dos fases principales del sueño, debían ser activados por una región final común de convergencia. Según esto, la localización mas plausible de este enlace, era la porción rostral del tegmento bulbar y la porción caudal del tegmento protuberancial, desde donde las neuronas hipnogénicas finales enviarían sus conexiones ascendentes in

inhibitorias a las neuronas responsables de la vigilia localizada en la porción rostral de la protuberancia, el mesencéfalo y el hipotálamo posterior. Una inhibición que se incrementara progresivamente y ascendiera desde el límite rostopontino hasta el límite talámico del sistema de vigilia, explicaría las manifestaciones EEG de las dos etapas del sueño, sin necesidad de postular dos mecanismos nerviosos diferentes y anatómicamente independientes. Asumiendo que durante la vigilia y el sueño no hay una diferencia cuantitativa significativa de la actividad del cerebro como un todo, sino diferentes patrones cualitativos de actividad central característicos de cada estado, Hernández-Peón (1963), postuló que las neuronas centrales, activadas al máximo durante la vigilia, eran inhibidas durante el sueño, mientras que aquellas neuronas inhibidas durante la vigilia, se activaban libremente durante el sueño por desinhibición.

De todos estos datos Hernández-Peón (1965) concluyó que el sueño y la vigilia tenían una misma base anatómica y que su diferente funcionalidad alternante daría por resultado los dos procesos, el sueño y la vigilia.

Sin embargo, existen datos que no apoyan a los sistemas colinérgicos como responsables del sueño de ondas lentas, ya que la administración de anticolinérgicos (atropina), no interrumpe el rebote de sueño en animales deprivados (Vimont-Vicary y col., 1966; Jouvet, 1968).

Por otro lado, existen datos experimentales que apoyan la participación de mecanismos colinérgicos en la instalación del sueño MOR.

El sueño MOR puede ser suprimido selectivamente por la administración sistémica de atropina (antagonista competitivo de la acetilcolina) (Jouvet, 1962; Khazan y Sawyer , 1964; Loizzo y Longo, 1968). El mismo efecto se puede observar por la inyección intraventricular de hemicolina-3 (antagonista colinérgico que afecta al receptor de tipo nicotínico) (Hazra, 1970; Domino y Stawiski, 1971). Por otro lado , la eserina (agonista colinérgico) puede aumentar en un 100% la duración del sueño MOR (Matsuzaki y col., 1967; Khazan y col., 1967) y la inyección local de carbacol (agonista colinérgico), aplicada en la vecindad del locus coeruleus, o en el 4º ventrículo, o en el campo tegmental gigante celular provoca la instalación (Vivaldi y col., 1980) y aumenta considerablemente la duración del sueño MOR (George y col., 1964) o induce solamente una atonía total (Baxter, 1968).

Aserinsky y Kleitman (1953) a partir de estudios electrográficos en humanos, demostraron la existencia de un estado de sueño que se caracteriza por la aparición de movimientos oculares rápidos y conjugados, y un patrón EEG de baja amplitud y con frecuencias de 7 a 8 y de 15 a 20 ciclos por segundo. Además a esta fase particular del sueño, asociaron un incremento de la frecuencia respiratoria. Cuando en esta fase del sueño, los sujetos eran despertados e interrogados, un gran

porcentaje de ellos, reportó tener ensoñaciones, en las que casi siempre se involucraban imágenes visuales. En cambio, cuando los sujetos eran despertados durante el sueño lento, sólo el 10% reportó tener ensoñaciones en ese momento, y el 9% reportó haber tenido ensoñaciones previamente.

Durante los primeros años posteriores a la descripción del sueño MOR, tres hallazgos en particular ayudaron al entendimiento de la fisiología del sueño; primero, la descripción de la presentación en forma cíclica de la fase MOR durante la noche, la cual se presenta con intervalos de 90 a 100 minutos en el hombre (Dement y Kleitman, 1957 a). Además, Dement y Kleitman (1957 a; 1957 b) propusieron un sistema de clasificación en el que se diferenciaba el sueño MOR, del no MOR (NMOR); segundo, el reporte de Jouvét y Michel (1959), de una marcada atonía muscular durante el sueño MOR, lo que más tarde fue confirmado en humanos por Ralph Berger (1961); y tercero, el hallazgo en el gato de la actividad fásica "Ponto-Genículo-Occipital" desde 20 a 30 segundos antes concomitante a la presentación de esta fase (Jouvét y Michel , 1959).

Más tarde, el sueño NMOR fue dividido en cuatro estadios o fases, propiciándose la edición de un manual para estandarizar el estudio del sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968) el cual tuvo una aceptación general por parte de los estudiosos del sueño.

Autores como Oswald (1962) y Jouvét (1962), hi

cieron énfasis en el concepto de que el sueño no era un proceso unitario, sino que estaba compuesto por el sueño MOR y el sueño NMOR, con diferencias fundamentales en parámetros fisiológicos, permitiendo así que el sueño MOR, el NMOR y la vigilia fueran considerados como tres estados de conciencia diferentes.

Los experimentos de estimulación eléctrica (Parmeggiani, 1962), la aplicación tópica de sustancias químicas (Hernández-Peón, 1965), así como las lesiones circunscritas bien controladas del Sistema Nervioso Central (SNC) (Nauta, 1946; McGynty y Sterman, 1968), llevaron el unánime convencimiento de que la vigilia y el sueño no se debía al estado funcional de una sola estructura cerebral, sino que era resultado de la actividad dinámica y equilibrada de un sistema extenso y complejo, en el cual la interacción de ellas favorecía al sueño, así como a la vigilia.

Genovesi y col. (1956) y Batsel (1960) estudiando animales en preparación "crónica" con cerebro aislado, observaron que la alternancia entre los períodos de sueño lento y vigilia podían presentarse al cabo de 18 días aproximadamente.

Utilizando la preparación "Trigeminal", en la que se efectúa un corte transversal inmediatamente por delante de las raíces del nervio trigeminal y a unos milímetros por detrás de la sección post-colicular, Batini y col. (1958 1959) y Moruzzi (1962) encontraron resultados contrarios a los observados mediante la preparación cerebro aislado de

Bremer, ya que los signos oculares y el patrón EEG de las cortezas frontal, parietal y occipital, correspondían a los del estado de alerta, a partir de 20 minutos de efectuada la sección. Asimismo, observaron que el ciclo sueño-vigilia no era abolido, aunque sí se inducía un aumento de la vigilia.

Por otra parte, Berlucchi y col. (1964) encontraron que el enfriamiento transitorio del piso del cuarto ventrículo del bulbo raquídeo, en gatos en preparación aguda "encéfalo aislado", provocaba signos EEG y conductuales de vigilia, lo cual fue confirmado por Naquet y col. (1965) en el animal-intacto.

Los trabajos de narcosis local (Rosina y Mancía, 1966), la que provoca estado de vigilia constante, apoyaban esta hipótesis.

Asimismo, la sección medio-sagital del puente, o la sección para-sagital al mismo nivel, provocaba una reducción significativa del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico, debido probablemente a una interrupción de las vías ascendentes que cruzan a este nivel tanto de origen bulbar como pontino (Mancía, 1969).

Por otra parte, la estimulación selectiva de fibras vago-aórticas de gran diámetro, en el gato, en preparación "encéphalé isolé " , provoca tanto sueño lento, como sueño paradójico (Dell, 1973; Puizillout y col., 1974; Foutz y col., 1974). Asimismo en animales con secciones medio-sagitales, a nivel de la parte anterior o posterior del complejo

nuclear del rafe, el sueño MOR es siempre inducido por la misma estimulación de fibras vago-aórticas (Puizillout y Ternaux, 1974; Puizillout y col., 1974), estos resultados permitieron eliminar la hipótesis de que la sincronización cortical era transmitida a partir de estructuras bulbares únicamente, a través de un sistema de fibras cruzadas a nivel pontino (Mancina, 1969), confirmaban además, el papel del control ejercido por el sistema del rafe sobre el sueño.

Los datos reportados acerca del papel de las neuronas serotoninérgicas del sistema del rafe, en los mecanismos del sueño, algunas veces han sido contradictorios.

La destrucción parcial o total de los núcleos del rafe a nivel de la unión ponto-mesencefálica, induce un estado conductual y bioeléctrico de vigilia, tanto en el gato (Jouvét y Renault, 1966; Renault, 1967; Jouvét, 1969 ; Jouvét y col., 1967), como en la rata (Kostowski y col., 1968; Yamamoto y col., 1979). Sin embargo, la recuperación del sueño después de la destrucción del rafe es extremadamente rápida. Juvancz (1980) reportó que las lesiones electrolíticas de los núcleos del rafe, en la rata, provocan cambios en el sueño únicamente en los cuatro primeros días posteriores a la lesión, y de los días 5 al 36, posteriores a la lesión, los animales no presentaron diferencias significativas al ser comparados con los controles. Este investigador concluyó , que la restauración del sueño en animales con este tipo de lesiones, es extremadamente rápida a pesar

de la reducción en los niveles de serotonina (5 HT).

La estimulación eléctrica a bajas frecuencias de los núcleos medial o dorsal del rafe, facilita la inducción del sueño conductual y bioeléctrico en la rata (Kostowsky y Giacalone, 1969; Kostowsky y col., 1969; Gumulka y col., 1971). En contraste, Polc y Monnier (1970), encontraron que la estimulación de las estructuras de la línea media del tallo cerebral, en el conejo, induce vigilia, tanto conductual como bioeléctrica, a pesar de que el efecto de la estimulación del rafe se sabe que incrementa la síntesis y recambio de 5 HT en el cerebro rostral. Esta no es una evidencia clara de la inducción del sueño. Más aún, Puizillout y col. (1979), encontraron un decremento de la actividad espontánea de las neuronas del rafe dorsal durante el sueño de ondas lentas y el sueño MOR.

En gatos crónicos, Balsano y Jeannerod (1970) han registrado husos de sueño en los núcleos del rafe durante el sueño lento, así como una elevación tónica de la actividad que precede la aparición del sueño MOR por bastantes minutos. Sin embargo, no han sido presentadas evidencias acerca de la participación de la 5-HT en los mecanismos intrínsecos de estos núcleos y en los fenómenos del sueño. Más aún, la inhibición de 5 HT, por la administración de PCPA (Koc y Weissman, 1966) induce insomnio; el cual es reversible por la administración subsecuente de 5 HT, lo que permitió postular que un

posible papel de la 5 HT, al menos, era el de iniciar el sueño, por lo que se hizo necesario adoptar un enfoque neuroquímico que permitiera un mejor entendimiento de estos procesos (Jouvét, 1969).

Los primeros investigadores que le dieron un carácter bioquímico a los procesos del sueño fueron: Pierón (1913) y Legendre (Legendre y Pierón, 1913) a principios de este siglo. Estos autores utilizando la técnica de transfusión de líquido cefalorraquídeo de animales privados del sueño, que era infundido a animales receptores controles, encontraron que en estos últimos , se inducía fácilmente el sueño.

Posteriormente, Pappenheimer y col. (1967), haciendo perfusados de líquido cefalorraquídeo de animales privados de sueño, que hacían pasar por una cánula a través del sistema ventricular, inducían signos clínicos de sueño. Lo que no ocurría cuando era perfundido el líquido cefalorraquídeo de animales no privados de sueño. Estos resultados, según los autores, podían deberse a la presencia de una toxina del sueño, es decir, una hipnotoxina. Recientemente Kruger y col. (1980, 1982), aislaron de la orina humana, una sustancia inductora del sueño, a la cual se le ha llamado "Factor S".

Probablemente uno de los investigadores que más ha hecho énfasis en el carácter neuroquímico de los procesos del sueño, ha sido Jouvét, quien postuló la teoría monoaminérgica del sueño.

La administración del precursor de la serotonina (5-hidroxi-triptofano, 5 HTP), que produce un incremento en la serotonina cerebral (5 HT), induce además un incremento del SOL (Delorme, 1966). Contrariamente, la depleción de la serotonina cerebral, por inhibición de su síntesis con para-cloro-fenilalanina (PCPA), provoca un insomnio total, el cual es reversible por una inyección secundaria de 5 HT (Delorme, 1966).

El sueño paradójico también sufre alteraciones por cambios neuroquímicos a nivel del SNC, provocándose decremento o supresión, por la inhibición de la síntesis de 5 HT con PCPA, o por impedimento del metabolismo de 5 HT, con un inhibidor de la monoamina oxidasa (Delorme, 1966).

Asimismo, el sueño MOR es afectado por el bloqueo de la acetilcolina con atropina (Delorme, 1966) y por una inhibición de la síntesis de noradrenalina, ya sea a nivel de la tirosina hidroxilasa con alfa-metil-paratirosina, MPT: o a nivel de la dopamina-beta-oxidasa, con disulfiran (Peyrethon-Dusan, 1968).

De acuerdo con los modelos neurofarmacológicos, el SOL depende de la síntesis y liberación de 5 HT y el sueño MOR es dependiente de tres eslabones químicos, la desaminación desoxidativa de 5 HT por mono-amino-oxidasa, la acción de acetilcolina y la liberación de NA.

Los estudios neurofarmacológicos, han reproducido la acción farmacológica de sustancias químicas que fisioló-

gicamente se encuentran en el cerebro, y a pesar de no aportar una evidencia concluyente a este problema, han permitido entender el papel de las monoaminas en la mediación de los estados del sueño.

También, ha sido concebida una influencia activadora tónica en el cerebro, necesaria para el mantenimiento de la vigilia, mediada por un neurotransmisor específico, y un sistema neuroquímico también específico. Sin embargo, la administración de monoaminas empleadas en numerosos estudios previos, no arrojan conclusiones en favor de los mecanismos adrenérgicos del despertar.

En algunos trabajos farmacológicos, para investigar el papel de las catecolaminas en los mecanismos cerebrales, se han usado inyecciones sistémicas de aminas, (Rothballer, 1959); dosis moderadas de NA y adrenalina, las cuales tienden a producir una activación cortical, paralela a un incremento en el tono simpático periférico, este efecto es abolido cuando la formación reticular se transecciona o lesiona (Bonvallet y col., 1954; Rothballer, 1959), sugiriendo que las catecolaminas circulantes en la sangre provocan un efecto activador en el SNC a través del sistema reticular activador ascendente.

Otras evidencias indican que las monoaminas inyectadas directamente al torrente sanguíneo no pasan la barrera hematoencefálica en ninguna cantidad significativa (Weilmalherbe y col., 1959). Asimismo, la administración perifé-

rica o intravenosa de monoaminas, no arrojan conclusiones en favor de los mecanismos adrenérgicos del despertar.

La reserpina, que causa una depleción de todas las monoaminas por prevenir la ligadura a los sitios de almacenamiento, induce un estado conductual de tranquilidad. Mientras que la administración de un precursor de las catecolaminas (DOPA) lleva al registro de la conducta normal o a una hiper actividad constante (Carlsson y col., 1957). Sin embargo, ambas drogas también causan una activación tónica del EEG (Delorme, 1966).

Un decremento de las catecolaminas cerebrales puede provocarse por inhibición de la enzima limitante, la tirosina hidroxilasa. La alfa-metil-para-tirosina (AMPT) que es un potente inhibidor de esta enzima limitante, tanto in vitro (Nagatsu y col., 1964) como in vivo, produce un decremento en la actividad motora y somnolencia conductual en ratas y en gatos (Spector y col., 1965). La misma droga produce un moderado decremento en el sueño MOR y un gran decremento en la vigilia (Peyrethon-Dusan, 1968). Aunque King y Jewett (1971) encuentran un aumento en el sueño MOR, lo cual ha sido confirmado por otros investigadores (Rondouin y col., 1978; Rondouin, 1982). Otras drogas que producen un decremento en los niveles endógenos de NA (por ejemplo el Disulfiran), también decremantan la actividad eléctrica cortical y conductual de vigilia (Peyrethon-Dusan, 1968).

Evidencias farmacológicas, sin embargo, indican que las catecolaminas pueden estar implicadas, ya que un incremento en los niveles endógenos, producen un incremento en la actividad motora y una activación cortical; y un decremento por el contrario, reduce la vigilia conductual y cortical.

Jones (1969) llevando a cabo trabajos de histofluorescencia, propone dos mecanismos implicados en mantenimiento de la vigilia. Primero, un mecanismo dopaminérgico del sistema nigro-estriatal, que sería responsable de la conducta de atención y coordinación motora; y segundo, un mecanismo noradrenérgico del tegmentum dorsolateral pontino y la formación reticular mesencefálica, que sería responsable de la activación tónica-cortical que usualmente acompaña a la vigilia.

Más aún, la inactivación de estructuras serotoninérgicas del tallo cerebral por electrocoagulación o tratamiento con para-cloro-fenil-alanina (PCPA) produce siempre una sincronización cortical, (Puizillout y Ternaux, 1974) este último efecto está en favor de una influencia facilitadora del sistema serotoninérgico del rafe sobre la sincronización cortical.

Existen otros datos en favor del papel del sistema serotoninérgico en el mantenimiento y desencadenamiento de los estados del sueño. La destrucción parcial por electrocoagulación de neuronas del sistema del rafe, ricas en serotonina;

próvocan insomnio (Jouvét, 1967 a; Renault, 1967). Con esta misma técnica, dos subdivisiones se establecen sobre el papel funcional a nivel de este sistema; el rafe anterior, situado en la parte interior del bulbo (núcleo rafe dorsalis y centralis), sería primeramente responsable del mantenimiento de sueño lento, mientras que el rafe posterior, situado a nivel del bulbo (núcleo pontis y magnus), serían más responsables del disparo del sueño paradójico (Jouvét, 1972).

Sin embargo, la estimulación eléctrica aislada de estructuras bulbares consideradas como hipnagógicas, así como ciertos núcleos del rafe (dorsalis, posteriores y magnus), no induce claramente signos conductuales y electrográficos de sueño (Moruzzi, 1963; Jacobs y col., 1973). Más aún, los registros efectuados a nivel del núcleo rafe dorsal, han aportado resultados poco claros (McGinty y Harper, 1976). Actualmente, son contradictorios los resultados del papel que juega cualquier núcleo del rafe en el mantenimiento y disparo de los estados del sueño y pocos son los trabajos que han intentado conciliar la hipótesis de un centro hipnagógico bulbar con la hipótesis serotoninérgica del sueño (Puizillout y Ternaux, 1974; Bremer, 1977).

EL MODELO " KINDLING "

El estudio de la epilepsia ha generalizado la creación de numerosos modelos experimentales, tanto químicos como eléctricos, al tratar de reproducir las diferentes manifestaciones electrofisiológicas y conductuales que se observan durante las crisis convulsivas generalizadas.

La aplicación de cobalto en el cerebro de la rata (Dow y col., 1962) y en el gato (Henjyoji y Dow, 1965; Mancia y Lucion, 1966), induce la aparición de crisis convulsivas generalizadas. El mismo resultado ha sido encontrado cuando la crema de alumina se aplica a estructuras subcorticales en el mono (Kopechhoff y col., 1950; Kopeloff y col., 1942).

La administración intravenosa, cortical o intraventricular de pentilenetetrazol provoca crisis convulsivas generalizadas en perros (Bircher y col., 1962) así como en ratas (Adler, 1965).

Otros ejemplos de la inducción de crisis convulsivas generalizadas son por la aplicación local de sustancias químicas como la penicilina (Gutnick y Price, 1972; Dichter y Spencer, 1969) y la estricnina (Bishop, 1950). El mismo efecto se observa al aplicar estimulación eléctrica supramáxima a la corteza cerebral (electrochoque), pero el efecto al igual que el de las sustancias químicas se presenta muy rápi--

damente y en forma transitoria.

Los primeros trabajos que describieron cambios conductuales y electrofisiológicos por estimulación eléctrica periódica fueron los de Delgado y Sévillano (1961) y Alonso de Florida y Delgado (1958), quienes disparaban eléctricamente alteraciones conductuales y postdescargas por estimulación del hipocampo y amígdala, que venían siendo más intensas y más amplias conforme aumentaba el número de estimulaciones. Sin embargo utilizando estimulaciones periódicas de mínima intensidad, en la década de los 60, Goddard y col. (1969), describieron una técnica de estimulación que revolucionó el estudio de la epilepsia, a este modelo se le conoce con el nombre de "kindling", esta palabra se puede entender como activar o encender.

El efecto kindling se observa por la estimulación eléctrica repetida de regiones restringidas del cerebro. Como resultado de la estimulación tipo Kindling, se inducen cambios progresivos, conductuales y bioeléctricos en forma de espigas y crisis generalizadas respectivamente.

Procedimiento "kindling"

El procedimiento "kindling" consiste en la aplicación de trenes de pulsos eléctricos por medio de un electrodo bipolar, las frecuencias óptimas se encuentran entre los 50

y 200 Hz, la intensidad debe ser alrededor de los 50 uA pico a pico, en la rata (Goddard, 1972) y ligeramente mayor en el gato y en el mono (Wada y Osawa, 1976; Wada y Sato, 1974). Esta estimulación se aplica por un segundo, aunque puede ser aumentada a algunos segundos.

Una vez definidos los parámetros de estimulación, se aplican en forma diacrónica o en intervalos más cortos (mínimo 10 minutos), hasta que aparecen las manifestaciones electrofisiológicas y conductuales de la epilepsia.

La estandarización de los parámetros de estimulación se conocen para la frecuencia y la duración, pero para la intensidad existen ligeras variaciones.

Topografía del efecto "kindling"

El efecto "kindling" puede ser inducido en muchas zonas del cerebro, aunque hay otras zonas en las que no se puede inducir este efecto.

Es posible provocar el efecto "kindling" cuando se estimula la corteza cerebral anterior, el bulbo olfatorio, área olfatoria, área entorrinal, el hipocampo, el globus pallidus, algunas áreas del tálamo y el sistema límbico, que en general, muestra la misma respuesta que la amígdala (Goddard y col., 1969; Racine, 1972 a).

El efecto "kindling" no es reproducible en todas las

áreas cerebrales, a estos sitios se les ha llamado "puntos negativos", entre estos se encuentran la neocortéza dorsal, muchas zonas del tálamo, la formación reticular del cerebro medio, el núcleo rojo, la sustancia nigra y el cerebelo (Goddard y col., 1969; Racine, 1972 b).

Cambios Conductuales y Electrofisiológicos

La aplicación del primer estímulo, en cualquiera de las zonas que presentan el efecto "kindling", no induce ningún cambio o manifestación conductual o electrofisiológico, pero al aumentar el número de estimulaciones, se observan cambios progresivos en la duración y frecuencia tanto a nivel electrofisiológico como conductual que culminan con la presencia de crisis convulsivas generalizadas.

El análisis de las diferentes manifestaciones conductuales, en animales sometidos a la estimulación tipo "kindling" ha permitido realizar una clasificación, diferenciándose claramente los cambios sucesivos hasta alcanzar la crisis convulsiva. Paralelamente a estas manifestaciones conductuales, se acompañan modificaciones electrofisiológicas (Wada y Sato, 1974).

Posibles explicaciones

Hasta el momento, se han postulado varias hipótesis para tratar de explicar el efecto "kindling". Racine (1972 a) postula que la estimulación repetida provoca un decremento en el umbral, de tal forma que la estimulación, que al principio era sub-umbral, se transforma en umbral. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que un incremento progresivo de las manifestaciones conductuales y de la amplitud y duración de la post-descarga, así como de la complejidad de la actividad epiléptica, y posteriormente, la propagación de ésta actividad a otras zonas cerebrales (Goddard, 1972 ; Morrell, 1973; Racine, 1972 b; Wada y Sato, 1974), culminando con la aparición de crisis convulsivas generalizadas, que pueden variar de una especie a otra. Los gatos y los monos muestran crisis más complejas y más intensas que las ratas.

El análisis de los sitios estimulados con técnicas estandarizadas de microscopía, no han revelado anormalidades al ser comparados con controles en los que sólo se colocó el electrodo (Goddard, 1972; Goddard y McIntyre, 1974). Asimismo, algunos trabajos parecen indicar que el efecto "kindling" se da como resultado de la activación neuronal progresiva, descartando que el efecto se deba a un edema, gliosis o cualquier otro proceso biológico provocado por la implantación de los electrodos.

Otra hipótesis que se ha planteado, es el posible

aumento de conexiones intralímbicas (Racine y col., 1972 a; Racine y col., 1972 b), pero ésta no se haya completamente apoyada.

Una explicación más, es que las crisis se ven aumentadas o facilitadas por alteraciones en la función del tallo cerebral, como lo plantean Wada y Sato (1975) en el kindling de amígdala, en gatos con lesiones de la formación reticular del cerebro medio, esta hipótesis se ve apoyada con los trabajos en ranas, con cerebro aislado, en las que aparecen espontáneamente descargas epileptiformes como resultado de la estimulación repetida del hipocampo (Ono y col., 1980), así como el hecho de que aumente la actividad basal y la sincronización de la corteza motora de la formación reticular del cerebro medio y la parte anteróventral del tálamo, sugiriendo que este aumento en la sincronización posiblemente sea generado por un sistema funcional alterado en el tallo cerebral por las estimulaciones repetidas de la amígdala (Ono y col., 1981).

Otros cambios electrofisiológicos , que no se hayan estrechamente relacionados con la epilepsia, también se han reportado con la estimulación tipo "kindling" como es el caso del núcleo acumbens (Stevens y Livermore, 1978), el núcleo rafe dorsal y el quiasma óptico, que muestran una actividad diferente (Fernández-Guardiola., 1980, 1981).

Áreas posteriores y laterales del hipotálamo no muestran el efecto "kindling"; pero las áreas medias y ante-

riores si lo presentan, esto probablemente se deba a la activación indirecta de la amígdala por una conexión anatómica del sitio estimulado (Cullen y Goddard, 1975).

Como explicaciones neuroquímicas existen las siguientes:

- a) Un descenso en los niveles de Dopamina (DA) y norepinefrina (NE) en las terminales presinápticas (Engel y Sharpless, 1977; Sato y col., 1980).
- b) Un efecto colinérgico muscarínico directo en las regiones estimadas (MacNamara, 1978; Wasterlain y col., 1981). Este último realizó "kindling" químico con carbacol.
- c) Cambios en los niveles de encefalinas (Vin-drola y col., 1981 a; 1981 b; 1983).

MATERIAL Y METODOS

Metodología

Se utilizaron 7 gatos machos adultos, entre 2.5 y 3.5 kg de peso. Bajo anestesia con pentobarbital sódico en dosis de 33 mg/kg⁻¹, se les implantaron esterotáxicamente electrodos bipolares concéntricos de acero en las siguientes estructuras: Cuerpo Genuculado Lateral (CLG, A-P, 6.5; L 9.5; A 3.5), Amígdala Basolateral (AM, A-P, 13.5; L 10.0; H-4.0) de acuerdo a las coordenadas del atlas de Snider y Niemer (1961) y el Núcleo Rafe Dorsal (NRD, Ap. 0.0; L 0.0 y H 0.5) del atlas de Berman (1968). Asimismo, por medio de clavos de acero inoxidable y usando derivaciones bipolares se obtuvo el registro de la actividad de Corteza Motora (CM), Corteza Visual (CV), Movimientos Oculares (Electrooculograma, EOG), la actividad del músculo lateral recto del ojo (.LR) y músculos de la nuca (Electromiograma, EMG).

Una vez implantados los electrodos, se dejó transcurrir un período de 15 días de recuperación post-quirúrgica, posteriormente los animales fueron sometidos a un período de habituación por 7 días a la situación experimental, misma que prevalecería en todo el experimento.

Registros poligráficos

Terminando el período de recuperación post-quirúrgica y de habituación en la cámara de registro, fueron tomados de 4 a 6 registros poligráficos sucesivos para cada animal de 8 horas de duración (de las 10:00 a las 18:00 hrs) y un registro poligráfico de 24 horas, con objeto de obtener la evolución del patrón de sueño en condiciones de control. Los registros poligráficos de 8 horas de duración se llevaron a cabo diariamente durante todo el proceso del "kindling" y los registros de 24 hrs, fueron hechos cada 20 días durante el mismo proceso.

La actividad bioeléctrica recogida a partir de todos los electrodos implantados, fue amplificada y registrada en papel mediante un polígrafo Grass (Mód. 78-B). Esta actividad fue analizada visualmente y con ella se elaboraron hipnogramas, además del análisis estadístico.

Asimismo, a los animales se les alimentaba en la caja de experimentación, faltando 15 min para el inicio del registro, por lo que se les entrenó a hacer el recorrido del vivario al laboratorio.

Estimulación Eléctrica

Obtenidos los registros poligráficos del sueño durante 8 24 horas en situaciones de control, se inició la estimulación diaria durante 100 o más días del Núcleo Rafe Dorsal, la estimulación se llevó a cabo mediante un estimulador Grass (Mod. S-88), una unidad de aislamiento (Grass) y un dispositivo electrónico que permite la estimulación y el registro a través del mismo electrodo (Zapata y col., 1978).

Los parámetros de la estimulación fueron: pulsos de 2 mseg, a una frecuencia de 100 Hz, con una intensidad que varió entre 200 y 800 uA, durante 1 seg, y a intervalos de 24 hrs, aplicándose siempre a las 10:00 a.m.

Administración de Fármacos

La administración de los fármacos se hizo siempre por vía intraperitoneal y después de por lo menos 50 días de estimulación.

Entre cada dosis de los fármacos, se dejó un período de lavado de 7 a 15 días, durante los cuales no fue interrumpida la estimulación eléctrica.

Se administraron las siguientes drogas: Harmalina Hcl (sigma) 5 y 15 mg/kg; Naloxona (Endo) 0.9 y 5.4 mg/kg; Reserpina (CIBA) 0.125, 0.250 y 0.500 mg/kg. La harmalina y la naloxona fueron disueltas en solución salina; la reserpina fue disuelta en propilenglicol, ayudada con dos gotas de cloroformo. Todas las drogas fueron ajustadas a un volumen constante de 2 ml. Cuando el kindling del núcleo rafe dorsalis fue establecido, se administró una de las drogas fuera de la caja de registro entre 15 minutos y 3 horas (antes de iniciar el registro poligráfico) antes del estímulo kindling, dependiendo de la farmacocinética de cada droga. Cada dosis de todas las drogas se administró independiente y un período de lavado medio entre cada administración, este período de lavado fue determinado poligráficamente, hasta que el patrón de sueño y la post-descarga retornaron a los valores previos. Durante este período, el kindling del NRD nunca fue interrumpido.

En un gato se administró reserpina (0.25 mg/kg) el primer día de estimulación kindling del NRD como dato control. La harmalina, también fue administrada a un gato no implantado con el fin de observar alguna conducta epiléptica como fue observado en nuestros experimentos.

"Kindling" cada hora

Con el fin de seguir estrechamente los efectos de la naloxona (0.9 y 5.4 mg/kg) en el kindling del NRD, un gato fue estimulado desde el inicio, cada hora durante 10 horas en tres días consecutivos (kindling horario). Este paradigma fue llevado a cabo inicialmente tratando de buscar una explicación de los productos farmacológicos, después de este "control" el procedimiento fue repetido con una dosis baja (0.9 mg/kg) y con una alta (5.4 mg/kg) de naloxona. Las administraciones fueron 2 en cada caso durante los tres días del experimento, la primera de cada día se administró 15 minutos antes del primer estímulo y la segunda 15 minutos antes del sexto estímulo. Entre cada sesión de tres días se dejó pasar un período de lavado de 7 días.

Análisis del Patrón de Sueño.

A partir de los trazos se analizaron visualmente las siguientes variables del sueño: latencia de sueño, latencia de la primera fase MOR, tiempos totales de sueño, fase I, fase 2, SPOL, MOR, vigilia y acicalamiento, así como el tono y la atonía muscular. Los criterios para clasificar

las distintas fases del sueño fueron:

Vigilia: Desincronización de la actividad de CM, movimientos oculares que pueden variar en velocidad y una gran actividad en el EMG.

Fase I. Aumento de voltaje y disminución de la frecuencia de la actividad de CM, presencia de husos de sueño en forma aislada, el tono muscular tiende a disminuir.

Fase 2. Aumento en el voltaje y lentificación de la actividad de CM, los husos de sueño se hacen mayores y más frecuentes, además el tono muscular tiende a disminuir.

Fase SPOL. El nombre de esta fase es el resultado de la unión de las siglas en francés Sommeil Phasic á Ondes Lentas (sueño fásico de ondas lentas ; Thomas y Benoit, 1967). Poligráficamente esta fase es igual a la fase 2, pero

además aparecen PGOs que se observan principalmente en el canal de CGL.

Fase MOR. En esta fase la actividad de CM, es casi idéntica a la observada en vigilia; el tono muscular del EMG desaparece y la principal característica es la densidad de PGOs concomitante a los movimientos oculares.

En las figuras 4 y 5 se ilustran las distintas fases del ciclo sueño-vigilia.

Análisis de los efectos del "kindling"

Las alteraciones electrográficas provocadas por la estimulación tipo "kindling" de las estructuras en estudio, se analizaron en función de la aparición o no de post-descargas.

A estas post-descargas se les analizó la duración, frecuencia, amplitud y propagación hacia otras estructuras. . durante todo el proceso del "kindling".

Por otra parte, también se analizó la evolución de los cambios en las variables del sueño anteriormente mencionadas, durante el proceso del "kindling" y en relación a las características de las post-descargas.

Todos los análisis hasta aquí mencionados, también se llevaron a cabo cuando se administraron los diferentes fármacos y de esta manera se compararon estos resultados con los obtenidos durante el proceso del "kindling" en ausencia de fármacos.

Análisis histológicos

Al finalizar las series experimentales, los animales fueron sacrificados con una sobre-dosis de pentobarbital sódico, posteriormente fueron perfundidos con una solución de formaldehído al 20% a través de las arterias carótidas internas, y por último con el objeto de corroborar el sitio de colocación de los electrodos tanto de estimulación como de registro, se realizaron cortes de los cerebros siguiendo la técnica de "procedimiento rápido" descrita por Guzmán y col. (1958).

RESULTADOS

Cambios Conductuales

La estimulación eléctrica del núcleo rafe dorsal indujo midriasis bilateral, retracción tónica de la nuca, vocalización y polipnea durante 10 seg., aproximadamente. Esto fue seguido por conducta exploratoria, que se interrumpía por breves períodos de inmovilidad, posteriormente, todos los animales tendían a caer en sueño. Asimismo, los animales se mostraban reactivos a estímulos ambientales. En ningún caso se presentó crisis focal o generalizada. Conforme la estimulación diaria del NRD fue progresando, los animales, que previamente entraban a la caja experimental fácilmente, rehusaban entrar después de la tercera semana de estimulación. Aparte de esto, no presentaron ninguna otra alteración conductual.

Modificaciones Electrofisiológicas

Desde las primeras estimulaciones apareció una post-descarga (PD) en el NRD, localizada, que nunca propagó, compuesta de una actividad lenta triangular, monofásica y de una frecuencia de 3 a 4 Hz (fig. 1).

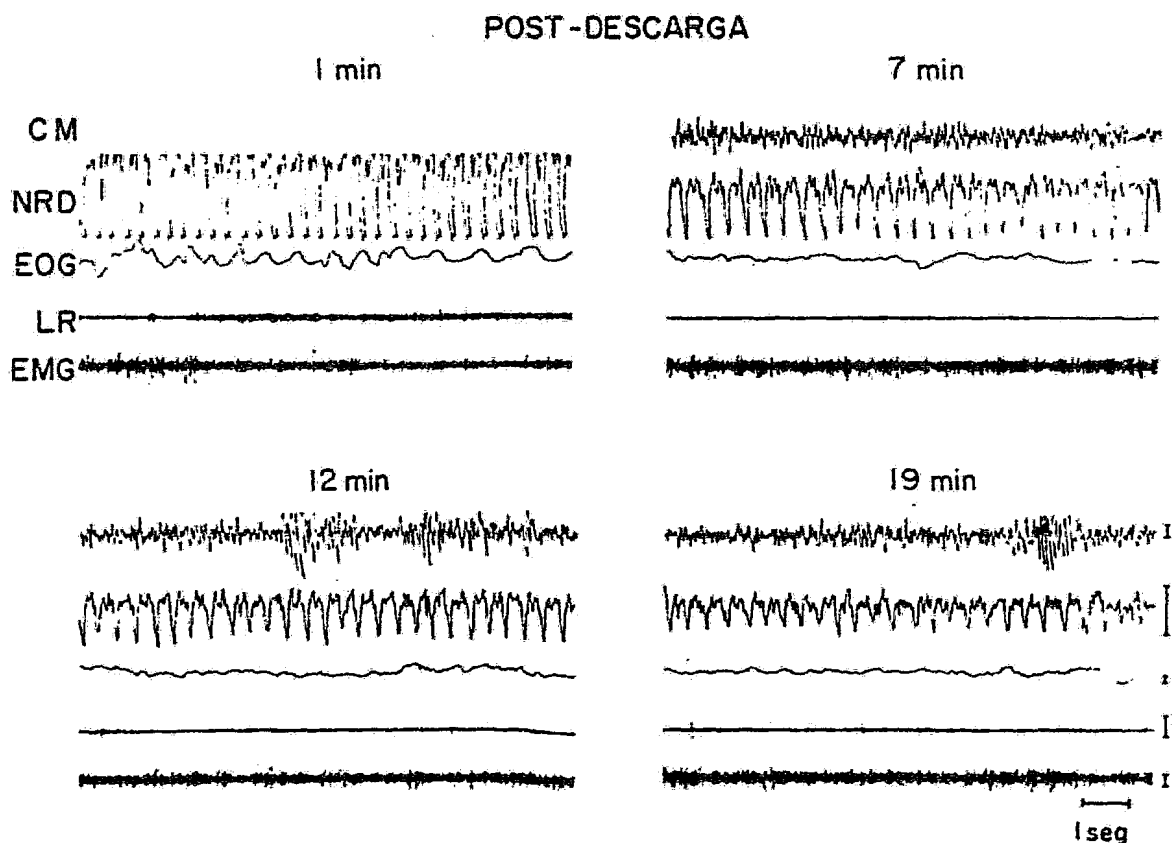


Figura 1. Post-descarga local del núcleo rafe dorsal (NRD) provocada por la estimulación tipo "Kindling". Esta actividad tiene una frecuencia de 3 a 4 Hz y únicamente se localiza en el NRD. Nótese el progresivo decremento en la amplitud con el tiempo. Esta actividad nunca se propagó a otras estructuras y jamás se presentó actividad convulsiva. EOG, electro-oculograma; LR, músculo lateral recto; EMG, electromiograma de la nuca.

Esta PD podía durar por más de 30 min, y presentarse durante el SOL (fig. 2).

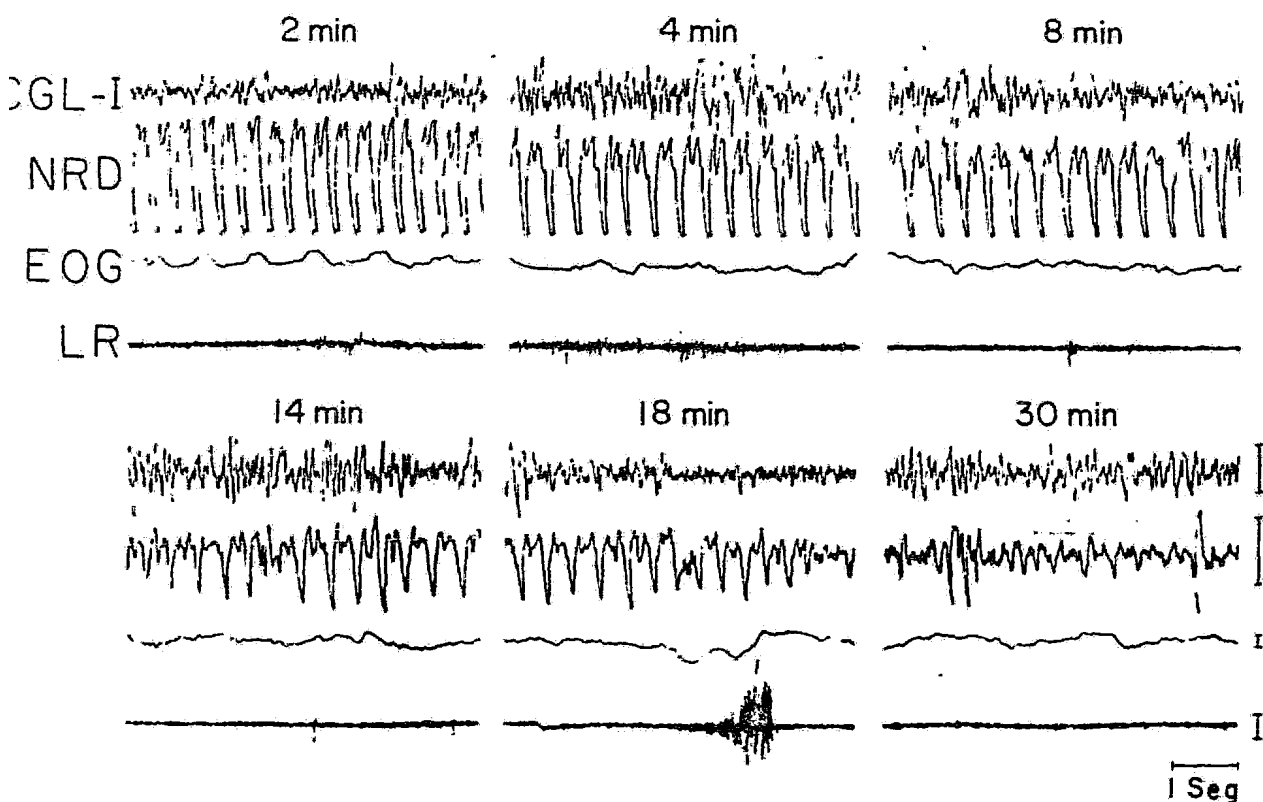


Figura 2. Post-descarga (PD) del NRD. En este ejemplo, se aprecia la aparición del SOL tempranamente, la PD se presenta aún durante el SOL y la duración de la PD es superior a los 30 min. CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo. Las demás siglas como en la figura 1.

Durante la PD el animal presentaba movimientos lentos exploratorios. La duración de la PD fue algo variable, pero en sí, tendía a decrementar gradualmente de amplitud, por lo que se decidió, en algunos animales incrementar la intensidad de la corriente de estimulación al 100% manteniénd

dola constante los siguientes 15 o 20 días, así se observó un incremento temporal en la duración de la PD, seguida de nuevo de un decremento (fig. 3). Ocasionalmente, la PD lle-

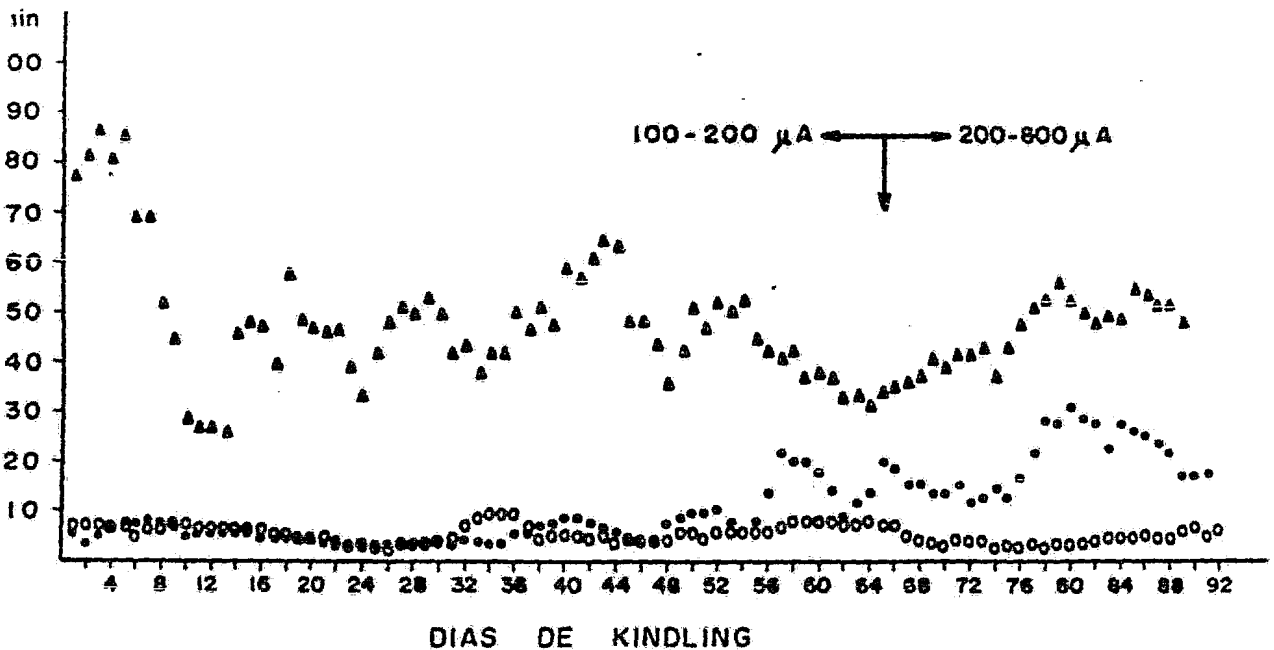


Figura 3. Se ilustra la duración de la PD (círculos llenos), la latencia de la primera fase de sueño MOR (triángulos) y la latencia de sueño (círculos vacíos) en minutos (ordenadas) durante los días del kindling (abscisa). La disminución de la latencia de sueño MOR durante los primeros 23 días fue significativa ($p < 0.02$).

gō a durar más de 40 min, persistiendo aún durante la fase de sueño MOR, aunque muy disminuida de amplitud (fig. 4).

POST-DESCARGA DEL NRD K-65

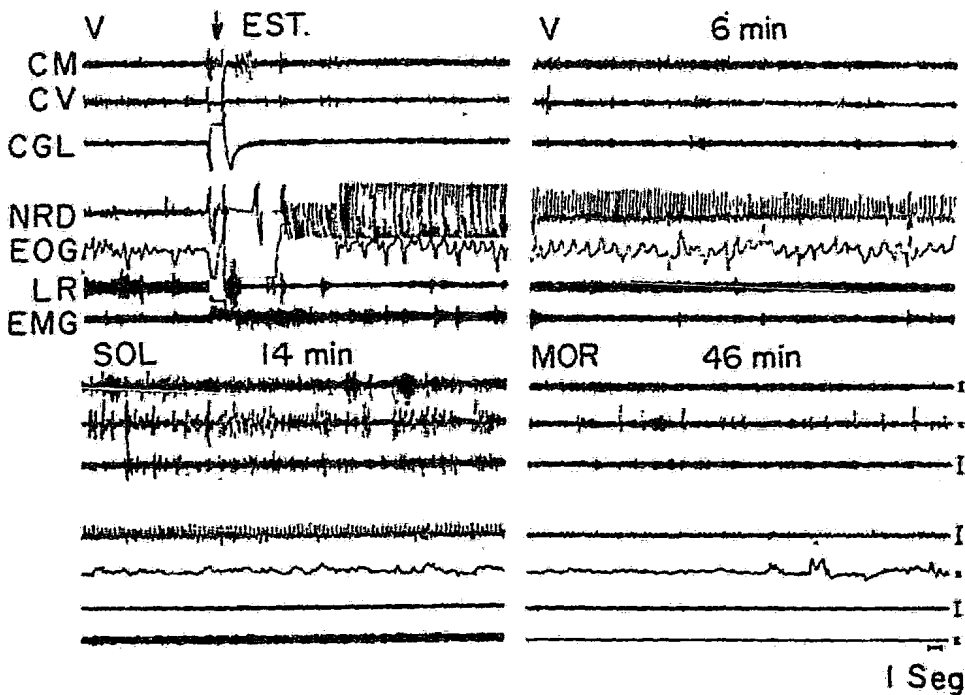


Figura 4. Registro poligráfico de la corteza motora (CM); corteza visual (CV); cuerpo geniculado lateral (CGL); núcleo rafe dorsal (NRD); electrooculograma (EOG), músculo lateral recto (LR); y músculos de la nuca (EMG). Se ilustra la PD durante la vigilia y las distintas fases del sueño en diferentes tiempos. La PD disminuye gradualmente de amplitud y persiste durante la fase de sueño MOR, 46 min después de la estimulación.

Asimismo, el decremento en la duración de la PD, cuando se mantenían los mismos parámetros de estimulación fue constante.

En la figura 5 se muestra la evolución promedio de la PD en 4 de los animales (solo se promediaron estos 4, pues los 3 restantes mostraron post-descargas muy breves y variables) durante los primeros 28 días de estimulación iterativa.

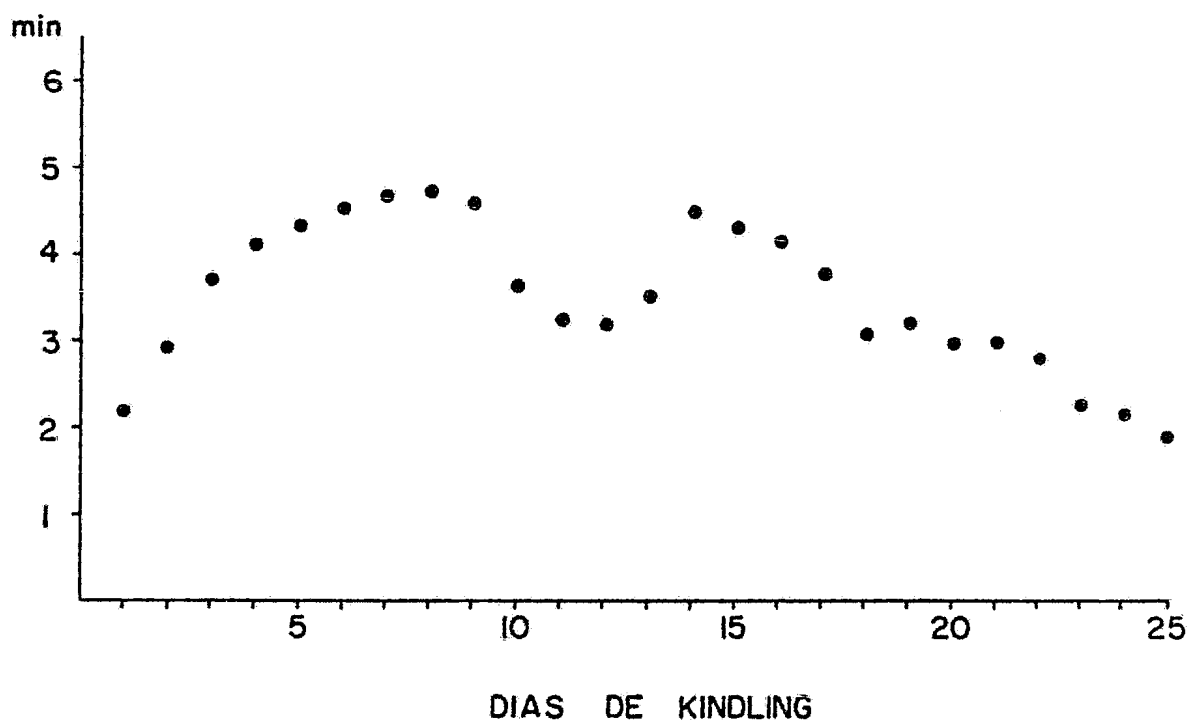


Figura 5. Se ilustra la evolución de la duración de la PD en minutos de 4 gatos durante los primeros 28 días de estimulación. Cada punto representa el promedio de los valores de la PD en cada día. Asimismo, los datos fueron tratados con un promedio variable de base 4. Nótese la tendencia a aumentar de la PD durante los primeros 10 días, seguido de la disminución paulatina.

Esta PD nunca apareció espontáneamente y podía desaparecer por períodos breves y reaparecer más tarde, pero siempre fue producto de la estimulación eléctrica del NRD durante 1 seg a 100 Hz. Sus características más notables, aparte de su duración, fueron la de no propagarse en absoluto, incluso a estructuras muy cercanas al NRD, y la de no acompañarse de fenómenos paroxísticos; ni conductuales, como ya se ha señalado, ni electrofisiológicos. Asimismo, su frecuencia fue siempre lenta, pero muy constante, manteniéndose fija aunque disminuyera progresivamente la amplitud.

Por otra parte, durante el proceso del "Kindling" del NRD, observamos espigas espontáneas en la corteza visual, prescindiendo de la estimulación.

El "Kindling" del NRD provocó un incremento de los períodos de atonía y de los eventos fásicos durante el SPOL (sueño fásico en ondas lentas) (fig. 6) y una disociación de los períodos de atonía durante la vigilia y las fases de sueño (fig. 7). Los micro-MOR aparecieron mas frecuentemente en contraste con el control. La densidad de los movimientos oculares en forma fásica disminuyó durante la fase de sueño MOR.

En un análisis de promedios, el día 9 de estimulación, las espigas Ponto-Genículo-Occipitales (PGOs) decrementaron de amplitud durante las primeras horas de la mañana y presentaron cambios morfológicos en forma de un

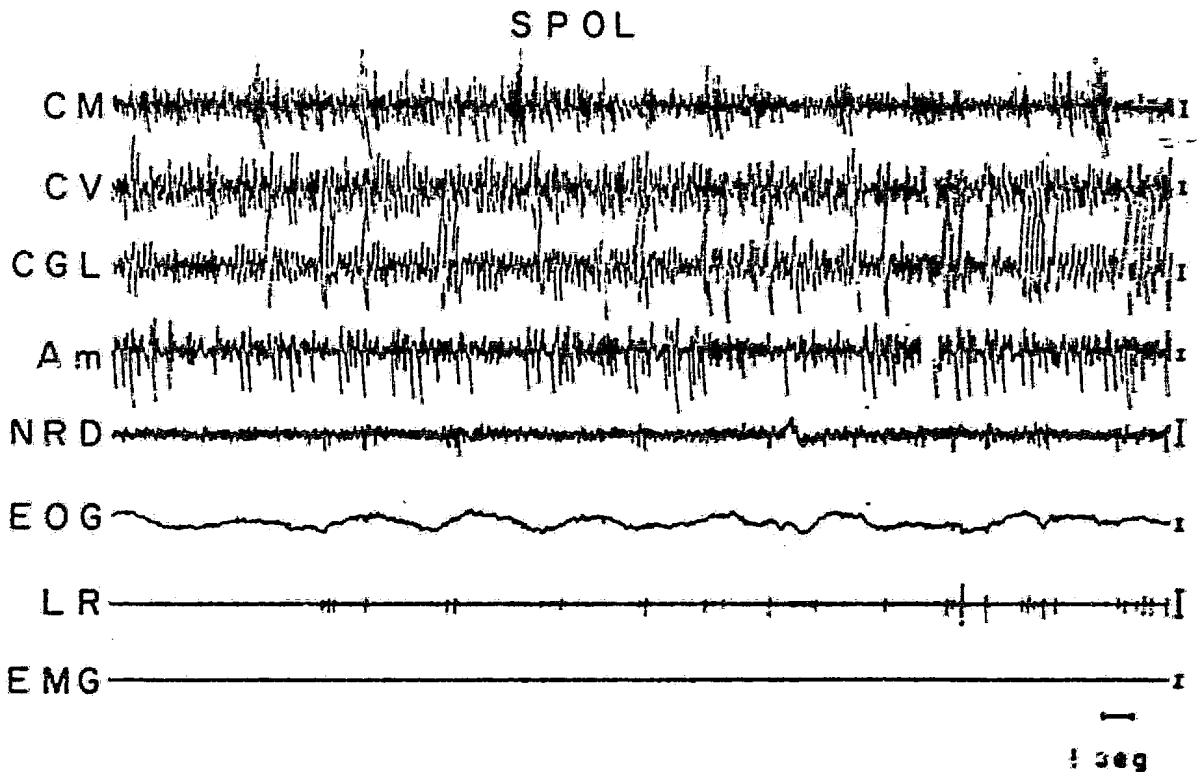


Figura 6. Sueño fásico en ondas lentas (SPOL). Durante esta fase se observa un incremento de la actividad PGO, tanto en corteza visual (CV) como en el cuerpo geniculado lateral (CGL). Asimismo, actividad fásica en el músculo lateral recto (LR) y en la amígdala del lóbulo temporal (Am). Las demás siglas, como en las figuras anteriores.

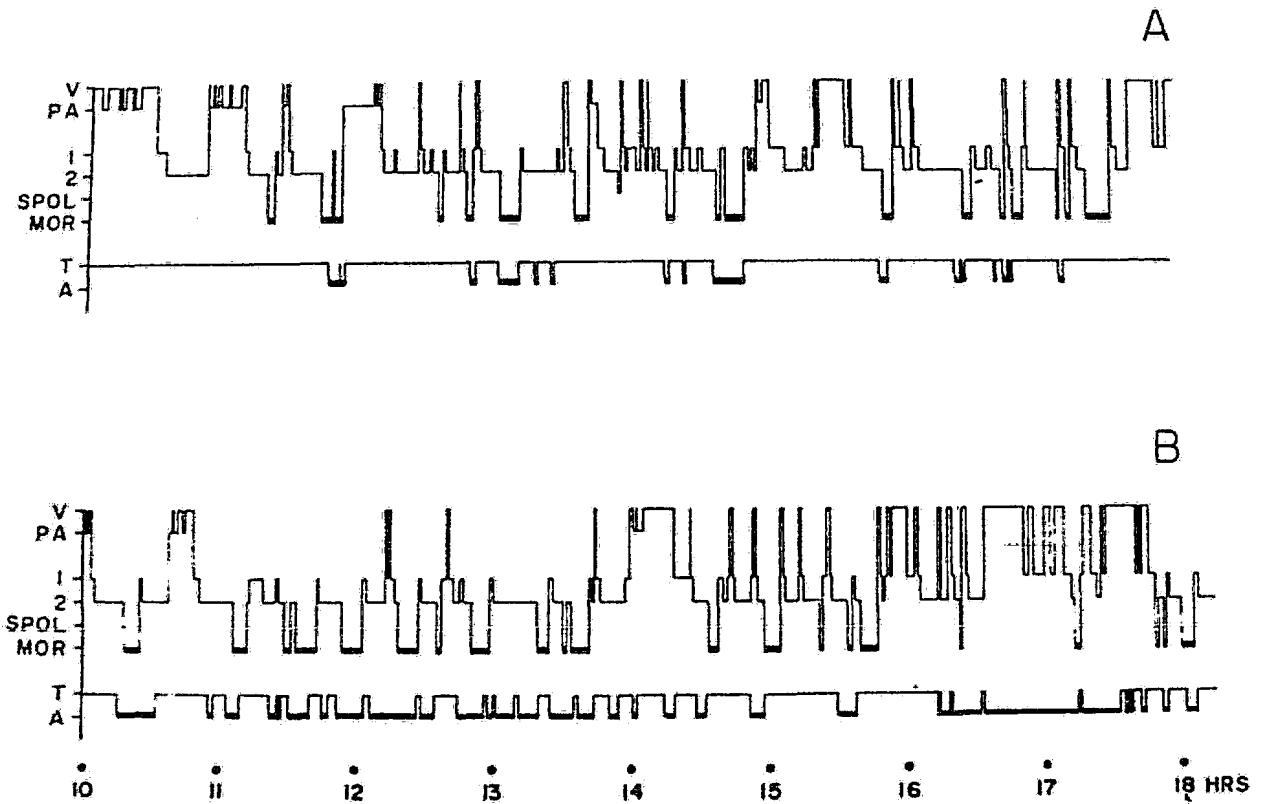


Figura 7. Hipnogramas de 8 hrs de duración. En A se muestra el hipnograma control, y en B, el hipnograma correspondiente al día 12 de estimulación. Obsérvese en B el acortamiento de las latencias de sueño, como de sueño MOR. Asimismo, el sueño MOR se agrupa en la primera mitad del registro, aunque posteriormente predomina la vigilia. Finalmente, los períodos de tono y atonía se disocian de las diferentes fases del sueño, así como de la vigilia. V, vigilia; PA, acicalamiento; 1, 2, SPOL y MOR, las distintas fases del sueño; T, tono; y A, atonía.

"rebote", incrementándose la amplitud pico a pico hacia el final del día (fig. 8).

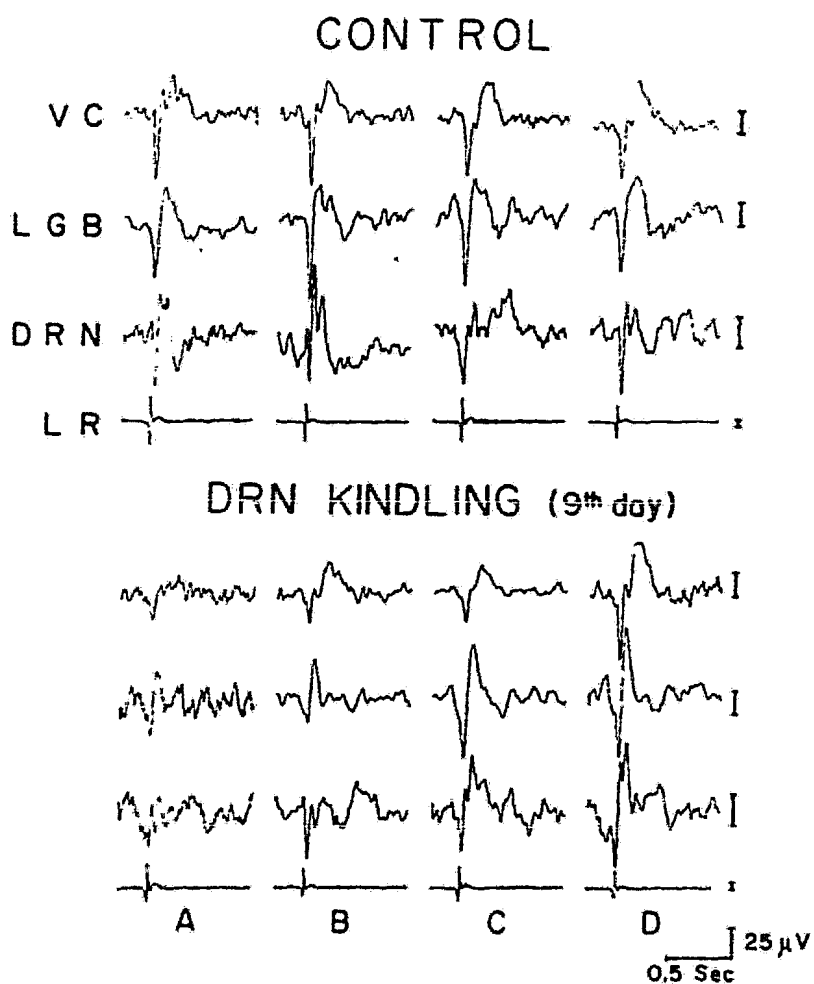


Figura 8. Promedio de la actividad PGO (256 potenciales) durante el control y el noveno día la estimulación del NRD. Los registros se hicieron a las 2 (A), 4 (B), 6 (C) y 8 (D) hrs después de la aplicación del estímulo.

En lo que respecta a la latencia de sueño, el "Kindling" la decrecentó significativamente ($p < 0.001$) (fig. 9). La latencia del sueño MOR disminuyó significati-

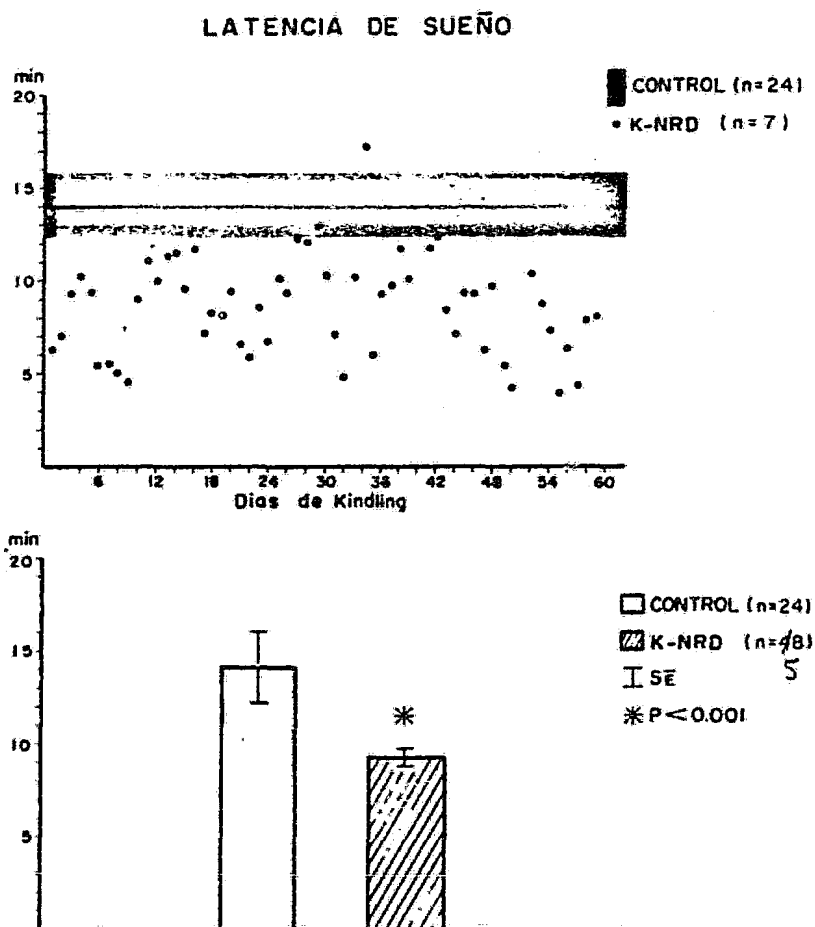


FIGURA 9. Se muestra la latencia del sueño de 7 gatos. En la gráfica superior, la barra obscura representa la media y el error estandar de los controles. Cada punto representa el promedio de los 7 animales en cada día de estimulación. En las ordenadas la latencia de sueño en min; en las abscisas los días de "Kindling". En las barras inferiores, se representa el análisis estadístico. Nótese la disminución significativa ($p < 0.001$) de la latencia de sueño en los animales estimulados.

vamente ($p < 0.02$) únicamente durante los primeros 23 días de estimulación (fig. 10).

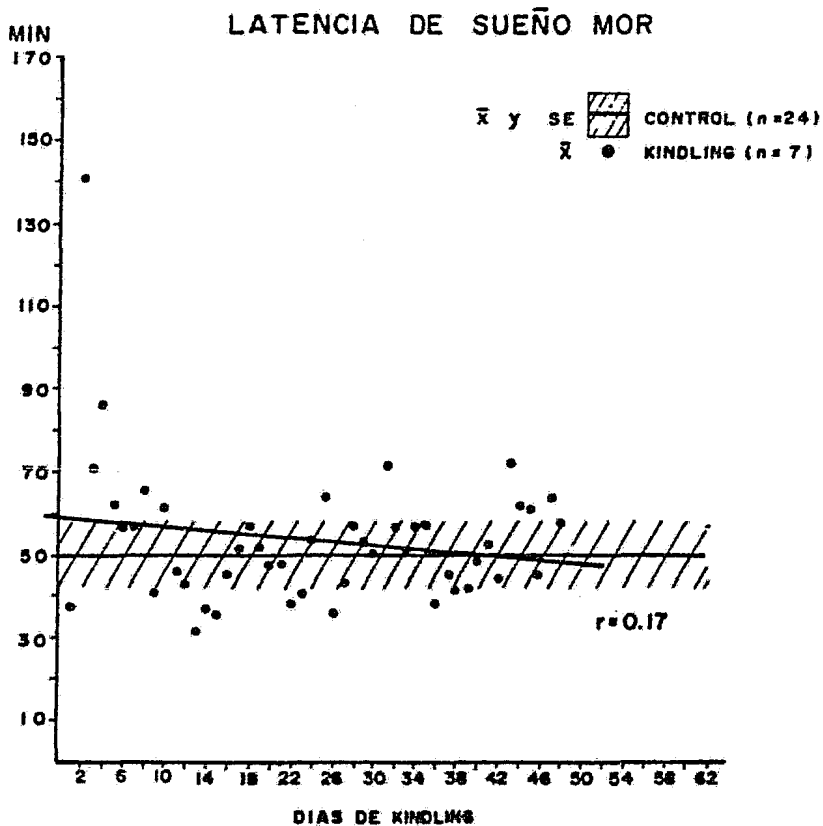


Figura 10.

Se muestra la latencia de la primera fase de sueño MOR. El análisis general no mostró diferencias significativas entre el grupo control y el experimental. Sin embargo, la disminución de la latencia de sueño MOR durante los primeros 23 días de estimulación si fue significativa ($p < 0.02$).

Registros de 24 Horas

El porcentaje del tiempo total de acicalamiento en registros de 24 hrs, disminuyó de 4.6%, en control a 2.6% después de 95 días de estimulación. Este decremento fue más acentuado en las primeras 12 hrs., post-estímulo (tabla 1).

Al analizar las primeras 6 hrs posteriores a la aplicación del estímulo al NRD, durante los primeros 30 días, la fase 2 presentó valores elevados. Sin embargo, a partir del día 50 de estimulación, los valores de la fase 2 disminuyeron hasta no observarse diferencias entre la fase 1 y la 2 (tabla 1).

Asimismo, después del primer mes de estimulación diaria del NRD, el SOL aumentó, y la vigilia y el sueño MOR presentaron una disminución en relación a los controles. A los 2 meses de la estimulación diacrónica, el SOL y el sueño MOR recobraron los valores basales, persistiendo sin cambios significativos hasta los 95 días de estimulación iterativa (fig. 11; tabla 1).

El " Kindling" del NRD, en análisis de 24 hrs, provocó una disminución significativa ($p < 0.005$) del tiempo total de sueño MOR, aumento en la duración promedio de las fases de sueño MOR, en forma no significativa. Finalmente, una disminución significativa ($p < 0.02$) del número de fases de sueño MOR (fig. 12).

Tabla 1. Tiempo total de las Fases de sueño (%) en registros de 24 hrs.

		V		S O L			MOR
		V	A	1	2	SPOL	MOR
		%	%	%	%	%	%
C O N T R O L	a	10.2	6.3	18.8	30.9	7.7	26.1
	b	17.6	6.7	18.2	45.3	2.4	9.8
	c	18.3	4.2	23.2	46.4	2.2	5.7
	d	26.1	1.3	26.9	42.3	0.7	2.7
K 29	a	3.7	1.7	4.9	65.9	2.2	21.6
	b	17.4	1.2	26.9	45.5	1.1	7.9
	c	16.1	-	17.9	64.2	-	1.8
	d	27.2	-	44.3	27.4	1.1	-
K 57	a	7.8	1.6	21.0	54.7	1.7	13.2
	b	30.4	-	56.6	8.7	1.0	3.3
	c	6.2	2.2	23.9	49.0	-	18.7
	d	45.8	-	49.6	-	4.6	-
K 95	a	27.1	3.9	22.0	41.0	1.5	4.5
	b	29.1	1.1	28.4	34.9	-	6.5
	c	27.3	4.0	27.9	24.9	3.3	13.1
	d	9.8	1.3	29.2	42.1	4.7	12.9

Registros de 24 hrs divididos en períodos de 6 hrs cada uno (a,b,c,d). K29, K57 y K95 diferentes días de kindling. V, vigilia; SOL, sueño de ondas lentas (1,2 y SPOL); MOR, sueño con movimientos oculares rápidos; A, acicalamiento; SPOL, sueño fásico de ondas lentas. Todas las cifras son promedios de los gatos "Kinura 2" y "Kinura 5" que fueron los únicos con registros de 24 hrs.

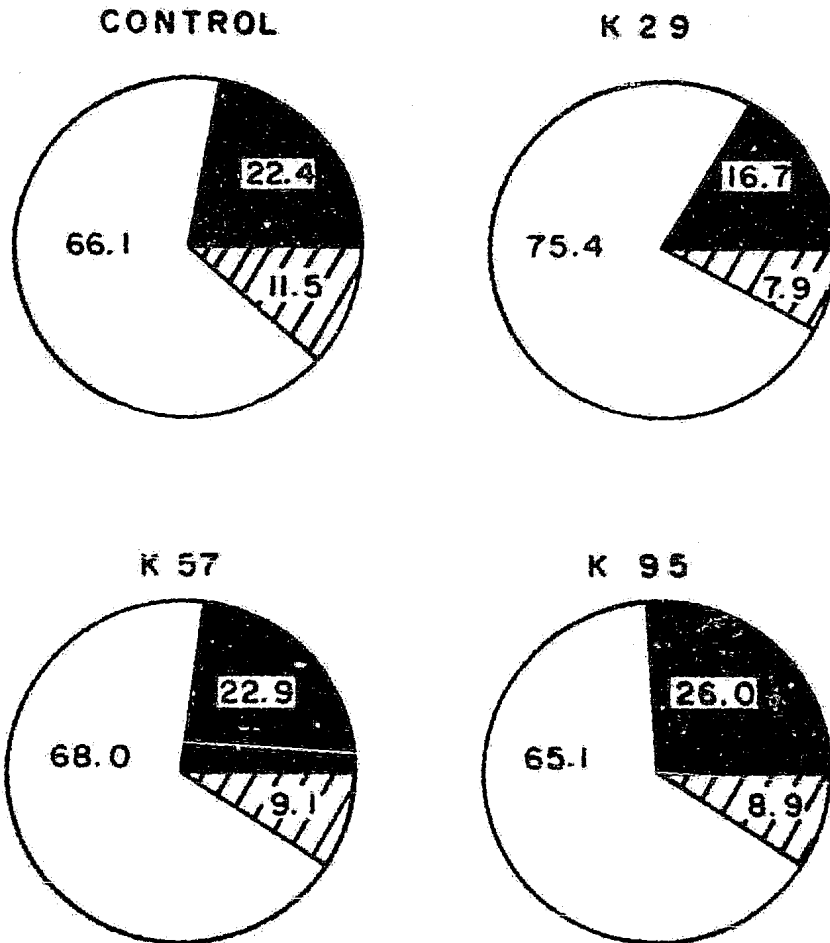


Figura 11.

Se muestran los porcentajes en 24 hrs de los tiempos totales de vigilia (obscurro) y las fases del sueño (en claro, SOL; y en rayado, MOR). En control y los días 29, 57 y 95 de estimulación. Notése la reducción de vigilia y del sueño MOR, concomitante al incremento del SOL, el día 29. Estos valores retornaron a los basales el día 57. Los mismos valores se observaron el día 95 de "Kindling".

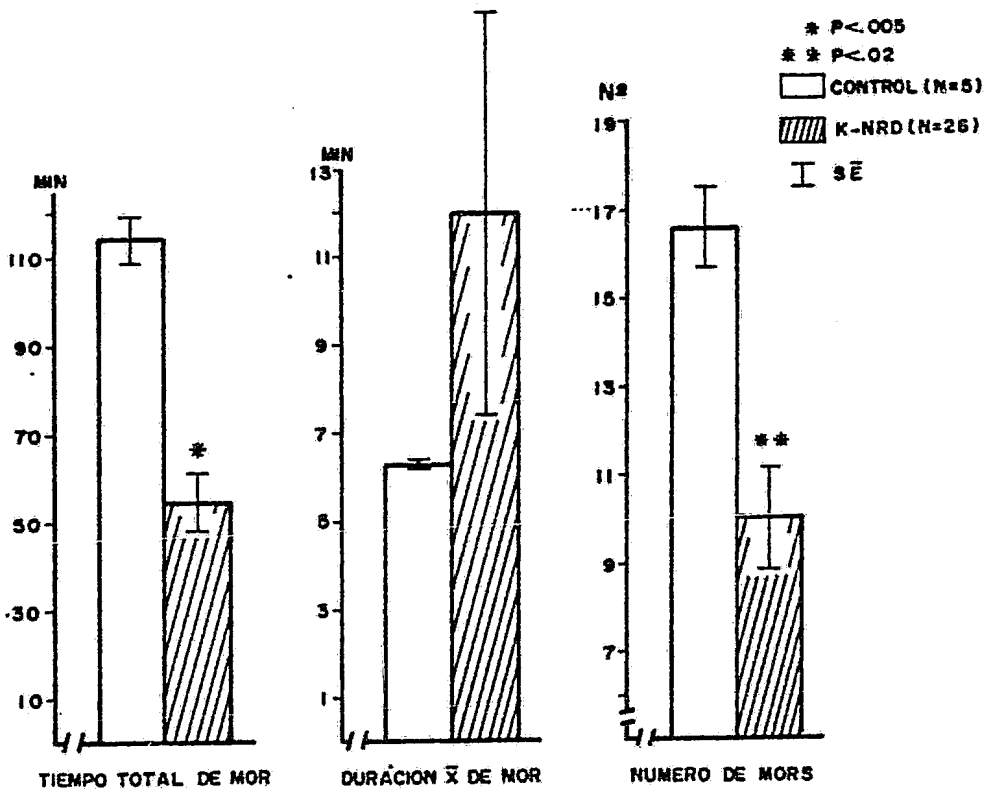


Figura 12.

Se muestra el análisis del tiempo total de sueño MOR (panel izquierdo), la duración promedio de las fases de sueño MOR (panel central) y el promedio del número de las fases de sueño MOR (panel derecho). La "n" de cada grupo experimental y las significancias, se indican en el ángulo superior derecho de la figura.

Administración de las Drogas

Reserpina

Con la dosis de 0.125 mg/kg de reserpina, se observó un efecto inductivo de la actividad PGO, pero las PDs no fueron modificadas. Cuando las dosis fueron aumentadas a 0.25 y 0.5 mg/kg, se provocó un cambio dramático en los efectos por la estimulación del NRD. Estos cambios fueron analizados 3, 24, 48 y 72 hrs después de la administración única de cualquiera de las 2 dosis de reserpina. Con ambas dosis, observamos un aumento del tono muscular de la nuca y del músculo lateral recto del ojo, sin embargo, la frecuencia, amplitud y duración de la PD del NRD, se decrementó. En forma concomitante, se presentó una depresión de la actividad de la corteza motora, de la corteza visual y del cuerpo geniculado lateral. Asimismo, observamos la aparición repentina de un período corto de atonía (cataplejía), actividad PGO y movimientos oculares rápidos (fig. 13). Estos resultados nunca se observaron con la estimulación única del NRD o con la administración de reserpina el primer día de "Kindling".

Con la dosis de 0.25 mg/kg, se presentó un hipnograma totalmente desorganizado, predominando vigilia y fase 1. El sueño MOR se observó muy disminuido y acumulado hacia el

final del estudio. El SPOL no se presentó en ningún momento. Asimismo, los períodos de tono y atonía, no correspondieron a las fases del sueño, predominando el tono aumentado.

ADMINISTRACION UNICA DE RESERPINA

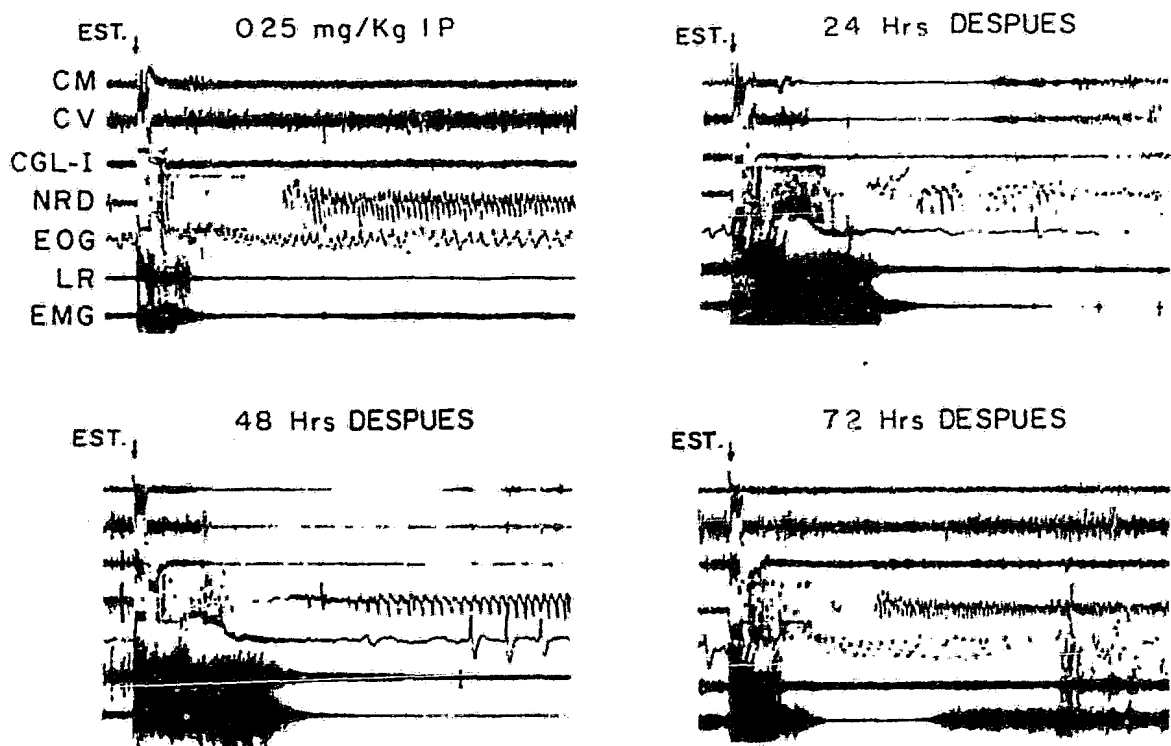
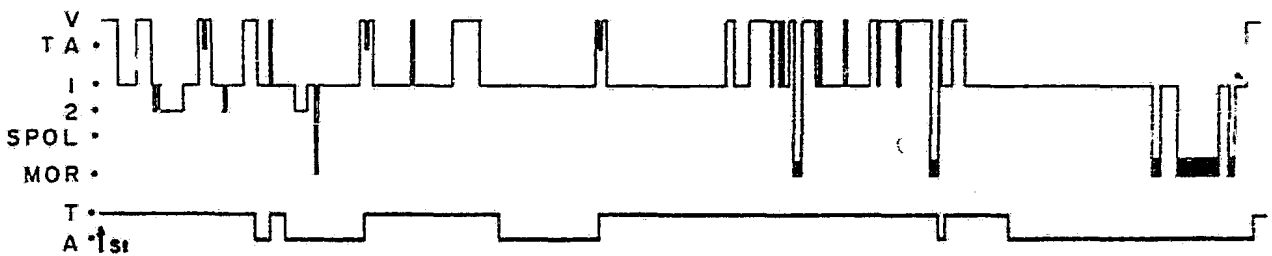


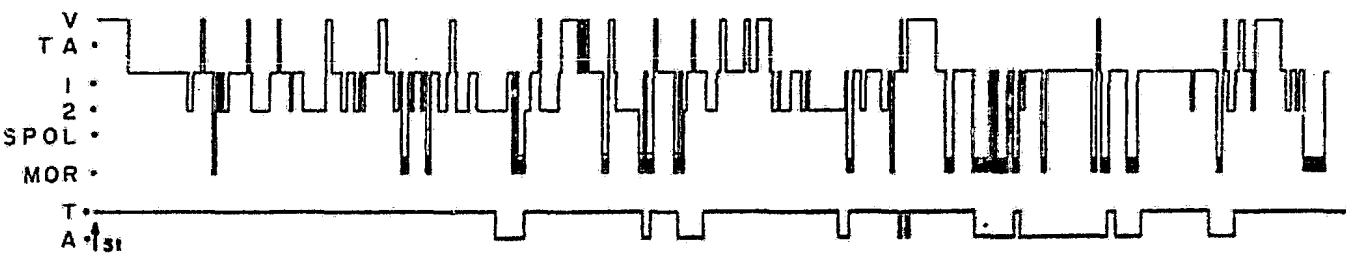
Figura 13. Administración única de reserpina. Los trazos corresponden a la aplicación del estímulo 3, 24, 48 y 72 hrs después de la administración. La frecuencia de la PD del NRD disminuyó. Asimismo, se observa completa atonía, actividad PGO y movimientos oculares rápidos a los 10 seg de la estimulación, lo que reproduce un cuadro de cataplejía. Las siglas indican lo mismo que en las figuras anteriores.

El hipnograma del día siguiente de la administración de 0.25 mg/kg de reserpina, mostró un aumento del tiempo total de sueño MOR, aunque permaneció fragmentado. Asimismo, las fases de sueño MOR no mostraron ninguna ciclicidad. La latencia de sueño MOR se redujo y los períodos de vigilia disminuyeron. El SPOL, al igual que en el registro anterior, no se presentó. Por último, los períodos de tono y atonía mostraron mayor correlación con los períodos de sueño y vigilia (fig. 14).

RESERPINA 0.25 mg /Kg (DIA 76)



(DIA 77)



10 min

Figura 14. Hipnogramas obtenidos el día de la administración de 0.25 mg/kg de reserpina (superior) y al día siguiente (inferior). En las ordenadas , V, vigilia; TA, aseo; 1,2, SPOL y MOR, las distintas fases del sueño; T, tono; y A, atonía. En el hipnograma superior se observa disminución del sueño MOR, así como ausencia de SPOL. En el inferior, es notorio el incremento del tiempo total y la fragmentación de la fase MOR y la disminución de la vigilia.

La dosis de 0.5 mg/kg de reserpina, indujo cambios marcados en el sueño. En la figura 15 se muestra el efecto de esta dosis el día de la administración y al día siguiente

RESERPINA 0.5 mg/Kg (DIA 91)

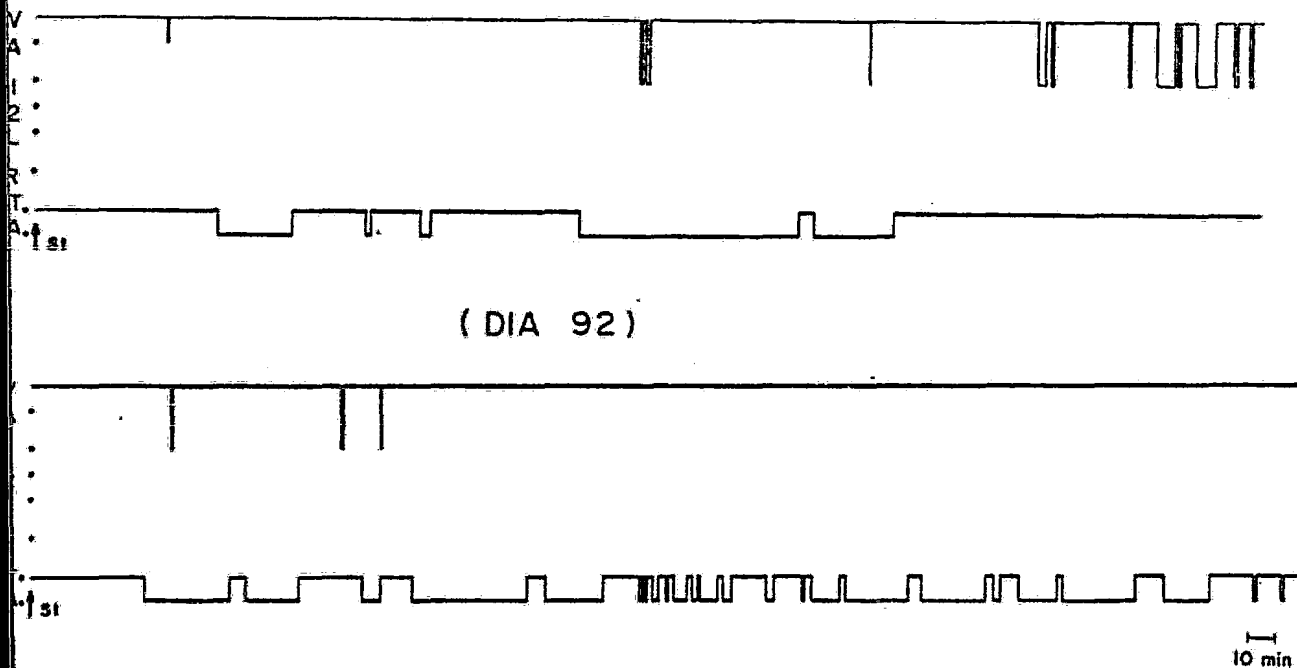


Figura 15. Hipnogramas que muestran el efecto de una sola administración de 0.5 mg/kg de reserpina. El día de la administración (superior) y 24 hrs después (inferior). Nótese el marcado insomnio en los dos estudios y la recuperación paulatina de los períodos de tono y atonía el día posterior de la administración.

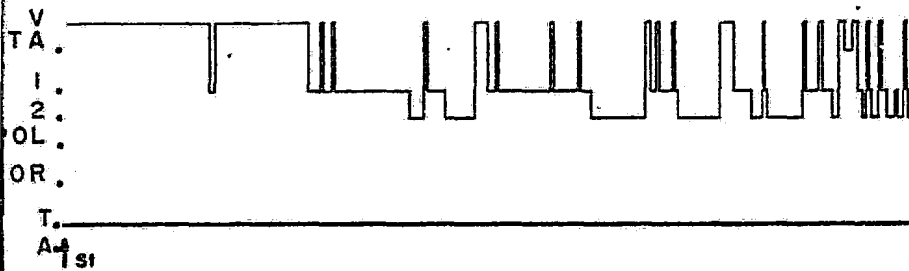
te. Estos cambios consistieron en la abolición del SPOL, sueño MOR y fase 2, en los días de estudio, prevaleciendo vigilia y poco tiempo de fase 1. En el primer estudio, se presentaron períodos prolongados de tono muscular, en cambio al día siguiente, estos períodos se redujeron y se alternaron con períodos de atonía.

Harmalina

Con una dosis de 5 mg/kg de harmalina, la estimulación del NRD produjo un largo incremento de la latencia de sueño, abolición del SPOL y del sueño MOR. También observamos una potenciación del temblor, producido por esta droga, abolición de la conducta de aseo e incremento del tono muscular concomitante al temblor. A las 24 hrs de la administración de la harmalina, la latencia de sueño disminuyó, al estimular el NRD, pero el sueño fue fragmentado. El sueño MOR se presentó con una latencia elevada y el tiempo total disminuido. Como el día anterior, el SPOL fue ausente (fig. 16).

La dosis de 15 mg/kg de harmalina, indujo 6 crisis convulsivas generalizadas, estas crisis se presentaron 17 min después de la estimulación del NRD y 29 min de la administración de la sustancia. Asimismo, se presentó un incremento del temblor y del tono muscular que persistió duran

HARMALINA 5 mg/Kg (DIA 211)



(DIA 212)

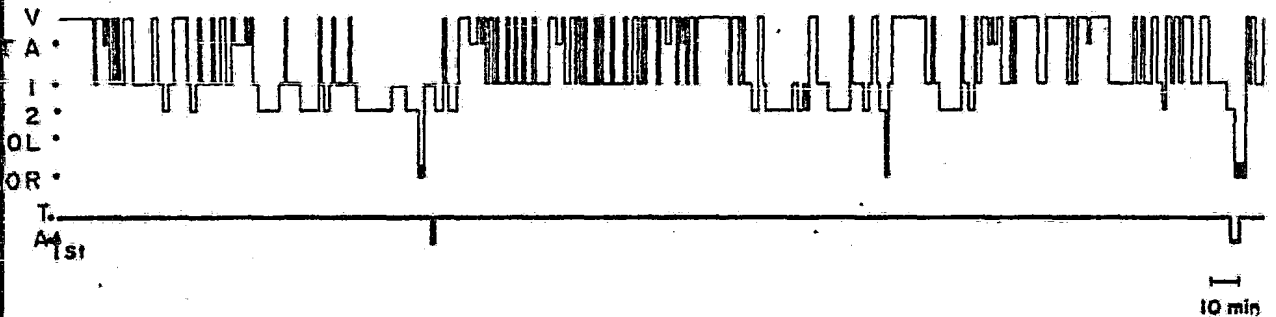


Figura 16. Hipnogramas que muestran el efecto de la administración única de 5 mg/kg de harmalina. El día 211 indica el día de estimulación, en el que además se administra la sustancia. Nótese el aumento de la latencia de sueño, la ausencia de sueño MOR y de SPOL, y los períodos frecuentes de vigilia. El hipnograma inferior se hizo al día siguiente de la administración. En el se observa la latencia de sueño disminuida, y el sueño MOR aunque en breves períodos, aparece. El sueño presenta más fragmentación que el día de la administración de la harmalina. Las ordenadas indican lo mismo que en hipnogramas anteriores, las abscisas, el tiempo de registro.

te los 2 días del estudio. La conducta de aseo no se presentó. El tiempo total de vigilia fue elevado. El tiempo total de sueño fue breve y se integró por fase 1 y un breve período de SPOL. El sueño MOR no se presentó en las 8 hrs de registro. El registro del día siguiente de la administración, mostró una disminución de la latencia de sueño y de la latencia de sueño MOR. Por razones técnicas, el estudio solamente ^{duró} ~~duró~~ 3 hrs, pero en este corto período se apreció mejor organizado el perfil del hipnograma (Fig. 17).

HARMALINA 15 mg / Kg

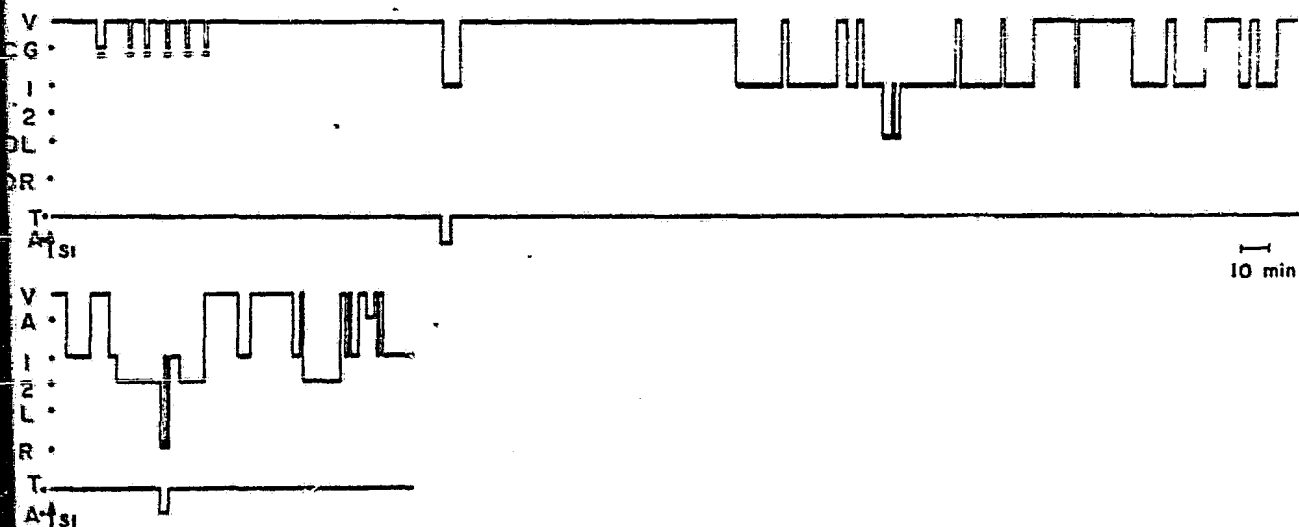


Figura 17. Se muestra el efecto de la administración única de 15 mg/kg de harmalina sobre el sueño. El día de la administración (superior) y el día siguiente (inferior). Marcado con (*) se indican las crisis convulsivas, en ese mismo hipnograma se nota un aumento importante de la vigilia. En el hipnograma inferior, se observa la latencia de sueño reducida y el sueño MOR se presenta tempranamente. y fragmentado. Las ordenadas, a excepción de (CG), que indica crisis convulsiva generalizada, indican lo mismo que los hipnogramas anteriores.

Un control estudiado con esta dosis (15 mg/kg) en ausencia del "kindling" , no presentó crisis convulsivas o algún otro signo de epilepsia.

Naloxona

Las dosis de naloxona fueron inyectadas intraperitonealmente, 15 min antes de la estimulación "kindling" del NRD.

Con la dosis de 0.9 mg/kg no observamos efectos importantes durante el correspondiente día de registro, pero 24 hrs después, se presentaron alteraciones en el hipnograma. Estas alteraciones consistieron en el incremento de la latencia de sueño MOR, abolición de SPOL, fragmentación del sueño, un incremento del tiempo total de vigilia y un incremento del tono muscular por largos períodos (fig. 18).

La dosis de 5.4 mg/kg provocó una desorganización del hipnograma desde el día de la administración, que consistió en un aumento de la latencia de sueño, aumento de la latencia de sueño MOR y abolición de SPOL. El sueño MOR se acumuló hacia las últimas horas del registro y se presentó fragmentado. Los movimientos oculares rápidos característicos de esta fase, disminuyeron de densidad.

En el registro del día siguiente a la administración de la naloxona, se observó un fenómeno de "rebote," esto

NALOXONA 0.9 mg/Kg (DIA 201)

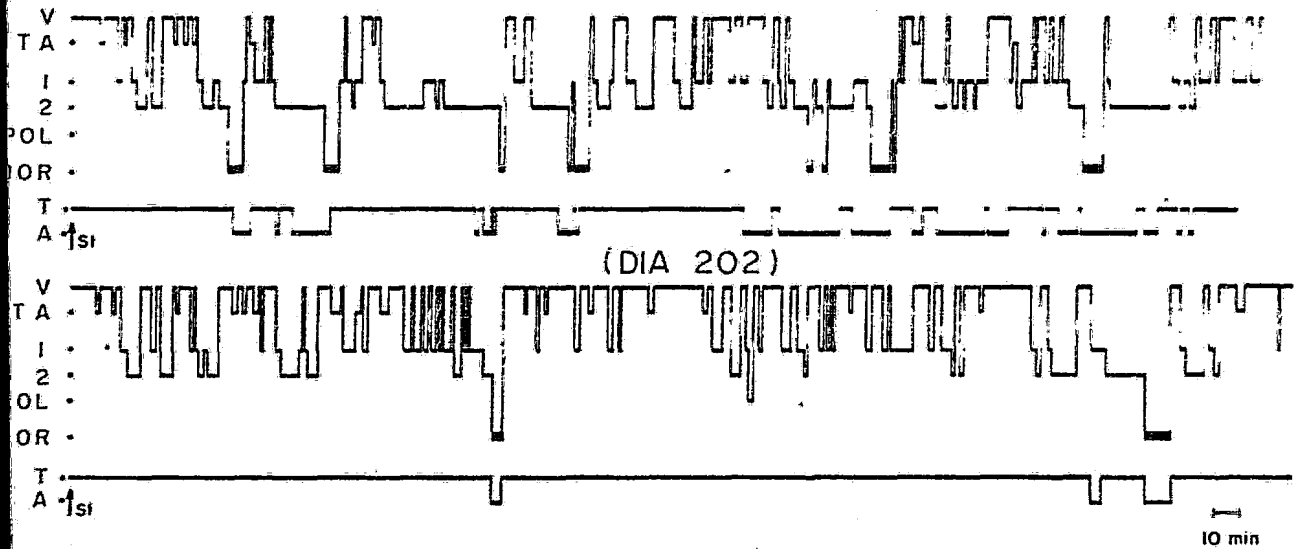


Figura 18. Se muestra el efecto de 0.9 mg/kg de naloxona sobre el sueño. El hipnograma superior corresponde al día de la administración, el inferior, al día siguiente. El efecto de esta sustancia, se hace mas evidente a las 24 hrs de su administración, al aumentar la latencia de sueño MOR y disminuir el tiempo total de esta fase. Las ordenadas indican las mismas variables que en hipnogramas anteriores.

es, la latencia de sueño, así como la de sueño MOR, fueron acortadas y durante las dos primeras hrs de registro, predominó sueño de ondas lentas. A partir de la segunda hora solamente se presentó la fase I fragmentada. El SPOL no se pre-

sentó durante las 8 hrs del registro. Los tiempos totales de sueño MOR y del sueño de ondas lentas, se mostraron importantemente disminuidos. Finalmente, el tono muscular aumentado, persistió durante el registro (figura 19).

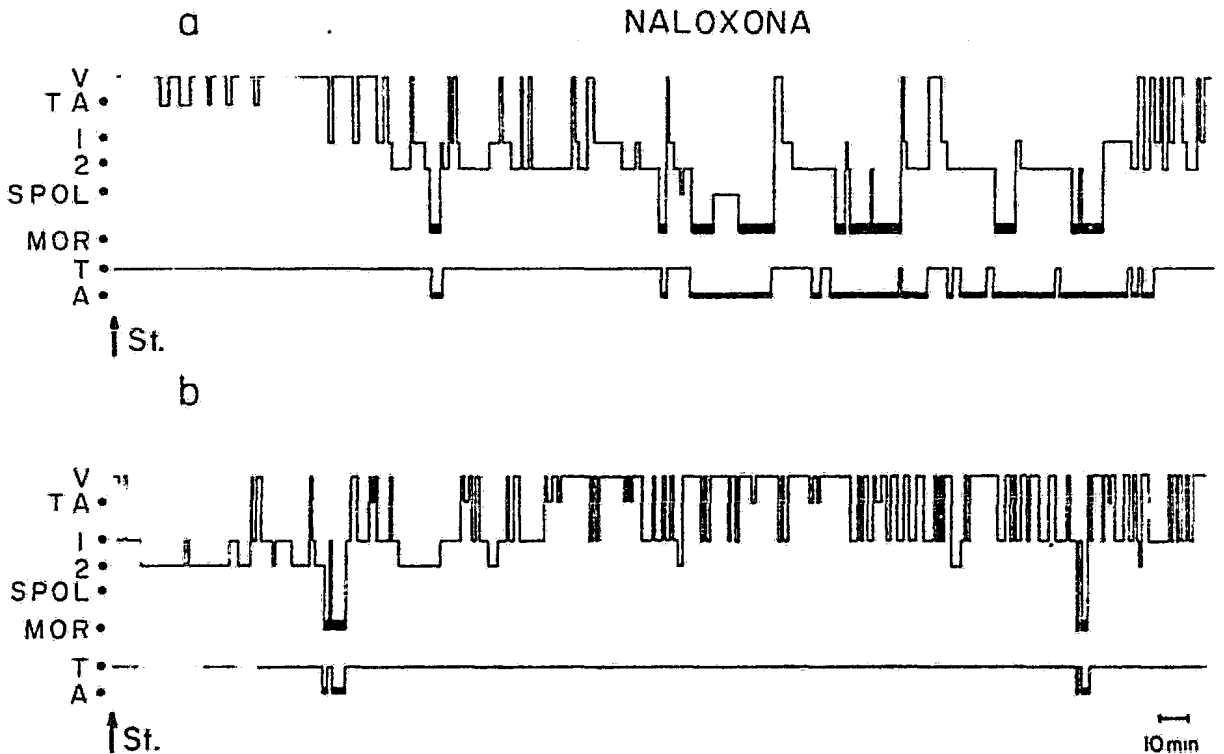


Figura 19. Se ilustra el efecto de la administración única de 5.4 mg/kg de naloxona. a) corresponde al día de la administración; b) 24 hrs después. En b) se observa el sueño muy fragmentado, el sueño MOR disminuido y ausencia de SPOL.

"Kindling" cada Hora

Durante el período de 10 hrs, en el que se estimulaba a los animales cada hora con los mismos parámetros de estimulación que en el "kindling" diacrónico, observamos en comparación al control, una disminución significativa ($p < 0.001$) de la latencia de sueño, la latencia de su ño MOR aumentó y el tiempo total de esta fase disminuyó notablemente. Asimismo, el tiempo total de sueño de ondas lentas, no se vió modificado.

La administración de 5.4 mg/kg de naloxona (2 veces al día), abolió estos efectos, esto es, provocó un incremento de la vigilia y la fragmentación notoria del sueño. El tiempo total de sueño MOR persistió disminuido y la latencia de esta fase aumentada (figura 20).

Cuando se estimuló el NRD cada hora y se administró cualquiera de las dos dosis (0.9 ó 5.4 mg/kg i.p.) de naloxona una vez al día, la latencia de sueño, que mostró una tendencia a disminuir por el efecto de la estimulación del NRD, fue revertida. Esto es, cuando se administró 0.9 mg/kg de naloxona, se observó un ligero incremento de la latencia de sueño. Este efecto fue más evidente con la administración de 5.4 mg/kg de la sustancia (figura 21).

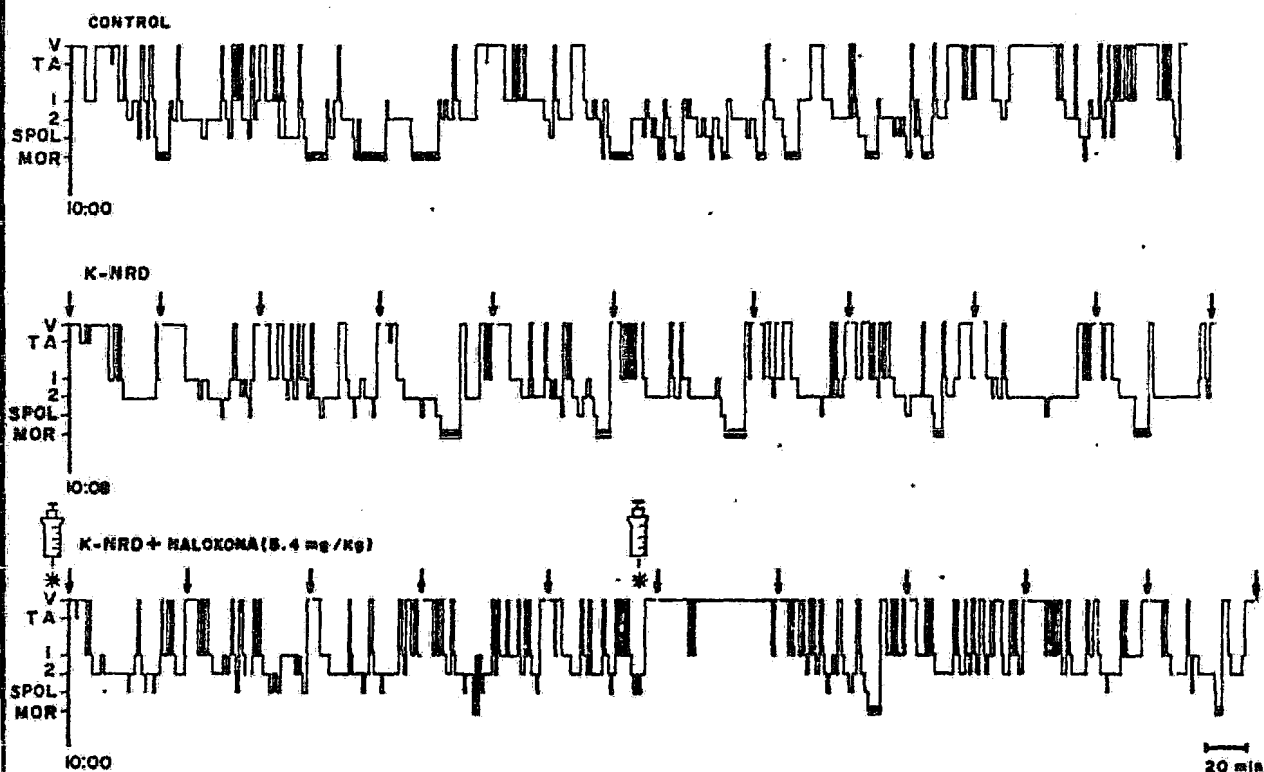


Figura 20. Hipnogramas de 10 hrs de duración de diferentes situaciones experimentales: control (superior), estimulación del NRD cada hora (central) y la administración de naloxona (indicada con jeringas) mas la estimulación del NRD cada hora. Los asteriscos indican el momento de la administración de la sustancia. Las siglas en las ordenadas señalan los mismos parámetros de sueño que en los hipnogramas anteriores. Nótese el incremento de la vigilia y la reducción del sueño MOR por la convinación del "kindling" y la naloxona.

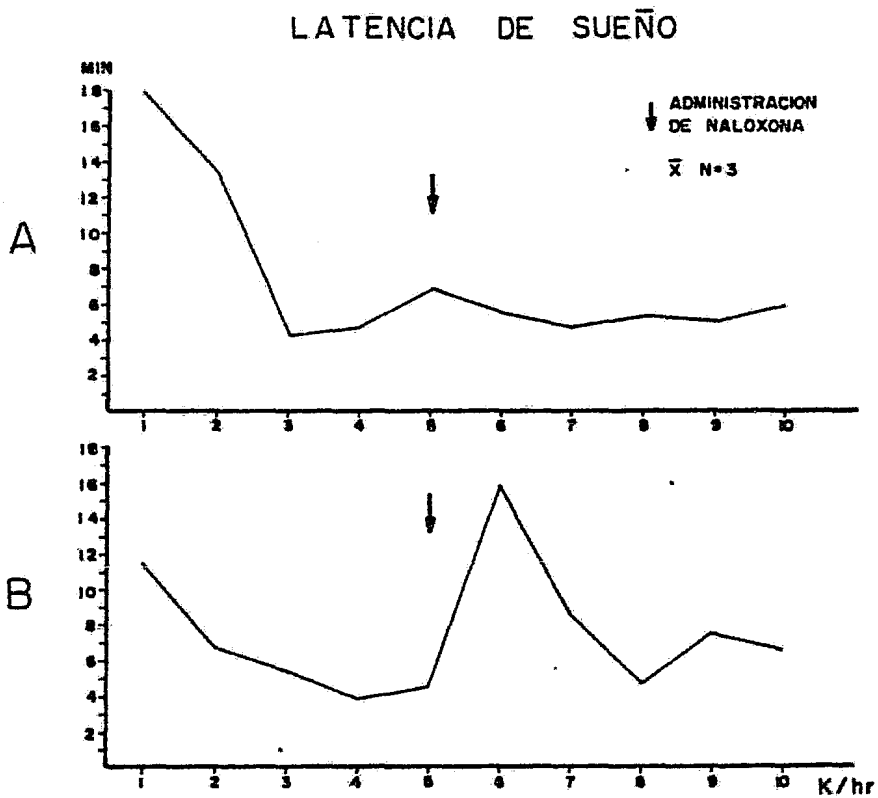


Figura 21. Se ilustra la latencia de sueño durante el "kindling" de cada hora y el efecto de la administración de naloxona (flechas). En (A) el resultado de 0.9 mg/kg y en (B) el efecto de 5.4 mg/kg de la sustancia. Nótese el incremento de la latencia de sueño por efecto de la dosis de 5.4 mg/kg.

El tiempo total de SOL no se vió alterado por la dosis menor de naloxona, pero con la dosis de 5.4 mg/kg , esta fase del sueño quedó abolida por una hora, posteriormente, recobró los valores basales (fig. 22).

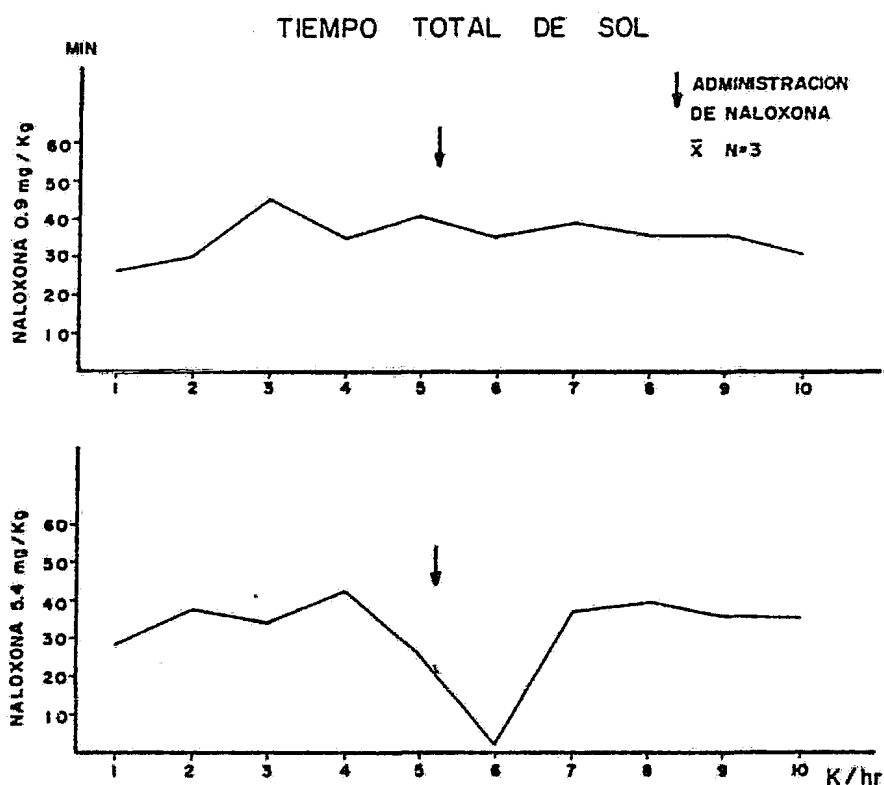


Figura 22. Tiempo total de sueño de ondas lentas durante el kindling horario y la administración de naloxona. La gráfica superior muestra el efecto de 0.9 mg/kg y la gráfica inferior de la dosis de 5.4 mg/kg de naloxona. En las abscisas se indican las estimulaciones del NRD cada hora. Nótese la disminución del tiempo total del SOL cuando se administra la dosis mayor.

El tiempo total de SPOL, también mostró cambios dependientes de la administración de las dosis de naloxona. Estos cambios consistieron en la disminución del tiempo total de SPOL, siendo de mayor magnitud con la dosis alta (figura 23).

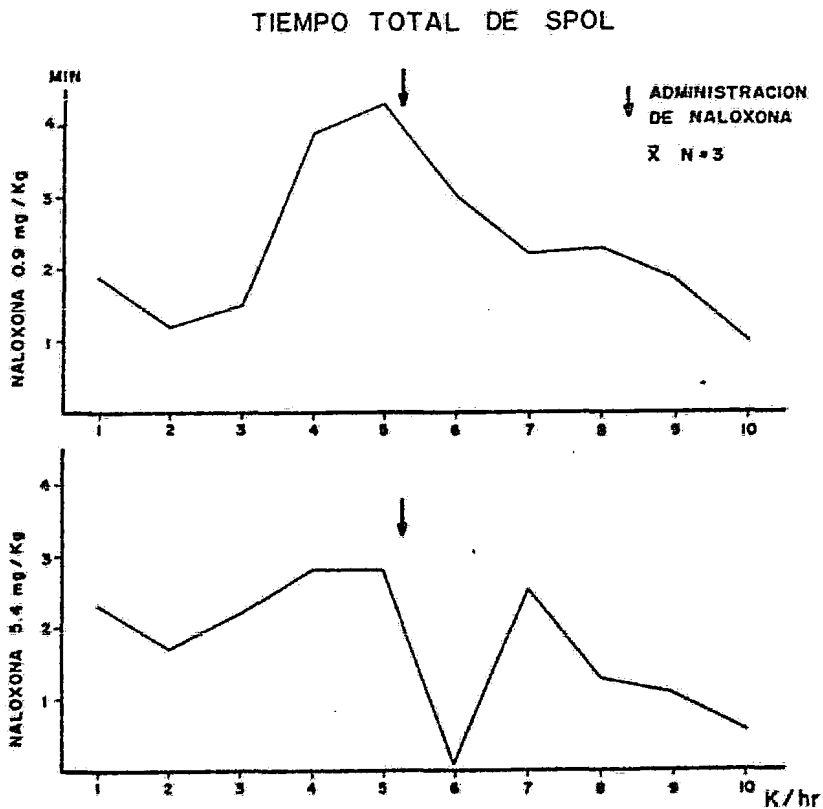


Figura 23. Tiempo total de sueño fásico en ondas lentas (SPOL) durante el "kindling" horario mas la administración de las diferentes dosis de naloxona (flechas). Nótese la disminución de esta variable por la administración de la dosis alta (gráfica inferior).

El sueño MOR fue suprimido durante 2 hrs por la dosis baja de naloxona. En comparación, la dosis alta produjo este efecto solamente durante una hora, seguido de una recuperación en forma de 'rebote' (figura 24).

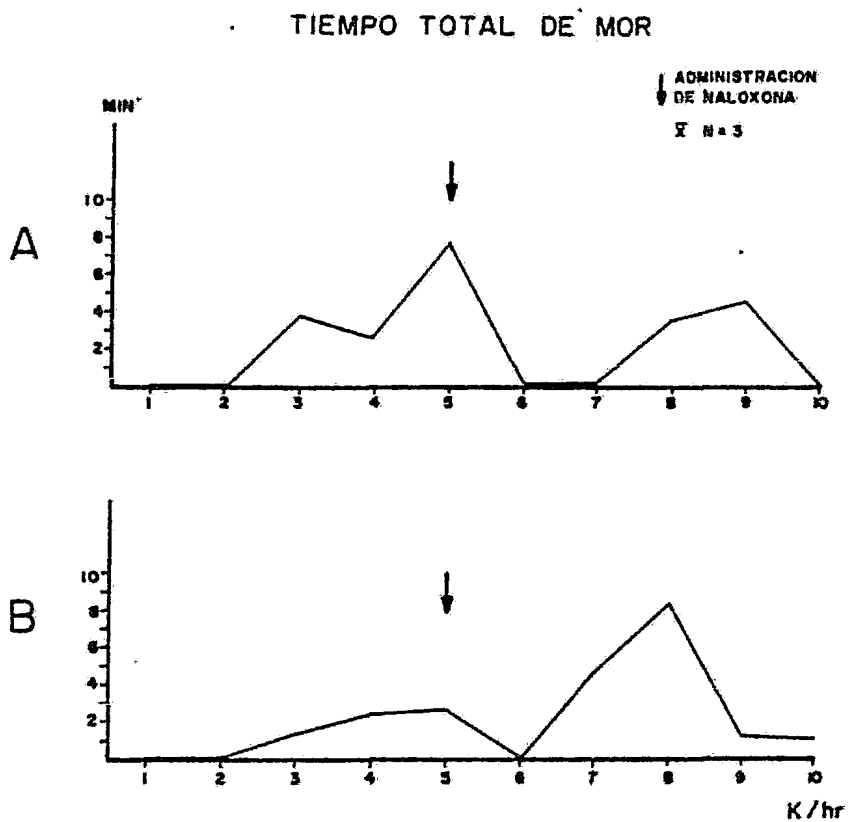


Figura 24. Gráfica que ilustran el efecto de las dos diferentes dosis de naloxona durante el kindling horario. El efecto más marcado se presentó con la dosis menor (A). En (B), este efecto fue menos duradero y fue seguido de un fenómeno de rebote.

En forma similar, la incidencia de actividad PGO fue más afectada por la dosis menor en contraste con la dosis alta. Esta última aunque indujo una disminución de la actividad PGO, fue de menor duración seguido de una recuperación marcada (figura 25).

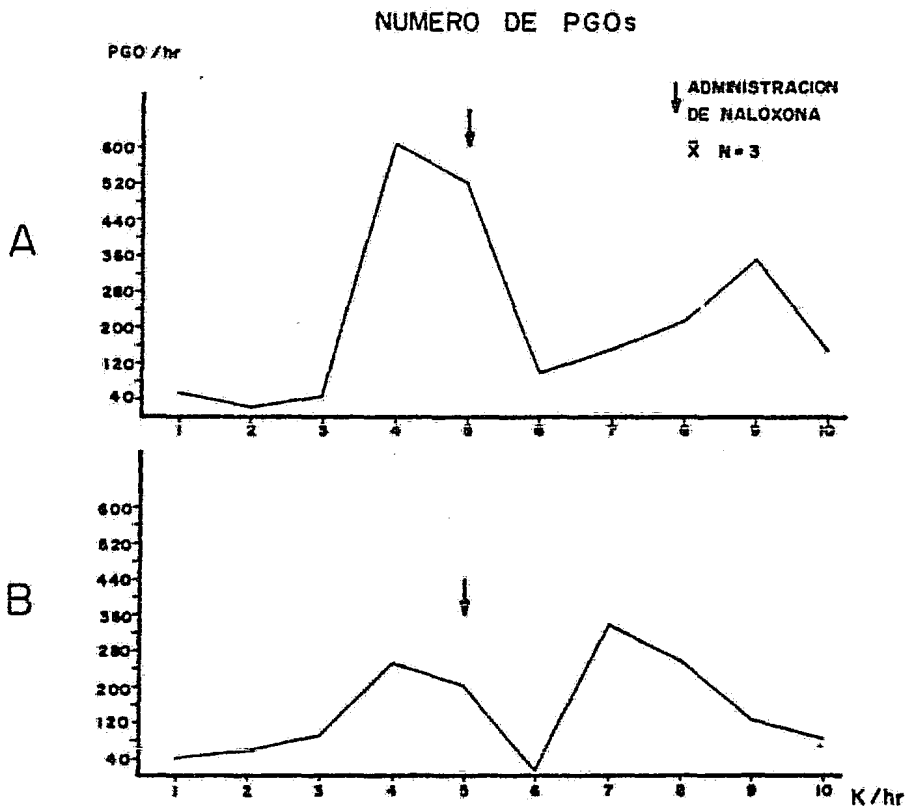


Figura 25. Número de espigas ponto genículo occipitales por hora, durante el kindling horario y la administración de naloxona, tanto con la dosis baja (A), como en la dosis alta (B). El efecto mas duradero se presentó con la dosis menor, en cambio, la dosis mayor, lo indujo en forma mas rápida y fue seguido de una recuperación mas temprana.

DISCUSION

Desde el punto de vista conductual, nuestros animales no mostraron signos de epileptización como ha sido descrito en el "kindling" de otras estructuras como el de la amígdala del lóbulo temporal (Goddard y col., 1969), el área dentada del hipocampo (Bliss y Gardner-Medwin, 1973) y la corteza frontal (Wake y Wada, 1976). Este hecho es de importancia para el concepto de la fisiopatología de las epilepsias. La hipótesis "centro-encefálica" (Penfield y Jasper, 1954) no encuentra apoyo en nuestros resultados, ni en los de otros autores que han explorado el "kindling" del tallo cerebral (Stevens y Livermore, 1978).

Todos los animales mostraron una respuesta de evitación a la caja experimental, asociándosele propiedades aversivas, lo que no fue medido específicamente, pero que fue muy consistente.

El "Kindling" de otras áreas sub-corticales caudales y el área tegmental ventral, tampoco producen crisis aún después de 2 meses de estimulación diaria (Stevens y Livermore, 1978). En cambio, el 50% de los animales, desarrollaron progresivamente miedo, temor, pérdida de la conducta social y lentificación de la actividad eléctrica del núcleo acumbens ipsilateral.

Las diferencias relevantes entre el "kindling" del núcleo rafe dorsal y el "kindling de la amígdala, parecen

contradecir la proposición de Nauta (1958), en la cual incluye las estructuras pontinas en el Sistema Límbico. Más bien, las respuestas conductuales y electrográficas de los animales estudiados, se relacionaron al sistema visual, lo que estaría de acuerdo con los resultados de Foote y col. (1974), quienes al estimular el rafe del tallo cerebral, produjeron una facilitación de la mayoría de las neuronas del cuerpo geniculado lateral.

Asimismo, nuestros animales fueron siempre capaces de responder a la estimulación ambiental, justo después de la estimulación del NRD, esto representa una diferencia fundamental con los animales con "kindling" de amígdala, que no son responsivos a estímulos ambientales cuando el "Kindling" se encuentra avanzado (Solís y col., 1979).

Las alteraciones electrográficas de la PD del NRD, difieren de la PD de la amígdala, tanto en la amplitud como en la frecuencia, es decir, las manifestaciones eléctricas del "Kindling" del NRD, van disminuyendo hasta finalmente desaparecer, reapareciendo cuando la intensidad de los estímulos era aumentada, es decir, como una forma de habituación-deshabituación.

Consideramos necesario enfatizar que la PD del NRD descrita en esta tesis es la post-descarga más prolongada, por estimulación de una estructura del cerebro, de que se tenga noticia, en la experiencias de estimulación eléctrica, aislada o repetida.

Otra característica de la PD del NRD, es que no interfiere con el inicio del sueño, más aún, ésta reduce la latencia de sueño MOR y aumenta la duración de los períodos de esta fase. Esto parece ser una de las características no convulsivas de la PD del NRD, ya que las PD inducidas por estimulación eléctrica supra-máxima (electroshock) (Cohen y Dement, 1966; Solís y col., 1974) o estimulación tipo "Kindling" (Tanaka y col., 1975; Shouse y Sterman, 1981 a, 1981 b) ambas técnicas aumentan la latencia de la primera fase de sueño MOR por arriba de 6 hrs y por otra parte, el "Kindling" de amígdala produce una disminución del tiempo total de sueño MOR en 24 hrs (Tanaka y col., 1976; Sterman y Shouse, 1981).

Esta información permite suponer que los mecanismos responsables del "Kindling" de amígdala y los del rafe, son diferentes. El NRD puede ser considerado como un punto negativo para el "kindling", porque no responde al proceso del "kindling" convulsivo, es decir, que las manifestaciones conductuales y electrográficas no indicaron algún tipo de epilepsia (Goddard y col., 1969). Sin embargo, nosotros pensamos que el término "kindling" en este caso está justificado, como un proceso de desarrollo neural que se incrementa con la estimulación diaria, como fue observado por los cambios en la latencia de sueño, en los cambios de amplitud de la actividad PGO, en las modificaciones en los tiempos totales de las fa-

ses del sueño y en las alteraciones conductuales y bioeléctricas cuando se administraron las sustancias.

Ha sido propuesto que el "kindling" es un proceso de aprendizaje (Goddard y Douglass, 1975) y es interesante recordar que en los estudios clásicos concernientes a la habituación sensorial, se ha sugerido que este proceso es un aprendizaje negativo (Hernández-Peón, 1955).

El hecho de que la estimulación eléctrica del NRD induzca analgesia (Oliveras y col., 1975), refuerza la idea de un control central de la excitabilidad de vías aferentes, esto y el conocimiento del papel del NRD en los procesos del sueño (Jouvét, 1969), permite asumir que el "Kindling" del NRD puede inducir cambios plásticos que se manifestarían como relacionados a cambios en el sueño o en el control del dolor. Las bases neurohumorales pueden ser explicadas en términos del incremento de la serotonina basal liberada en la corteza cerebral, después de la estimulación eléctrica del rafe (Aiello-Malmberg y col., 1979).

Desde el punto de vista de los efectos de la reserpina, es posible que las indolaminas y/o las catecolaminas estén involucradas en el origen de la PD del NRD, ya que desde la dosis de 0.125 mg/kg hasta las dosis altas, se redujo siempre la frecuencia y la duración de las PDs. Este efecto duró arriba de 48 hrs, el tiempo en el que se ha observado que la reserpina provoca la depleción máxima de aminas biogénicas (Brodie y col., 1966). La reserpina indujo una reduc-

ción de la duración de la PD del NRD, en contraste, Arnol y col. (1973), encontraron una facilitación del desarrollo de crisis amigdalinas en ratas reserpinizadas y estimuladas previamente con la técnica del "Kindling". Estos efectos opuestos con la reserpina, confirman la diferente integración neuronal de la post-descarga del NRD y la de la amígdala.

Las dosis de reserpina de 0.25 y 0.5 mg/kg, modificaron dramáticamente las respuestas del NRD a la estimulación eléctrica. La atonía muscular en forma repentina, aproximadamente 10 seg después de la estimulación del NRD, nos hace pensar que los animales pasaban a un estado de cataplejia, seguido de la aparición de movimientos oculares rápidos (MOR), sacudidas fásicas del músculo lateral recto del ojo y actividad PGO. Por estos resultados, nosotros concluimos que la administración de reserpina más electroestimulación intermitente del NRD puede constituir un modelo experimental de Narcolepsia, ya que en esta enfermedad, la cataplejia seguida de sueño, es uno de los síntomas cruciales.

Ha sido postulado que la aparición periódica de los episodios de MOR ocurre por una interacción recíproca de un grupo particular de células del cuerpo tegmental celular y el locus coeruleus (Hobson y col., 1973). En nuestros experimentos es probable que suceda un aumento de la liberación de serotonina, que se supone interviene en el disparo del generador del ciclo de SOL-Sueño MOR (Jouvet, 1972), en efecto, esto fue corroborado por el constante acortamiento de la

latencia de sueño.

La aparición inmediata de sueño MOR después de la estimulación del NRD en los animales reserpinizados, parece apoyar el papel colinérgico en el disparo de esta fase del sueño (Dell y Puizillout, 1976).

El kindling horario confirmó los resultados del "kindling" diacrónico, puesto que disminuyó la latencia de sueño, sin embargo, no se observó el mismo efecto en cuanto a la latencia de sueño MOR.

La administración de harmalina, produjo los efectos opuestos a aquellos ocurridos espontáneamente con el "kindling" del NRD, específicamente un marcado aumento de la latencia de sueño y disminución en el tiempo total de sueño. Dado que esta droga aumenta la disponibilidad de monoaminas, nuestros resultados tienden a apoyar los datos reportados por Jouvett (1967 a), concernientes a los cambios en el sueño.

Las crisis convulsivas generalizadas que aparecieron después de la administración de 15 mg/kg de harmalina, no parecen haber sido inducidas ni por la dosis, ni por la estimulación en sí, pero sí por un fenómeno complejo, en el cual los cambios en el SNC asociados al "kindling" del NRD, modificaron la respuesta a este agente farmacológico. Una explicación tentativa a este fenómeno, que podría ser propuesta, sería que la latencia de aparición de las crisis convulsivas y su distribución intermitente, podrían indicar un proceso de facilitación-desfacilitación. Asumiendo que la

actividad de la serotonina es aumentada por el "kindling", es posible que un cierto nivel de liberación de serotonina en fibras presinápticas serotoninérgicas ocurra y que esta depleción facilite la penetración de harmalina dentro de los almacenes de serotonina (Barragán y Delhaye-Bouchand, 1980). Posteriormente, la harmalina podría ser liberada con un falso transmisor, ejerciendo un agonismo parcial post-sináptico en el receptor de 5-HT (Barragán y Luján, 1981). Estas conclusiones también parecen apoyarse en el hecho de que la harmalina, como un iMAO, penetra en la fibra nerviosa (Tanaka y col., 1975) y que esta acción se facilita por la aplicación previa de PCPA (Headley y col., 1976).

Más aún, datos disponibles sobre las propiedades "tremorígenas" de la harmalina, revelan que el temblor, con esta dosis, no aparece antes de la maduración del sistema de 5-HT (Barragán y Delhaye-Bouchand, 1980), es disminuido por la denervación química con 5-6 y 6-7 DHT (Wiklund y col., 1977) y también por la destrucción electrolítica del núcleo del rafe (Costall y col., 1976). Esto nos hace creer que el recambio de serotonina está aumentado de alguna manera en nuestros animales con "kindling" del NRD y que causa la facilitación de los efectos de la harmalina. Un incremento similar en los niveles de 5-HT ha sido observado con la aplicación previa de 5-HTP.

Nuestros estudios de naloxona, se justifican por

la reciente demostración de terminales e interneuronas encefalinérgicas en el núcleo del rafe (Hökfelt y col., 1977; Moss y col., 1980, 1981; Sar y col., 1978). Sus mayores efectos sobre el sueño ocurrieron con la combinación del "kindling" del NRD los que se presentaron 24 horas después de la administración. No hay evidencia en la literatura para ningún efecto retardado de la naloxona; por el contrario, sus principales efectos se presentan inmediatamente de la absorción (15 min) y hasta 4 horas más tarde. Más aún, ésta es completamente metabolizada en menos de 24 horas.

Proponemos que los efectos demorados descritos aquí resultaron de la operación conjunta de dos procesos opuestos: 1) el efecto agudo de naloxona, en el cual los receptores de los opiáceos son bloqueados, 2) el "kindling" del NRD a largo plazo que induce facilitación de las características liberadoras y/o metabolizadoras de la regulación de encefalinas.

Esta última posibilidad está apoyada por Vindrola y col. (1981) quienes mostraron un incremento en los niveles de metionina-encefalina y leucina-encefalina en el "kindling" de amígdala. Así, la respuesta metabolizadora producida por el bloqueo agudo del receptor opioide en conjunción con los efectos a largo plazo del "kindling" del NRD, puede conducir a fluctuaciones demoradas en los niveles de encefalinas.

La acción de la naloxona en el "kindling" horario abre un camino interesante en el papel de los opioides endógenos. La participación de las endorfinas (metionina-encefalina y leucina-encefalina) en la generación o mantenimiento de la actividad PGO. Puesto que la inyección de naloxona (antagonista de los opiáceos), parece deprimir esta actividad, esta hipótesis abriría una nueva perspectiva en cuanto a los mecanismos generadores y de propagación de las PGO, que, como señalamos desde el principio de esta tesis, se han atribuido exclusivamente a procesos colinérgicos y/o monoaminérgicos (Hobson y col., 1973; Jouvét, 1972).

Por otra parte, no es de sorprender que las encefalinas participaran en los procesos del sueño, puesto que son muy abundantes en el complejo nuclear del rafe y en la sustancia gris periacueductal (Hökfelt y col., 1977; Moss y col., 1980, 1981; Sar y col., 1978).

También es bien conocido el hecho de que el sueño cumple funciones analgésicas y bien cabría la posibilidad de que al activarse los grupos neuronales del rafe en sueño de ondas lentas, produjeran no solamente serotonina, sino que se incrementara la actividad de células cuyas terminales producen o secretan opioides endógenos.

Finalmente, ya que el "kindling" del tallo cerebral, parece tener propiedades que pueden pasar inadvertidas en la estimulación eléctrica breve o por lesiones expe-

rimentales , nosotros creemos que el uso combinado de estas técnicas, con la administración de agentes farmacológicos puede ser útil para confirmar o rechazar la competencia de teorías acerca de la organización del sueño.

CONCLUSIONES

1. El "kindling" del núcleo rafe dorsal (NRD), induce la aparición de ondas lentas, y acorta la latencia de la fase MOR del sueño.
2. La administración de reserpina, aunada al "kindling" del NRD, puede constituir un modelo experimental del trastorno del sueño denominado Narcolepsia.
3. El efecto "kindling" del NRD, es diferente al efecto "kindling" de otras áreas cerebrales.
4. El "kindling" del NRD no provoca signos de epilepsia; ni conductual, ni electrofisiológica.
5. El "kindling" del NRD produce una post-descarga (PD) local que nunca se propaga a otras regiones cerebrales.
6. La PD del NRD, es la más prolongada que hasta el momento se haya reportado, y que persiste aún durante las distintas fases del sueño.

7. Los resultados de esta tesis, apoyan la idea de que la estimulación tipo "kindling" es aplicable al estudio de la plasticidad nerviosa. Es decir, puede enfocarse al entendimiento de fenómenos diferentes al de la epilepsia.

8. El uso de sustancias psicotrópicas, asociadas al modelo "kindling" puede ser una alternativa para el conocimiento de regiones cerebrales que intervienen en la génesis y mantenimiento del sueño.

REFERENCIAS

- Adler, M.W. Increased sensitivity to pentylenetetrazol and fluorothyl following cortical ablations in rats. J. Pharmacol. exp. Ther., 148: 131-135, 1965.
- Aiello-Malmberg, P., Bartolini, A., Bartolini, R. and Galli, A. Effects of morphine, physostigmine and raphe nuclei stimulation on 5-Hydroxy-tryptamine release from the cerebral cortex of the cat. Brit.J.Pharmacol., 65: 547-555, 1969.
- Alonso de Florida, F. y Delgado, J.M. Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala. Am.J.Physiol., 193: 223-229, 1958.
- Arnold, P.S., Racine, R.J. and Wise, R.A. Effects of atropine, reserpine, 6-Hydroxy-dopamine, and handling on seizure development in the rat. Exp. Neurol., 40: 457-470, 1973.
- Aserinsky, E. and Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science, 118: 273-274, 1953.
- Balzano, E. et Jeannerod, M. Activité multi-unitaire de structures sous-corticales pendant le cycle veille-sommeil chez le chat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 28: 136-145, 1970.
- Barragán, L.A. and Delhaye-Bouchand, N. Harmaline-induced activation of the olivo-cerebellar system in young rabbits: Further evidence for a transient multi-innervation of Purkinje cells by climbing fibres. Neuropharmacol., 19: 305-310, 1980.
- Barragán, L.A. y Luján, M. La harmalina, un agonista parcial a nivel del receptor serotoninérgico en el ileo de cobayo. XXIV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., pp. 54, 1981.
- Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G.F. and Zanchetti, A. Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: The midpontine pretrigeminal preparation. Arch.ital.Biol., 97: 1-12, 1959.
- Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G.F. and Zanchetti, A. Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science, 128: 30-32, 1958.

Batsel, H.L. Electroencephalographic synchronization and desynchronization in the chronic "cerveau isolé" of the dog. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 12: 421-430, 1960.

Baxter, B.L. Elicitation of emotional behavior by electrical or chemical stimulation applied at the same loci in cat mesencephalon. Exp. Neurol., 21: 1-11, 1968.

Berger, H. Über das elektroencephalogramm des menschen. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 87: 527-570, 1929.

Berger, H. Das elektroencephalogramm des menschen. Nova Acta Leopoldina, 6: 173-309, 1938.

Berger, R.J. Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. Science, 134: 840, 1961.

Berlucchi, G., Maffei, L., Moruzzi, G. and Strata, P. EEG and behavioral effects elicited by cooling of medulla and pons. Arch. ital. Biol., 102: 372-392, 1964.

Berman, A.L. The Brain stem of the cat, The University of Wisconsin Press, Madison, 1968.

Bircher, R.P., Kanai, T. and Wangs, S.C. Intravenous, cortical and intraventricular dose-effect relation ship of pentylenetetrazol, picrotoxin and deslanoside in dogs. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 14: 256-267, 1962.

Bishop, E.J. The strychnine spike as a physiological indicator of cortical maturity in the postnatal rabbit. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 2: 309-315, 1950.

Bliss, T.V.P. and Gardner-Medwin, A.R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of unanesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. Lond., 232: 357-374, 1973.

Bonvallet, M., Dell, P. and Hiebel, G. Tonus sympathique et activité électrique corticale. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 6: 119-144, 1954.

Bremer, F. Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 118: 1235-1241, 1935.

Bremer, F. L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. Bull. Acad. roy. Méd. Belg., 4: 68-86, 1937.

- Bremer, F. Cerebral hypnogenic centers. Ann. Neurol., 2: 1-6, 1977.
- Brodal, A., Walberg, F. and Taber, E. The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III Afferent connections. J. comp. Neurol., 114: 261-281, 1960.
- Brodie, B.B., Commer, M.S., Costa, E. and Dlabac, A. The role of brain serotonin in the mechanism of the central action of reserpine. J. Pharmacol. exp. Ther., 152: 340-350, 1966.
- Brown-Séquard, C. Le sommeil normal, comme le sommeil hypnotique, est le résultat d'une inhibition de l'activité intellectuelle. Arch. Physiol. Norm. Path., 1: 333, 1889.
- Carlsson, A., Lindqvist, M. and Magnusson, T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Science, 180: 1200, 1957.
- Cespuglio, R., Gómez, M.E., Walker, E. and Jouvet, M. Effects du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphe sur les états de vigilance chez le chat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 47: 289-308, 1979.
- Cohen, H.B. and Dement, W.C. Sleep: Suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock. Science, 154: 396-398, 1966.
- Costall, B., Kelly, D.M. and Naylor, R.J. The importance of harmine tremor and its antagonism by dopaminergic agonists assessed by lesions of the midbrain raphe nuclei. Eur. J. Pharmacol., 35: 109-119, 1976.
- Crandall, J.E., Bernstein, J.J., Boast, C.A. and Zornetzer, S.F. Kindling in the rat hippocampus: Absence of dendritic alterations. Behav. Neural. Biol., 27: 516-522, 1979.
- Cullen, N. and Goddard, G.V. Kindling in the hypothalamus and transfer to the ipsilateral amygdala. Behav. Biol., 1975. in press.
- Dahlström, A. and Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol. Scand., 62: 1-55, Sup. 232, 1964.

Delgado, J. and Sevillano, M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 13: 722-733, 1961.

Dell, P. and Puizillout, J.J. Experimental reflex narcolepsy in the cat. In: Guilleminault, W.C. Dement and P. Passouant (Eds.), Narcolepsy. Adv. in Sleep Research, Vol. 3, Spectrum Pub., New York, 1976, pp. 451-472.

Delorme, F. Monoamines et sommeils. Etude polygraphique, neuropharmacologique et histochemique des états de sommeil chez le chat. Tesis de Medicina , Lyon, Francia, 1966.

Dement, W.C. and Kleitman, N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements , body motility, and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957 (a).

Dement, W.C. and Kleitman, N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. J. Exp. Psychol., 53: 339-346, 1957 (b).

Dichter, M. and Spencer, W.A. Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristic and topographical features. J. Neurophysiol., 32: 649-662, 1969.

Domino, E.F. and Stawiski, M. Effects of the cholinergic antisynthesis agent HC-3 on the awake-sleep cycle of cat. Psychophysiology, 7: 315-316, 1971.

Dow, R.S., Fernández-Guardiola, A. and Manni, E. The production of experimental cobalt epilepsy in the rat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 14: 399-407, 1962.

Economo, C. (von). Schlaftheorie. Ergebn. Physiol., 28: 312, 1929.

Engel, J., Jr. and Sharpless, N. Long-lasting depletion of dopamine in the rat amygdala induced by kindling stimulation. Brain Res., 136: 381-386, 1977.

Fernández-Guardiola, A., Alcaraz, M. y Guzmán-Flores, C. Modificación de la descarga convulsiva cortical por estimulación mesencefálica. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx), 14: 15-21, 1956.

Fernández-Guardiola, A., Alcaraz, M. and Guzmán, C. Inhibition of convulsive activity by the reticular formation. Acta Neurol. Latinoamer., 7: 30-36, 1961.

- Fernández-Guardiola, A., Condés-Lara, M., Jurado, J.L. and Calvo, J.M. Kindling as a tool for psychophysiological studies. In: G. Adám, I. Mészáros and E.I. Bányai (Eds.), Brain and Behaviour, Adv. Physiol. Sci., Vol. 17. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1980, pp. 517-524.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L. and Calvo, J.M. Repetitive low intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: Dorsal raphe nucleus kindling. In: J.A. Wada (Ed.), Kindling 2. Raven Press, New York, 1981, pp. 123-135.
- Foote, W.E., Maciewicz, R.J. and Mordes, J.P. Effect of midbrain raphe and lateral mesencephalic stimulation on spontaneous and evoked activity in the lateral geniculate of the cat. Exp. Brain Res., 19: 124-130, 1974.
- Foutz, A.S., Ternaux, J.P. and Puizillout, J.J. Les stades de sommeil de la préparation "encéphale isolé". II. Phases paradoxales. Leur déclenchement par la stimulation des afférences baroceptives. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 37: 577-588, 1974.
- French, J.D. and Magoun, H.W. Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 68: 591-604, 1952.
- Freud, S. Introduction à la Psychanalyse, (Trad. del alemán por S. Jankélévitch). Payot, Paris, 1924. 496 págs.
- Freud, S. Project for a scientific psychology (1875). In: M. Bonaparte, A. Freud and E. Kres (Eds.), The Origins of Psychoanalysis: Letters to Wilhelm Fliess, Drafts and Notes, 1887-1902. Basic Books, New York, 1954, p. 400.
- Genovesi, V., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G.F. and Zanchetti, A. EEG and behavioral patterns following lesions of the mesencephalic reticular formation in chronic cats with implanted electrodes. Abstr. Comm. 20th Inst. Physiol. Congr., Bruxelles, 335-336, 1956.
- George, R., Haslett, W.L. and Jenden, D.J. A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: Induction of paradoxical sleep. Int. J. Pharmacol., 3: 451-552, 1964.
- Goddard, G.V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature, 214: 1020-1021, 1967.

Goddard, G.V. Long term alteration following amygdaloid stimulation. In: B. Eleftherion (Ed.), The Neurobiology of the Amygdala. Plenum Press, New York, 1972, pp. 581-596.

Goddard, G.V. and Douglas, R.M. Does the engram of kindling model the engram or normal long term memory? J. Canad. Neurol. Sci., 2: 385-394, 1975.

goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp. Neurol., 25: 295-330, 1969.

Goddard, G.V. and McIntyre, D.C. Some properties of a lasting epileptogenic trace kindled by repeated electrical stimulation of the amygdala in mammals. In: L.V. Laitinen and K.E. Livingston (Eds.), Surgical Approaches in Psychiatry. University Park Press, Baltimore, 1974, pp. 109-115.

Griesinger, W. Berliner medicinisch-psychologische Gesellschaft. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 1: 200-204, 1868.

Gumulka, W., Samanin, R., Valzelli, L. and Consolo, S. Behavioral and biochemical effects following the stimulation of the nucleus raphe dorsalis in rats. J. Neurochem., 18: 533-535, 1971.

Gutnick, M.J. and Price, D.A. Penicillinase and the convulsant action of penicillin. Neurol., 21: 759-764, 1972.

Guzmán, F.C., Alcaraz, M. and Fernández-Guardiola, A. Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 16: 29-31, 1958.

Hazra, J. Effect of hemicholinium-3- on slow waves and paradoxical sleep of cat. Europ. J. Pharmacol., 11: 395-397, 1970.

Headley, P.M., Lodge, D. and Dugan, A.W. Drug-induced rhythmical activity in the inferior olivary complex of the rat. Brain Res., 101: 461-478, 1976.

Henjyoji, E.Y. and Dow, R.S. Cobalt-induced seizures in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 13: 215-222, 1965.

Hermann, H., Jouvet, M. et Klein, M. Etude polygraphique du sommeil chez la tortue. C.R. Acad. Sciences (Paris), 258: 2175-2178, 1964.

- Hernández-Peón, R. Central mechanism controlling conduction along central sensory pathways. Acta Neurol. Latinoamer., 1: 256-264, 1955.
- Hernández-Peón, R. A cholinergic hypnogenic limbic forebrain hindbrain circuit. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17: 444-445, 1964.
- Hernández-Peón, R. Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness. In: K. Akert, C. Bally and J. P. Shadé (Eds.), Sleep Mechanisms. Elsevier, Amsterdam, 1965, p. 96.
- Hernández-Peón, R. A neurophysiological model of dreams and hallucinations. J. Nerv. Ment. Dis., 141: 623-650, 1966.
- Hernández-Peón, R. Psicofarmacología y Neurofisiología. Neurol. Neurocir. Psiquiat., 20: 33-47, 1979.
- Hess, R., Jr. The EEG in sleep. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 16: 44-55, 1964.
- Hess, W.R. Symptomatik des durch elektrischen reiz ausgelosten schlafes und die topographie des schlafzentrums. Helv. Physiolog. Pharmacolog. Acta. 1: 61, 1943.
- Hess, W .R. Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 2: 305-344, 1949.
- Hess, W.R. Diencephalon-autonomic and Extrapyrarnidal Functions. Grune and Stratton, New York, 1954.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Wyzinski, P.W. and Pivik, R.T. Reciprocal tonic firing by FTG and LC neurons during the sleep-waking cycle. In: M.H. Chase, W.C. Stern and P.L. Walter (Eds.), Sleep Research. Brain Information/ Brain Research Institute, UCLA; Los Angeles, 1973, p.29.
- Hökfelt, R., Eide, R.P., Johansson, D., Terenius, A. and Stein, L. Distribution of enkephalin-like immunoreactivity in the rat central nervous system. I. Cell bodies. Neurosci. Lett., 5: 25-31, 1977.
- Jacobs, B.L., Asher, R. and Dement, W.C. Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats. Physiol. Behav., 11: 489-495, 1973.

Johnson, R.N., Englander, R.N., Quint, S.R. and Hanna, G.R. Control of excitability and threshold in the thalamocortical motor system of the cat by cerebellar stimulation. Brain Res., 103: 568-573, 1976.

Jones, B. Catecholamine containing neurons in the brain stem of the cat and their role in waking. Tesis de Maestría. Lyon, Francia, 1969.

Jouvet, D., Valatx, J.L. et Jouvet, M. Etude poligraphique du sommeil du chaton. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 155: 1660-1664, 1961.

Jouvet, M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. ital. Biol., 100: 125-206, 1962.

Jouvet, M. A study of neurophysiological mechanisms of dreaming. In: R. Hernández-Peón. (Ed.), The Physiological Basis of Mental Activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 24 (suppl.): 133-156, 1963.

Jouvet, M. Mechanisms of the state of sleep: A neuropharmacological approach. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 45: 86-126, 1967 (a).

Jouvet, M. The states of sleep. Sci. Amer., 216: 62-72, 1967, (b).

Jouvet, M. Neuropharmacology of sleep. In: D.H. Elfron (Ed.) Psychopharmacology. A Review of Progress. Health Service Pub., 1968, pp. 523-540.

Jouvet, M. Biogenic amines and the states of sleep. Science, 163: 32-41, 1969.

Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergebn. Physiol., 64: 165-307, 1972.

Jouvet, M., Bobiller, P., Pujol, J.F. et Renault, J. Insomnie permanente et diminution de la sérotonine cérébrale par lésion du système de raphé chez le chat. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 59: 248, 1967.

Jouvet, M. et Michel, F. Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. Comp. Rend. Soc., Biol. (Paris), 153: 422-425, 1959.

Jouvet, M. et Renault, J. Insomnie persistante après lésions des noyaux du raphé chez le chat. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 160: 1461-1465, 1966.

Juvancz, P. The effect of raphe sesion on sleep in the rat. Brain Res., 194: 371-376, 1980.

Khazan, N. and Sawyer, C.H. Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiologic and pharmacologic approaches in the rabbit. Psychopharmacologia (Berl.), 5: 457-462, 1964.

Khazan, N., Bar, R. and Sulman, F.G. The effect of cholinergic drugs on paradoxical sleep in the rat. Int. J. Neuropharmacol., 6: 279-282, 1967.

King, C.D. and Jewett, R.E. The effects of alpha-Methyltyrosine on sleep and brain norepinephrine in cats. J. Pharmacol. exp. Therap., 177: 188-195, 1971.

Klause, R. Die bioelektrische tätigkeit der GroBhirnrinde normalen schlaf und in der. Narkose durch Schlafmittel. J. Psychol. Neurol. (Lpz.), 47: 510-531, 1937.

Klein, M., Michel, F. et Jouvet, M. Etude poligraphique du sommeil chez les oiseaux. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris), 158: 99-103, 1964.

Koe, B.K. and Weissman, A. . . PCPA- a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. exp. Ther., 154: 499-516, 1966.

Kopechhoff, N., Whittier, J.R., Pacella, B.L. and Kopeloff, L.M. The epileptogenic effect of subcortical alumina cream in the rhesus monkey. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 2: 163-168, 1950.

Kopeloff, L.M., Barrera, S.E. and Kopechhoff, N. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. Am. J. Psychiatry, 98: 881-902, 1942.

Kostowski, W. and Giacalone, E. Stimulation of various forebrain structures and brain 5HT, 5HIAA, and behaviour in rats. Europ. J. Pharmacol., 7: 176-180, 1969.

Kostowski, W., Giacalone, E., Garattini, S. and Valzelli, L. Studies on behavioral and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphe. Europ. J. Pharmacol., 4: 371-376, 1968.

- Kostowski, W., Giacalone, E., Garattini, S. and Valzelli, L. Electrical stimulation of midbrain raphe biochemical behavioral and bioelectrical effects. Europ. J. Pharmacol., 7: 170-176, 1969.
- Krueger, J.M., Bacsik, J. and García-Arrarás, J. Sleep-promoting material from human urine and its relation to factor S from brain. Am. J. Physiol., 238 (Endocrinol. & Metab. 1): E116-E123, 1980.
- Krueger, J.M., Pappenheimer, J.R. and Karnóvsky, M.L. The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. J. Biol. Chem., 257: 1964-1969, 1982.
- Lairy-Bounes, G.C., Parma, M. and Zanchetti, A. Modifications pendant la reaction d'arret de Berger del'activité convulsive, produite par l'application locale de strychine, sur le cortex cérébral du lapin. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 4: 495-502, 1952.
- Legendre, R. et Piéron, H. Recherches sur le besoin de sommeil consécutif à une veille prolongée. Z. allg. Physiol., 14: 235-262, 1913.
- Lindsley, D.B., Bowden, J.W. and Magoun, H.W. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1: 475-486, 1949.
- Lindsley, D.B., Schreiner, L.H., Knowles, W.B. and Magoun, H.W. Behavioral and EEG changes following brain stem lesions in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 2: 483-498, 1950.
- Loizzo, A. and Longo, V.G. A pharmacological approach to paradoxical sleep. Physiol. Behav., 3: 91-99, 1968.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobart, G.A. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. J. Exp. Psychol., 21: 127-144, 1937.
- MacWilliam, J.A. Some applications of physiology to medicine, III. Blood pressure and heart action in sleep and dreams. Br. Med. J., II: 1196-1200, 1923.
- Mancia, M. Electrophysiological and behavioural changes owing to splitting of the brain stem in cats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 27: 487-502, 1969.
- Mancia, M. and Lucioni, R. Experimental epilepsy: EEG and behavioral changes neuropathological introduction of cobalt powder in chronic cats. Epilepsia, 7: 308-317, 1966.

Matzumoto, J. et Jouvet, M. Effets de réserpine, DOPA et 5HTP sur les deux états de sommeil. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris.), 158: 2137-2140, 1964.

Matsuzaki, M., Okada, Y. and Shuto, S. Cholinergic actions related to paradoxical sleep induction in the mesencephalic cat. Experientia (basel), 23: 1029-1031, 1967.

Maury, A. Des hallucinations hypnagogiques ou des erreurs des sens dans l'état intermédiaire entre la veille et le sommeil. Ann. Med. Psychol., 11: 56-67, 1848.

Mauthner, L. Pathologie und physiologie des schlafes. Wien Klin. Wschr., 3: 445, 1890.

McGinty, D.J. and Harper, R.M. Dorsal raphe neurons: Depression of firing during sleep in cats. Brain Res., 101: 569-575, 1976.

McGinty, D.J. and Serman, M.B. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Science, 160: 1253, 1968.

McNamara, J.O. Muscarinic cholinergic receptors participate in the kindling model of epilepsy. Brain Res., 154: 415-420, 1978.

Morrell, F. Goddard's kindling phenomenon a new model of the "mirror focus". In: H.C. Sabelli (Ed.), Chemical Modulation of Brain Function. Raven Press, New York, 1973, pp. 207-223.

Moruzzi, G. The midpontine pretrigeminal cat. Arch. int. Pharmacodyn., 140: 227-230, 1962.

Moruzzi, G. Active processes in the brain stem during sleep. Harvey Lect., 58: 233-297, 1963.

Moruzzi, G. and Magoun, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1: 455-473, 1949.

Moss, M.S., Glazer, E.J. and Basbaum, A.I. Enkephalin neurons in the raphe dorsalis and periaqueductal grey of the cat: A comparison with substance P. Anat. Rec., 196: 131A, 1980.

Moss, M.S., Glazer, E.J. and Basbaum, A.I. Enkephalin-immunoreactive perikarya in the car raphe dorsalis. Neurosci. Lett., 21: 33-37, 1981.

- Nagatsu, T., Morton, L. and Underfriend, S. Tyrosine hydroxylase. J. Biol. Chem., 239: 2910-2917, 1964.
- Naquet, R., Denavit, M., Lanoir, J. et Albe-Fessard, D. Altérations transitoires ou définitives de zones ciencéphaliques chez le chat. Leurs effets sur l'activité électrique corticale et le sommeil. In: M. Jouvet (Ed.), Aspects Anatomico-fonctionnels de la Physiologie du Sommeil. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1965, pp. 107-131.
- Nauta, W.J.H. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J. Neurophysiol., 9: 285, 1946.
- Nauta, W.J.H. Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain, 81: 319-340, 1958.
- Oliveras, J.L., Redjemi, F., Guilbaud, G. and Besson, J.M. Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior centralis nucleus of the raphe in the cat. Pain, 1: 139-145, 1975.
- Ono, K., Baba, H. and Mori, K. A new approach to the reactive after discharge in the development of kindling. Intern. J. Neuroscience, 12: 79-85, 1981.
- Ono, K., Baba, H., Mori, K. and Sato, K. EEG activities during kindling in frog. Int. J. Neurosc., 11: 9-15, 1980.
- Oswald, I. Sleep mechanisms: Recent advances. Proc. R. Soc. Med., 55: 910-912, 1962.
- Pappenheimer, J.R., Miller, T.B. and Goodrich, C.A. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), 58: 513-518, 1967.
- Parmeggiani, P.L. Sleep behavior elicited by electrical stimulation of cortical and subcortical structures in the cat. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 20: 347, 1942.
- Penfield, W. and Jasper, H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little Brown, Boston, 1954.
- Peyrethon-Dusan, D. Etude dynamique et neuropharmacologique des phénomènes phasiques du sommeil paradoxale. Tesis de Medicina. Lyon, Francia, 1968.

Piérôn, H. Le Problème Physiologique du Sommeil. Masson, Paris, 1913.

Polc, P. and Monnier, M. An activating mechanisms in the ponto-bulbar raphe system of the rabbit. Brain Res., 22: 47-63, 1970.

Puizillout, J.J., Gaudin-Chazal, G., Daszuta, A., Seyfritz, N. and Ternaux, J.P. Release of endogenous serotonin from "encéphalé isolé" cats. II. Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness. J. Physiol. (Paris), 75: 531-537, 1979.

Puizillout, J.J. et Ternaux, J.P. Endormissement vago-aortique après section sagittale médiane du tronc cérébral et après administration de p-chloro- phénylalanine ou destruction des noyaux du raphé. Brain Res., 70: 19-42, 1974.

Puizillout, J.J., Ternaux, J.P., Foutz, A.S. et Fernández, G. Les stades de sommeil de la préparation "encéphalé isolé". I. Déclenchement des pintes ponto-geniculo-occipitales et du sommeil phasique à ondes lentes. Rôle des noyaux du raphé. Electroenceph.clin.Neurophysiol., 37: 569-576, 1974.

Racine, R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-discharge threshold. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32: 269-279, 1972 (a).

Racine, R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32: 281-294, 1972 (b).

Racine, R.J., Gartner, J.G. and Burnham, W.M. Epileptiform activity and neural plasticity in limbic structures. Brain Res., 47: 262-268, 1972 (a).

Racine, R.J., Okujava, V. and Chipashvili, S. Modification of seizure activity by electrical stimulation. III. Mechanisms. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 32: 295-299, 1972 (b).

Rechtschaffen, A. and Kales, A. (Eds.): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, 1968.

Renault, J. Monoamines et sommeil. III. Rôle du système du raphé et de la sérotonine cérébrale dans l'endormissement. Tesis de Medicina, Lyon, Francia, 1967.

Roffwarg, H.P., Muzio, J.M. and Dement, W.C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science, 152: 604-619, 1966.

Rondovin, G. Kindling and sleep: An overview. In: M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (Eds.), Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 1982, pp. 141-149.

Rondouin, G., Baldy-Moulinier, M. and Passouant, P. The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of alpha-methylparatyrosine. Brain Res., 181: 413-424, 1978.

Rosina, A. and Mancina, M. Electrophysiological and behavioral changes following selective and reversible inactivation of lower brain-stem structures in chronic cats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 21: 157-167, 1966.

Rothballer, A.B. The effects of catecholamines on the central nervous system. Pharmacol. Rev., 11: 484-547, 1959.

Sar, M., Stumpf, E., Miller, R.S., Chang, K.J. and Cuatrecasas, P. Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. J. comp. Neurol., 182: 17-38, 1978.

Sato, M., Tomoda, T., Hikasa, N. and Otsuki, S. Inhibition of amygdaloid kindling by chronic pretreatment with cocaine or methamphetamine. Epilepsia, 21: 497-507, 1980.

Shouse, M.N. and Sterman, M.B. Sleep and Kindling: I. Effects of initial after-discharge threshold determination. Exp. Neurol., 71: 550-562, 1981 (a).

Shouse, M.N. and Sterman, M.B. Sleep and kindling: II. Effects of generalized seizure induction. Exp. Neurol., 71: 563-580, 1981 (b).

Snider, R.S. and Niemer, W.T. A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain. The University of Chicago Press, Chicago, 1961.

Solis, H., Contreras, C. and Fernández-Guardiola, A. Modificaciones en los patrones de distribución de las distintas fases del sueño en el gato, producidas por la actividad convulsiva experimental. Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. (Méx.), 28: 244-245, 1974.

Solís, H., Jurado, J.L. y Fernández-Guardiola, A. La acción de la Butiramida sobre el desarrollo del "kindling" y el "kindling" ya establecido en el gato. En: M. Velazco-Suárez y F. Escobedo-Ríos (Eds.), Neurobiología. Simposium Internacional. Progreso, México, 1979, pp. 83-94.

Spector, S., Sjoerdsma, A. and Udenfriend, S. Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyltyrosine and inhibitor of tyrosine hydroxylase. J. Pharmacol. exp. Ther., 147: 86-95, 1965.

Sprague, J.M. The effect of chronic brainstem lesions on wakefulness, sleep and behavior. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 45: 148-188, 1967.

Sterman, M.B. and Shouse, M.N. Kindling and Sleep: A new direction in the search for mechanism. In: J.A. Wada (Ed.), Kindling 2. Raven Press, New York, 1981, pp. 137-148.

Stevens, J. and Livermore, A., Jr. Kindling of the mesolimbic dopamine system: Animal model of psychosis. Neurol., 28: 36-46, 1978.

Strümpell, A. Ein beitrage sur theorie des schlafes. Pflügers Arch., 15: 573, 1878.

Tanaka, T., Lange, H. and Naquet, R. Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat. Can. J. Neurol. Sci., 2: 447-455, 1975.

Tanaka, T., Lange, H. and Naquet, R. Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat. In: J.A. Wada (Ed.), Kindling. Raven Press, New York, 1976, pp. 117-135.

Thomas, J. et Benoit, O. Individualisation d'un sommeil à ondes lentes et activité phasique. Brain Res., 5: 221-235, 1967.

Valatx, J.L., Jouvét, D. et Jouvét, M. Evolution electroencéphalographique des différents états de sommeil chez le chaton. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17: 218-233, 1964.

Vimont-Vicary, P., Jouvét-Mounier, D. et Delorme, F. Effects EEG et comportementaux des privations de sommeil paradoxal chez le chat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 20: 439-449, 1966.

Vindrola, O., Briones, R., Asai, M. and Fernández-Guardiola, A. Amygdaloid kindling enhances the enkephalin content in the rat brain. Neurosci. Lett., 21: 39-43, 1981 (a).

Vindrola, O., Briones, R., Asai, M. and Fernández-Guardiola, A. Brain content of Leu⁵- and Met⁵- Enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat. Neurosci. Lett., 26: 125-130, 1981 (b).

Vindrola, O., Asai, M., Zubieta, M. and Linares, G. Brain content of immunoreactive (Leu⁵) enkephalin and (Met⁵) enkephalin after pentylenetetrazol-induced convulsions. Europ. J. Pharmacol., 90: 85-89, 1983.

Vivaldi, E., McCarley, R.W. and Hobson, J.A. Evolution of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brain stem. In: J.A. Hobson and M.A.B. Brazier (eds.), The Reticular Formation Revisited: Specifying Function for a Non Specific System. Raven IBRO Monogr. Serv., New York., 6: 1980, pp. 513-524.

Wada, J.A. and Osawa, T. Spontaneous recurrent seizure state induced by daily electric amygdaloid stimulation in Senegalese baboon, Papio papio. Neurol. (Minneapolis), 26: 273-286, 1976.

Wada, J.A. and Sato, M. Generalized convulsive seizure induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. Neurology, 24: 565-574, 1974.

Wada, J.A. and Sato, M. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. Epilepsia, 1975, in press.

Wake, A. and Wada, J.A. Frontal cortical kindling in cats. In: J.A. Wada (Ed.), Kindling. Raven Press, New York, 1976, pp. 203-214.

Wasterlain, C.G., Masuoka, D. and Jonec, V. Chemical kindling: A study of synaptic pharmacology. In: J.A. Wada (Ed.), Kindling 2. Raven Press, New York, 1981, pp. 315-329.

Weil-Malherbe, H., Axelrod, J. and Tomchick, R. Blood-brain barrier for adrenalin. Science, 129: 1226-1227, 1959.

Whitlock, D.G., Arduini, A. and Morizzi, G. Microelectrode analysis of pyramidal system during transition from sleep to wakefulness. J. Neurophysiol., 16: 414-429, 1953.

Wiklund, L., Björklund, A. and Sjölund, B. The indolaminergic innervation of the inferior olive. I. Convergence with the direct spinal afferents in the areas projecting to the cerebellar anterior lobe. Brain Res., 131: 1-22, 1977.

Yamamoto, T., Watanabe, S., Oishi, R. and Veki, S. Effects of midbrain raphe stimulation and lesion on EEG activity in rats. Brain Res. Bull., 4: 491-495, 1979.

Zapata-Ferrer, A., Fernández-Guardiola, A. and Solís, H. Electronic circuit breaker for recording and stimulation from same electrode. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 45: 299-301, 1978.