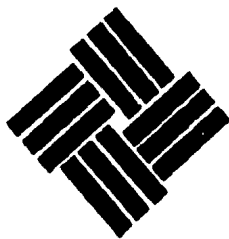


**UNIVERSIDAD ANAHUAC**16  
reg.**ESCUELA DE PSICOLOGIA**

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M.



VINCE IN BONO MALUM

**CAMBIOS EN LA ORGANIZACION DEL SUEÑO PROVOCADOS  
POR EL DESARROLLO DE CRISIS EPILEPTICAS (KINDLING  
AMIGDALINO) DURANTE LA VIGILIA Y EL SUEÑO PARADOJICO  
DEL GATO (FELIS CATUS).**

**T E S I S****QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA****P R E S E N T A:****ROSA MARCELA MORALES RAMIREZ****MEXICO, D. F.****TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1986.



## **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 está 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.

## INDICE

RESUMEN-----	3
INTRODUCCION-----	5
MARCO TEORICO-----	7
SUEÑO-----	7
Aspectos poligráficos del ciclo sueño-vigilia	
en el hombre-----	11
Vigilia-----	11
Sueño de ondas lentas-----	11
Sueño paradójico-----	12
Aspectos poligráficos del ciclo sueño-vigilia	
en el gato-----	13
Vigilia-----	13
Sueño de ondas lentas-----	14
Sueño paradójico-----	14
Aspectos Neurofisiológicos-----	16
Sueño de ondas lentas-----	16
Sueño paradójico-----	22
Aspectos neuroquímicos-----	30
Sueño de ondas lentas-----	34
Sueño paradójico-----	36
KINDLING-----	40
Estudios neurofisiológicos-----	45
Estudios neuroquímicos-----	48
SUEÑO Y EPILEPSIA-----	52

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	63
HIPOTESIS-----	65
OBJETIVOS-----	66
METODO-----	68
Sujetos-----	68
Diseño-----	68
Instrumentos y aparatos-----	69
Procedimiento-----	71
Calibración de los electrodos subcorticales-----	71
Intervenciones quirúrgicas-----	72
Registros poligráficos-----	75
Análisis Histológico-----	78
Análisis de resultados-----	78
RESULTADOS-----	82
Kindling amigdalino-----	82
Organización del sueño-----	87
DISCUSION-----	120
BIBLIOGRAFIA-----	135

## Resumen

El kindling amigdalino (KA) es un modelo experimental de epilepsia que consiste en la estimulación eléctrica repetida y de baja intensidad de la amígdala del lóbulo temporal, que permite el análisis de la generación y propagación de crisis focales que culminan en crisis generalizadas. Se ha mostrado que el KA tiene un efecto deletéreo sobre el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico. Sin embargo, la organización del sueño no ha sido analizada día a día y a través de los estadios conductuales del kindling. En un trabajo previo se encontró que el kindling amigdalino es retrasado significativamente cuando el estímulo se aplica durante el SP y que el sueño no es alterado significativamente al compararlo con las condiciones de control de los mismos animales. El objetivo de este trabajo fue comparar los cambios en la organización del sueño [porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia (V) sueño de ondas lentas I (SOL-I), sueño de ondas lentas II (SOL-II) y sueño paradójico (SP)], y las latencias a las fases de sueño, provocados por el kindling amigdalino durante la vigilia con los provocados por el kindling amigdalino durante el SP en las situaciones de control, desarrollo del kindling (estadios conductuales 1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el período post-kindling (PK).

Se utilizaron gatos en preparación crónica con electrodos para el registro del sueño y la estimulación amig-

dalina.

El estímulo del kindling (60 Hz, 1 seg., 150-400  $\mu$ A, cada 24 horas), se aplicó a un grupo de gatos durante el SP (K-SP) y a otro grupo durante la vigilia (K-V). A cada gato se le tomaron registros control de 8 horas. Posteriormente, se efectuaron registros de la misma duración durante el proceso del KA y en el período PK. Los registros se llevaron a cabo de las 10:00 a las 18:30 horas y la aplicación del estímulo fue a las 13:00 horas  $\pm$  20 minutos. Los porcentajes, número y duración media de las fases de V, SOL-I y SOL-II fueron analizadas en las 8 horas de registro poligráfico (tiempo total) y, el análisis del SP se llevó a cabo en el tiempo total, en el período preestímulo y en el postestímulo. Los resultados mostraron que los porcentajes de las fases de V; SOL-I y SOL-II y SP preestímulo no se modificaron significativamente. El porcentaje de SP en el tiempo total de registro y en el período postestímulo disminuyeron significativamente en el estadio 6 del KA del grupo K-V ( $P < 0.01$  y  $P < 0.002$ , respectivamente). La latencia inicial del SP disminuyó en el grupo K-V y, aumentó en el grupo K-SP conforme evolucionó el KA. Las latencias postestímulo del SP de ambos grupos aumentaron significativamente. Estos resultados no confirman el efecto deletéreo del KA sobre las fases del sueño. Se propone que el KA puede estar provocando un desfaseamiento circádico del SP, o bien puede estar alterando los mecanismos de instalación de esta fase de sueño.

## INTRODUCCION

El sueño es una función integrativa del sistema nervioso central. La epilepsia, a su vez, es un transurbio del sistema nervioso central que comprende tanto cambios celulares como integrativos. La relación entre ambos se ha estudiado desde el nivel neuronal en animales de experimentación hasta la epilepsia clínica en el hombre.

Desde la antigüedad se han descrito episodios de exaltación y la ocurrencia de movimientos bruscos durante la noche. Mas recientemente se han clasificado de manera general tres tipos de pacientes epilépticos: los que presentan crisis durante la vigilia, los que las presentan durante el sueño y los que las presentan en los dos estados.

Los estudios clínicos han revelado una desorganización del sueño en los registros electroencefalográficos de pacientes epilépticos con crisis generalizadas y parciales. Además, se ha encontrado que las crisis inducidas por electrochoque, tienen un efecto deletéreo sobre la organización del sueño.

Por varias razones, es difícil determinar la epileptogénesis y su relación con el sueño en seres humanos. Los modelos experimentales de epilepsia en animales han sido de gran utilidad para el estudio de esta relación, ya que han permitido aproximarse a sus mecanismos básicos.

El kindling amigdalino es un modelo experimental de epilepsia que consiste en la aplicación repetida de un estímulo eléctrico breve y de baja intensidad en la amígdala del lóbulo temporal. Algunos autores han empleado este modelo para estudiar su efecto sobre el ciclo sueño-vigilia, y han encontrado una alteración de la organización del sueño, principalmente una disminución del sueño paradójico.

En resultados preliminares obtenidos en nuestro laboratorio, se ha encontrado que el kindling amigdalino - durante el sueño paradójico no provoca cambios importantes en la organización del sueño. Sin embargo, estos resultados no han sido comparados con los obtenidos con el kindling amigdalino realizado durante la vigilia.

En este trabajo experimental se compara y estudia longitudinalmente (día a día), la influencia de la evolución (génesis, propagación y establecimiento) de crisis focales que culminan en crisis convulsivas generalizadas sobre la organización del sueño de gatos estimulados durante la vigilia y durante el sueño paradójico.



## MARCO TEORICO

## SUEÑO

El sueño es una función básica de carácter cíclico que poseen los mamíferos y algunos vertebrados inferiores. En las especies menos evolucionadas, en las que el sueño no está claramente definido, se han observado períodos de actividad alternados con períodos de reposo.

El ciclo sueño-vigilia se presenta de una forma ultradiana en las aves, los reptiles y los mamíferos inferiores y de una forma circadiana en los mamíferos superiores, y, en el hombre a partir de los 6-8 meses de edad (Kleitman, 1963; Hassenberg, 1965).

Las características electroencefalográficas de estos estados se han podido diferenciar gracias al descubrimiento del electroencefalograma realizado por Berger en 1929. Desde entonces se han llevado a cabo estudios de la actividad eléctrica cerebral en el hombre y en los animales inferiores.

Loomis y col. (1935 a, b) fueron los primeros en estudiar la actividad eléctrica cerebral durante el sueño. Estos autores descubrieron que el electroencefalograma (EEG) no es uniforme, sino que es un proceso variable que va cambiando de patrón durante el dormir. Estos cambios los clasificaron en fases de sueño de la A a la E, de acuerdo con los cambios del umbral al despertar, según los dife-

rentes patrones electroencefalográficos. La fase A la caracterizaron por una desaparición periódica del ritmo alfa; en la fase B este ritmo desaparece por completo y es sustituido por un ritmo irregular de bajo voltaje. En la fase C se presenta una actividad en forma de huso de 14 cps, por lo que Loomis y col. (1935 a) los llamaron "Husos del sueño". En la fase D aparece una lentificación de la actividad cortical de 1.5 a 3 cps, la cual en la fase E, se acentúa llegando hasta 0.6 - 1.5 cps (Loomis y col., 1937).

En 1936, Derbyshire y col. encontraron cambios eléctricos en el EEG de gatos no anestesiados, en los que se observaron períodos de actividad cortical rápida que interpretaron como un estado de vigilia alerta. Estos períodos también fueron observados por Rheinberger y Jasper (1937). Asimismo, Klaue (1937) describió dos etapas de sueño en gatos crónicos y reportó una actividad rápida y de bajo voltaje, estado que interpretó como una segunda etapa de sueño que denominó "sueño profundo".

Desde 1765, Fontana (referido por Jouvét, 1967) observó que los animales presentaban episodios motores espontáneos mientras dormían; y a esta etapa de sueño con "convulsiones" la denominó "sonno profundo".

Posteriormente, Aserinsky y Kleitman (1953 a) observaron durante el sueño de niños, la aparición de movimientos oculares rápidos concomitantes con la actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje. Más tarde,

Aserinsky y Kleitman (1953 a, 1955 a, b) y Dement y Kleitman (1957 a, b), corroboraron en el adulto la relación de ambas actividades y además, encontraron que estaban relacionadas con los reportes oníricos. En 1958, Dement encontró en el gato la presencia de los períodos de sueño con movimientos oculares rápidos acompañados de la actividad EEG rápida y de bajo voltaje.

Esta fase de sueño ha recibido diferentes nombres; entre los más comúnmente utilizados están el sueño con ensoñaciones (Dement y Kleitman, 1957 a, b), sueño activo (Dement, 1958), sueño paradójico (Jouvet y col., 1959), estado D (del inglés "Dream state") (Hartmann, 1967) y sueño REM (del inglés "Rapid Eye Movement") (Aserinsky y Kleitman, 1953 a). En esta tesis se empleará la denominación de sueño paradójico o SP.

Por otro lado, Jouvet y col. (1959) encontraron la presencia de atonía muscular simultánea a los períodos de movimientos oculares rápidos y a la actividad EEG rápida y de bajo voltaje. Por estas configuraciones, estos autores denominaron a esta fase, sueño paradójico.

Con estos estudios se pudo establecer la existencia de una alternancia entre los períodos de sueño de ondas lentas y los períodos de sueño con movimientos oculares rápidos.

Dement y Kleitman (1957 a) clasificaron el sueño de ondas lentas en cuatro fases: en la fase I se presenta

una actividad EEG relativamente rápida, de bajo voltaje, y la ausencia absoluta de husos y de potenciales agudos bifásicos de alto voltaje, denominados complejos K. La fase II se caracteriza por la presencia de husos, actividad EEG rápida y de bajo voltaje, actividad theta y complejos K en la región anterior y del vértex. La fase III presenta ondas lentas de alto voltaje y husos de sueño. La presencia de ondas delta de gran amplitud y sin husos de sueño caracterizan a la fase IV. Por último, la fase de movimientos oculares rápidos fue caracterizada por la presencia de salvas o trenes de alfa (de 1 a 2 cps más lenta que los de la vigilia), mezclada con actividad de bajo voltaje. Además, inmediatamente antes y durante esta fase de sueño se presentan ondas triangulares en forma de dientes de sierra denominadas ondas heráldicas.

Posteriormente, se reunió un comité internacional para uniformar los criterios acerca de los cambios electroencefalográficos de cada una de las fases del sueño y relacionarlos con los cambios en el electrooculograma (EOG) y en el electromiograma (EMG). Esto dio origen a un manual para la clasificación del sueño en humanos, editado por Rechtschaffen y Kales en 1968. En este manual se llegó a la siguiente clasificación poligráfica de las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia:

## Aspectos poligráficos del ciclo sueño-vigilia en el hombre

Los cambios electroencefalográficos durante las diferentes fases del sueño, se cuantificaron, según su porcentaje en periodos de 20 a 30 segundos. A estos periodos se les denominó épocas.

### Vigilia

La actividad EEG de la vigilia atenta se compone de actividad rápida (15-30 cps) y de bajo voltaje (20-30  $\mu$ V) o actividad beta. La vigilia en reposo con los ojos cerrados se caracteriza por la aparición del ritmo alfa (8-12 cps) en las regiones parieto-occipitales. Esta fase se acompaña de tono muscular variable y de movimientos oculares irregulares.

### Sueño de ondas lentas

Fase I. La transición de la vigilia a la fase I del sueño de ondas lentas, se caracteriza por una disminución en la cantidad (menos del 50% de una época) y amplitud de la actividad alfa. Esta fase de sueño se define además, por la aparición de actividad de 2-7 cps o banda theta. En esta fase de sueño pueden aparecer movimientos oculares lentos y el tono muscular disminuye en forma regular.

Fase II. Esta etapa se define por la presencia de husos del sueño (12-14 cps), de complejos K en la región del vértex y menos del 20% de actividad lenta (0.5-2.0 cps) o actividad delta. Los movimientos oculares desaparecen y

el tono muscular sigue disminuyendo.

Fase III. Se define por el incremento de la actividad delta en un 20-50% de una época. Los husos del sueño pueden o no estar presentes en esta etapa. Hay ausencia de movimientos oculares y el tono muscular se encuentra disminuido.

Fase IV. Se define por presentar la actividad delta en más del 50% de la época. Los husos del sueño pueden o no estar presentes. En esta fase pueden aparecer movimientos oculares lentos; el tono muscular está más disminuido que en las etapas anteriores\*.

#### Sueño paradójico

Esta fase de sueño se caracteriza por la aparición de actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y con frecuencias semejantes a las de la fase I de ondas lentas. Frecuentemente se distinguen ondas "en dientes de sierra" en las regiones frontales y vértex. En ocasiones se puede observar actividad alfa con 1 ó 2 cps más lenta que en la fase de vigilia. En el EOG se presentan movimientos oculares rápidos y en el EMG se registra una atonía muscular constante, interrumpida por contracciones musculares breves.

Esta fase de sueño aparece durante la noche a intervalos de 90 minutos, por lo que en el transcurso de la noche ocurren 4-5 episodios de sueño paradójico.

---

\* Actualmente se tiende a denominar a las fases III y IV conjuntamente, como fase "delta".

El orden de aparición de las fases del ciclo sueño-vigilia no siempre sigue la sucesión previamente señalada; durante la noche aparecen de forma irregular, presentándose mayor cantidad de ondas lentas en la primera parte de la noche y mayor porcentaje de SP en la segunda parte. El SP en condiciones normales, nunca va precedido de episodios de vigilia.

#### Aspectos poligráficos del ciclo sueño-vigilia en el gato

La clasificación electrofisiológica de las fases del sueño en el gato no se ha estandarizado como en el hombre. Sin embargo, las características de las fases del ciclo sueño-vigilia reportadas por Jouvet (1962), Delorme y col. (1964) y Sterman y col. (1965), han sido las más comúnmente utilizadas para la clasificación del sueño en gatos. Estos autores identificaron la fase de vigilia, dos fases de ondas lentas I y II y la fase de SP, cuyas características se describirán a continuación:

#### **Vigilia**

La vigilia alerta se caracteriza por la aparición de actividad rápida (20-30 cps) y de bajo voltaje (menor de 50  $\mu$ V). La vigilia en reposo está caracterizada por la presencia de actividad de 5-8 cps y de bajo voltaje. En ambos estados de vigilia, el tono muscular se encuentra elevado y los movimientos oculares son irregulares.

### Sueño de ondas lentas

Fase I. Esta fase está constituida por husos de sueño de 8 a 18 cps, mezclados con ondas lentas (3-4 cps) de alto voltaje y actividad de 5-8 cps de bajo voltaje. En esta fase de sueño el tono muscular disminuye, se torna regular y cesan los movimientos oculares.

Fase II. Se caracteriza por la aparición de actividad delta de alto voltaje de manera continua. Durante esta fase de sueño, también se puede observar la aparición de espigas monofásicas de alto voltaje, denominadas actividad ponto-genículo-occipital\*, principalmente pocos segundos (20-30) antes de la instalación del SP. A este período se le ha denominado sueño fásico en ondas lentas (SFOL) (SPOI, del francés *Sommeil Phasique a ondes lentes*; Thomas y Benoit, 1967). Esta fase de sueño se acompaña de una disminución del tono muscular y la ausencia de movimientos oculares.

### Sueño paradójico

Se caracteriza por la presencia de actividad EEG semejante a las de la vigilia alerta, con una frecuencia de 20-30 cps y una amplitud de 20-30  $\mu$ V. Concomitantemente, se presenta una atonía muscular (principalmente de los músculos antigravitatorios) con contracciones musculares bre-

---

\* La actividad ponto-genículo-occipital será descrita en detalle en el capítulo de mecanismos del sueño paradójico.



ves. Además se presentan movimientos oculares rápidos, actividad ponto-genfículo-occipital y actividad theta en el hipocampo.

El SP de un gato adulto normal se presenta después de un período variable de SOL, después aparece periódicamente (cada 20-25 minutos) con una duración media de 6 minutos.

Conductualmente, durante el sueño paradójico los gatos toman la posición de ovillo y presentan movimientos rápidos de las orejas, de las extremidades y de las vibrissas.

Fenómenos tónicos y fásicos del sueño paradójico. Durante el SP del gato se presentan fenómenos tónicos y fenómenos fásicos. Los fenómenos tónicos son eventos electrofisiológicos que aparecen de manera continua durante toda la fase de SP, entre los que se encuentran la atonía muscular, la actividad EEG rápida y de bajo voltaje, y la actividad theta registrada en la porción dorsal y ventral del hipocampo. Los fenómenos fásicos son los eventos electrofisiológicos que se presentan de manera iterativa durante el SP, tales como los movimientos oculares rápidos, las contracciones musculares breves y la actividad ponto-genfículo-occipital (Jouvet, 1967).

## Aspectos neurofisiológicos

### Sueño de ondas lentas

El estudio de los mecanismos neurofisiológicos del sueño comenzó con la observación hoy clásica de Bremer en 1935, en relación a los efectos de las secciones transversales del tallo cerebral sobre el EEG cortical. La sección total del tallo cerebral del gato realizada al nivel de la unión mesodiencefálica, seccionando todas las aferentes de los nervios craneales, a excepción de los pares I y II e interrumpiendo las eferencias motoras del cerebro, excepto las responsables de los movimientos oculares verticales, provoca signos electroencefalográficos y vegetativos semejantes a los del sueño de ondas lentas. El animal presenta un EEG cortical del sueño de ondas lentas permanente con breves períodos de alertamiento que se logran sólo por medio de una estimulación sensorial muy intensa. Bremer denominó a esta preparación "cerveau isolé" o cerebro aislado.

Con el fin de verificar la importancia de la información somatosensorial en el control del sueño, Bremer desarrolló otra preparación en la cual realizó una sección total a nivel de la unión medular con el tallo cerebral. La sección en este nivel elimina toda la entrada somatosensorial, dejando intactas las aferencias de los nervios craneales. Bremer denominó a esta preparación "encephalé isolé" o encéfalo aislado, con la que mostró que cuando el EEG

está sincronizado, la estimulación sensorial produce el despertar electroencefalográfico de larga duración y la dilatación pupilar. En ausencia de estímulos sensoriales, el animal presenta períodos espontáneos y alternantes de "despertar" y "sueño", similares a los que aparecen en el animal intacto.

Posteriormente, Moruzzi y Magoun (1949) encontraron que la aplicación de estímulos eléctricos de alta frecuencia (100 a 300 pulsos/seg) y de bajo voltaje a la formación reticular mesenfálica, produce el despertar conductual y electroencefalográfico en gatos anestesiados o en preparación encéfalo aislado. Estos mismos autores mostraron que la lesión de la zona rostral al sitio estimulado, inhibe el despertar provocado por la estimulación eléctrica, proponiendo que el despertar se debe a una influencia activadora caudo-rostral o ascendente; debido a esto dieron origen al concepto de sistema reticular activador ascendente.

Más tarde, Arduini y Moruzzi (1953), mostraron que la estimulación olfatoria de gatos en preparación de cerebro aislado, producía períodos fásicos de despertar EEG en la neocorteza. Esto llevó a la realización de nuevos experimentos.

Batsel (1960) llevó a cabo experimentos en perros en preparación de cerebro aislado mantenidos por varios días (crónicos), y observó que conforme progresaban los

días disminuía la cantidad de husos de sueño y aparecía la desincronización; a esto, le siguió la presencia de ciclos de sincronización-desincronización. Después, este mismo autor (1964), estudió la misma preparación de manera crónica en gatos sin bulbo olfatorio y sin nervio-óptico y encontró que a pesar de esta deaferentación total, los animales presentaron la desincronización espontánea.

Estos resultados también fueron obtenidos por Villablanca (1962, 1965), quien describió la aparición de períodos de desincronización a los 7-10 días después de la operación de los gatos. Además, este autor estudió la conducta pupilar en la preparación cerebro aislado crónico y encontró al igual que Berluchi y col. (1964), que los animales presentaban una extrema miosis durante los períodos de sincronización y una miosis menos marcada en los períodos de desincronización.

Además de los cortes anteriormente señalados, Batini y col. (1959) realizaron una sección transversal medio-pontina pretrigeminal y describieron un EEG desincronizado y signos oculares similares a los de la vigilia, sugiriendo que este resultado se debe a la supresión de la influencia desactivadora ascendente originada en el tallo cerebral bajo. Posteriormente, Zernicki (1968) demostró que los gatos bajo esta preparación, presentaban períodos alternantes de vigilia y sueño, aunque hubo una tendencia marcada hacia el insomnio. Asimismo, Moruzzi en 1963 mostró que

el estado de desincronización producido por la preparación medio-pontina pretrigeminal era un genuino estado de vigilia, ya que al presentar diversos estímulos al animal, éste respondía adecuadamente, lo cual no sucedía durante los períodos de sincronización.

En otro estudio experimental, Jouvet (1962) mostró que la sección prebulbar practicada en la unión del puente con las pirámides bulbares, tiene efectos similares a los producidos con la sección medio-pontino pretrigeminal. Estos estudios sugirieron la existencia de un mecanismo capaz de mantener a la vigilia en forma tónica, en estructuras localizadas en la zona rostral del puente y a los mecanismos sincronizadores en una región que se extiende desde la zona del puente hasta el bulbo.

Después de los experimentos de secciones, surgieron los estudios de estimulación y lesión que intentaron localizar las estructuras sincronizadoras del EEG en el tallo cerebral bajo.

Magnes y col. (1961) mostraron que la estimulación a bajas frecuencias del núcleo del tracto solitario y del núcleo reticularis, produce ondas lentas y husos de sueño en animales en preparación encéfalo aislado. Favale y col. (1962), encontraron los mismos efectos al estimular además los núcleos reticular pontis oralis, de Bechterew, reticularis pontis caudalis, gigantocelularis, parvicelularis y ventralis. Algunos de estos núcleos, como se verá más ade-

lante, también han sido involucrados en los mecanismos de instalación del SP.

Bonvallet y Bloch (1961) y Bonvallet y Allen (1963), mostraron que el despertar fásico producido por la estimulación reticular, aumentó y se prolongó después de realizar lesiones limitadas del bulbo. Por esto, sugirieron que las respuestas fásicas del sistema reticular activador pueden inhibirse por impulsos que surgen de la región del tracto solitario. Sin embargo, los resultados de Rossi y col. (1963) contradicen la influencia tónica que este núcleo ejerce sobre la sincronización del EEG, ya que no pudieron producir la sincronización del EEG mediante la hemisección realizada a nivel caudo-pontina.

Posteriormente, Jouvét y Renault (1966) mostraron que la destrucción subtotal del sistema del rafe, desde parte superior del bulbo hasta la unión pontomesencefálica produjo un insomnio por 3-4 días. Más tarde, el sueño reapareció pero estuvo reducido en un 80%. Los autores señalaron que la parte más rostral de los núcleos del rafe destruidos, estaban localizados por arriba del puente, es decir, rostrales a la sección mediopontina pretrigeminal, sugiriendo que el efecto de esta preparación posiblemente se deba a la desconexión de las estructuras sincronizadoras o hipogénicas.

Más recientemente, Cespuglio y col. (1979) al llevar a cabo el congelamiento reversible de los núcleos del

rafe, encontraron que al desactivar el rafe dorsalis se producía la instalación del SOL y del SP. Con esto proponen que este núcleo juega un papel en la desincronización de la vigilia.

Otro hecho que no apoya lo anterior, es que la estimulación eléctrica repetida (cada 24 horas), de baja intensidad y corta duración del núcleo del rafe dorsalis durante la vigilia, provoca un decremento de la latencia de aparición del SOL y del SP (Fernández-Guardiola y col., 1981).

Por otra parte, Hess (1944) mostró que la estimulación eléctrica a bajas frecuencias de los núcleos de la línea media del tálamo, producían signos conductuales de somnolencia en el gato. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por Akert y col. (1952).

Desde las observaciones de Von Economo (1929) sobre la "encefalitis letárgica" se dio importancia al hipotálamo posterior sobre los mecanismos de desincronización del EEG y el despertar conductual.

Posteriormente, Nauta (1946) observó que la lesión en el área preóptica y supraquiasmática del hipotálamo de la rata, producían un estado de insomnio. Estos resultados fueron confirmados por McGinty y Sterman (1968) en el gato sugiriendo que esta lesión libera al proceso que inhibe los centros del tallo cerebral, disparadores del sueño. Estos resultados son congruentes con el trabajo de Sterman y Clemente (1962) quienes encontraron que la estimulación

eléctrica de la región prequiasmática provoca la sincronización cortical y la conducta de sueño.

Se tienen evidencias anatómicas de la existencia de conexiones del hipotálamo a la formación reticular y a núcleos del tallo cerebral (entre ellos al rafe dorsal). Recientemente Sakai y col. (1983), mediante la técnica del transporte retrógrado con peroxidasa del rábano mostraron la presencia de proyecciones directas del hipotálamo posterior hacia el tegmentum pontino, lo cual apoya la tesis de que el hipotálamo juega un papel importante en los mecanismos de desincronización EEG y del despertar conductual.

Todos estos trabajos que intentan encontrar los sustratos anatómicos involucrados en los mecanismos del SOL, son complementados por evidencias que dan importancia a la serotonina como principal neurotransmisor del sistema del rafe, lo cual será descrito más adelante.

### Sueño paradójico

En esta sección se mencionarán los estudios que se han realizado para delimitar las regiones involucradas en los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño paradójico. A esta fase de sueño se le han descrito dos tipos de componentes; los ascendentes como son la desincronización cortical, los movimientos oculares rápidos y la actividad ponto-genículo-occipital; y un componente descendente como la atonía muscular.

Jouvet (1962) realizó una serie de secciones



transversales del tallo cerebral y encontró que la sección practicada a nivel de las dos terceras partes posteriores del núcleo reticularis pontis caudalis, en la unión del puente con las pirámides (sección caudo-pontina), impide la atonía muscular sin afectar la actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y los movimientos oculares rápidos. Con la sección ponto-mesencefálica encontró una sincronización del EEG en la región rostral a la sección y una desincronización en la parte caudal; la duración y la frecuencia del SP fueron similares a las del animal intacto. Finalmente en la sección mesodiencefálica encontró una supresión de la vigilia, la aparición de actividad lenta de alto voltaje y sin modificaciones en los componentes del SP.

Posteriormente Rossi y col. (1963) sugirieron que la localización de las estructuras disparadoras del SP, se encuentran a nivel del núcleo reticularis pontis oralis y rostral al núcleo reticularis pontis caudalis, ya que la hemisección lateral localizada enfrente de estas estructuras suprime o retarda la desincronización cortical ipsilateral del SP. Mientras que la hemisección a nivel más caudal no involucra una asimetría de la desincronización cortical (Rossi y col., 1963; Candia y col., 1962).

En cuanto al estudio de lesiones específicas, se ha encontrado que la destrucción casi total del núcleo reticularis pontis caudalis y una parte del núcleo reticularis pontis oralis, suprimen la instalación del SP, tanto en sus

manifestaciones conductuales como electroencefalográficas. Los animales presentan períodos de hiperactividad y comportamientos parecidos al estado "alucinatorio" (Jouvet, 1961, 1962)\*.

Los estudios posteriores encaminados a buscar los sustratos anatómo-funcionales del SP, han tomado en cuenta tres de las características más sobresalientes de esta fase de sueño: la presencia de la actividad PGO, la ausencia del tono muscular y la desincronización cortical. En los siguientes párrafos se describirán los resultados experimentales basados en estos tres aspectos.

La actividad ponto-genículo-occipital (PGO) recibió este nombre (Jeannerod, 1965), porque inicialmente fue descrita en la formación reticular pontina (Jouvet y Michel, 1959) y posteriormente en el cuerpo geniculado lateral (Mikiten y col., 1961) y en la corteza occipital (Mouret y col., 1963). A partir de estos estudios se ha descrito la propagación de esta actividad hacia los núcleos oculomotores III, IV y VI (Costin y Hafemann, 1976; Cespuglio y col., 1976; Gadea-Ciria, 1976), colículo superior, corteza parieto occipital (Calvet y col., 1964), corteza auditiva (Roffwarg y col., 1979), corteza cerebelar (Pellet, 1973), estructuras talámicas como el núcleo pulvinar, habénula, núcleo ven-

---

\* Debido a la localización del núcleo reticularis pontis caudalis, Jouvet denomina a la fase de SP sueño rombencefálico.

tral posteromedial, núcleo central lateral y núcleo lateral posterior (Hobson, 1964); y estructuras límbicas como el giro cinguli, hipocampo y amígdala (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984).

La actividad PGO está constituida por potenciales monofásicos que presentan un voltaje de 200 a 300  $\mu$ V y una duración que puede variar entre 100 y 150 mseg. Nunca ocurre durante la vigilia bajo condiciones normales. El número total diario de potenciales PGO del SP es de  $13,000 \pm 1,500$ . La frecuencia media de esta actividad durante el SP es de 60 por minuto. Esta actividad puede presentarse en forma aislada, en pares y en salvas de más de cinco potenciales separados por intervalos de 100 mseg. (ver Jouvét, 1972).

Se ha propuesto que la actividad PGO es la responsable de los movimientos oculares rápidos, ya que se ha observado que las espigas PGO se propagan hacia los núcleos oculomotores y los potenciales PGO del cuerpo geniculado lateral, preceden o coinciden con el inicio del movimiento ocular (Kiyono y Jeannerod, 1967; Cespuglio y col., 1975).

Aunque las regiones disparadoras de los potenciales PGO no están claramente definidos, se ha propuesto la participación de diferentes estructuras pontinas en los mecanismos generadores de esta actividad. La sección medio-pontina o la electrocoagulación del tegmentum pontino lateral (rostral a los núcleos vestibulares y ventral al

locus coeruleus) suprimen la actividad PGO (Jouvet y col., 1965).

Posteriormente, McCarley y Hobson (1971) encontraron por medio del registro de la actividad unitaria, que las neuronas del campo tegmental gigantocelular (CTG) aumentan su frecuencia de disparo durante el SP. Recientemente McCarley e Ito (1983) realizaron registros intracelulares en la porción medial de la formación reticular pontina, es decir, en el CTG y en el núcleo reticular tegmental del gato, se encontraron que las descargas neuronales de estas regiones, preceden a los potenciales PGO del cuerpo geniculado lateral por 50-100 mseg. Además, Vivaldi y col. (1980) y Baghdoyan y col. (1984) han encontrado que la estimulación con carbacol del CTG pontina, aumenta el porcentaje del SP. Sin embargo, Sakai (1980) mostró que la lesión del CTG con ácido kaínico no altera la aparición del SP, ni sus características propias como son los potenciales PGO y la atonía muscular. Así, este autor sugiere que este grupo celular no juega un papel importante en la generación del SP.

Por otro lado, Sakai (1980) tomando en cuenta las conexiones sinápticas de los grupos neuronales pontinos, intentó determinar las características citoarquitectónicas del puente y así dar los sustratos anatómicos del SP. Además para determinar el papel fisiológico de varias estructuras pontinas realizó estudios de lesión, estimulación y registro unitario, lo cual le permitió precisar la signifi-

cancia funcional de neuronas pontinas individuales. En este estudio refiere la presencia de grupos neuronales específicos localizados en la formación reticular ponto-mesencefálica dorsal. Asimismo, se ha encontrado que los núcleos más estrechamente relacionados con los mecanismos generadores de la actividad PGO son el área "X", el núcleo parabraquial lateral, núcleo tegmental latero-dorsal y el locus coeruleus alfa, ya que lesionando bilateralmente estas áreas, se suprimen las espigas PGO; lo cual no sucede cuando se lesiona el locus subcoeruleus, el reticularis pontis oralis, reticularis pontis caudalis y el CTG. Con base en estos resultados se sugirió que los grupos neuronales como el área "X", el núcleo tegmental latero-dorsal y el parabraquial lateral y algunas neuronas del locus coeruleus pueden jugar un papel ejecutivo en los mecanismos de los potenciales PGO.

En cuanto a la atonía muscular, Jouvet y Michel (1959) sugirieron que ésta representa una influencia descendente del SP sobre las motoneuronas de la médula espinal.

Se ha mostrado que la destrucción bilateral del área situada en la parte mediodorsal del tegmentum pontino, produce episodios normales del SP con desincronización del EEG, movimientos oculares rápidos, potenciales PGO y actividad theta hipocámpica, pero sin la atonía muscular característica de esta fase del sueño (Jouvet, 1962; Jouvet y

Delorme, 1965; Henley y Morrison, 1974). La presencia del tono muscular durante el SP provoca episodios en donde los animales se levantan, caminan y no responden a estímulos externos (este estado es similar a un estado "alucinatorio") (Jouvet y Delorme, 1965). El área destruida incluye al locus coeruleus y a la región adyacente a él. Sin embargo los sistemas que son lesionados para producir el SP sin atonía, aún no se han determinado definitivamente, pero se ha propuesto que exista un mecanismo inhibitor sobre las motoneuronas espinales.

Se ha sugerido que el centro responsable de la inhibición postsináptica de las motoneuronas espinales está localizado en el puente a nivel de los núcleos reticularis pontis oralis y reticulares pontis caudalis (Henley y Morrison, 1974; Jouvet, 1967; Pompeiano, 1976). Más recientemente Sastre y col. (1978) sugirieron que un grupo de células localizadas en la parte medial del locus coeruleus alfa y en la formación reticular tegmental son las responsables de la atonía muscular del SP.

Con base en estos resultados, Sakai (1980) sugirió que un grupo de neuronas situadas en el puente (perilocus coeruleus alfa), ejercen una influencia excitatoria sobre las neuronas localizadas en la formación reticular bulbar (núcleo magnocelular), las cuales a su vez tienen una influencia inhibitoria sobre las motoneuronas espinales.

En cuanto a la desincronización electroencefalo-

gráfica del SP parece que están involucrados los sistemas de proyección tálamo-corticales e hipotálamo-corticales, ya que ésta ocurre en gatos talamectomizados o en gatos con lesiones en el subtálamo y en la parte caudal del hipotálamo (Jouvet, 1962; Naquet y col., 1965; Tokizane, 1965). También se ha encontrado que la destrucción selectiva de la formación reticular mesencefálica por ácido kaínico no conduce a la supresión de la desincronización del EEG cortical durante el SP (Steriade, 1983). Sin embargo, se ha sugerido que las regiones ponto-bulbares como el campo tegmental magnocelular (Berman, 1968) o el núcleo reticularis magno celularis sean cruciales para la generación de la desincronización cortical durante el SP. Se ha encontrado que la lesión electrofónica bilateral del núcleo reticularis pontis oralis y caudalis, incluyendo la vía ascendente del núcleo magnocelularis y las vías descendentes del peri-locus coeruleus alfa que van hacia el magnocelularis (Sakai y col., 1979), producen una supresión de la desincronización del EEG cortical durante el sueño y por lo tanto a un estado de SP sin atonía y con actividad PGO y de sincronización cortical (Jones, 1979; Sastre y col., 1979). Steriade (1981) mostró que las neuronas de la formación reticular mesencefálica aumentan su frecuencia de disparo durante el SP. También se observó un patrón similar de actividad unitaria en las neuronas del núcleo tegmental laterodorsal, que proyectan directamente hacia los núcleos medial e intralamina-

res talámicos. Más recientemente, Steriade y col. (1984), encontraron en el núcleo magnocelularis un grupo de neuronas que proyectan directamente hacia los núcleos medial e intralaminares talámicos; estas neuronas presentan un aumento de su frecuencia de disparo selectivamente durante el SP. Estas evidencias sugieren, que las neuronas bulbares juegan un papel importante en los procesos tónicos de la activación cortical durante el SP.

A pesar de todas estas evidencias acerca de la actividad PGO, la atonía muscular y la desincronización cortical característicos del SP, se requiere un mayor número de conocimientos neurofisiológicos, con el fin de esclarecer los mecanismos centrales involucrados en la generación del SP.

#### Aspectos neuroquímicos

Los resultados neurofisiológicos y neurofarmacológicos sugieren la participación de monoaminas (catecolaminas: noradrenalina y dopamina; e indolaminas: serotonina) en los mecanismos del sueño. Además, se ha propuesto desde principios de siglo la intervención de proteínas y/o péptidos en el control y regulación del sueño. Se han aislado factores hipnagénicos del líquido céfalo raquídeo (Logendre y Pieron, 1913; Pappenheimer y col., 1967), de la sangre (Monnier y col., 1963), del tejido cerebral (Nagasaki y col., 1974; Pavel y col., 1977) y de perfusados



cerebrales (Drucker-Colin, 1973). A pesar de que estos estudios aún no han caracterizado el factor que induce al sueño, todos están de acuerdo en la hipótesis de que este factor hipogénico es de naturaleza protéica o peptidérgica.

Actualmente está claro que el cerebro de los mamíferos contiene un rango importante de péptidos que pueden ser considerados como neuromoduladores o neurotransmisores potenciales. Estos péptidos frecuentemente juegan un papel fisiológico importante fuera del sistema nervioso central y se reconoce que pueden coexistir en una misma neurona con los neurotransmisores clásicos.

En el gato, la administración de cloranfenicol, inhibidor de la síntesis de proteínas (Kroon y Jensen, 1968) induce una supresión del SP por varias horas (Petitjean y col., 1980). El insomnio inducido por la para-cloro-fenilalanina (PCPA) no se revierte por la aplicación de 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) en animales pretratados con cloranfenicol (Petitjean y col., 1980). También se ha observado que el péptido "inductor del sueño delta" es capaz de inducir el sueño de ondas lentas en diferentes especies (Pavel y col., 1977; Kafi y col., 1979). De la misma forma la "sustancia promotora del sueño" induce en ratones un aumento en el sueño de ondas lentas y SP dependiendo de la dosis (Nagasaki y col., 1974; Nagasaki y col., 1980). Sin embargo, algunos de estos efectos han sido difíciles de replicar (Tobler y Borberly, 1980; Mendelson y col., 1980).

Recientemente Riou y col. (1982 a) han descrito el efecto de varios péptidos que disminuyen el SP, como son la angiotensina II, la renina, la sustancia P y la arginina-vasotensina. Asimismo, han señalado que la aplicación de neurotensina, B-endorfina, met y leu -encefalinas y colecis toquinina-8 no provocan cambios en las fases del sueño (Riou y col., 1982 b).

Por otra parte, aunque la neuroquímica de la vigilia ha sido poco estudiada, se sabe que los neurotransmisores más involucrados en este estado son la dopamina, la norepinefrina y la acetilcolina.

Se ha mostrado que la administración de norepinefrina y epinefrina, en dosis moderadas producen una activación cortical en el gato, paralelo al aumento en la presión sanguínea (Dell, 1963). Además se ha encontrado que la aplicación de epinefrina en el tallo cerebral produce una desincronización cortical (Cordeau y col., 1963).

Sin embargo, estos resultados son dudosos ya que se ha sugerido (Weill-Malherbe y col., 1959) que ni la norepinefrina ni la epinefrina inyectadas en cualquier cantidad, directamente dentro del flujo sanguíneo en animales adultos, pasan la barrera hematoencefálica, excepto en el hipotálamo.

Existen evidencias acerca de que la L-DOPA administrada al gato (Delorme, 1966; Jones, 1970) y al conejo (Monnier y Tissot, 1958), induce un estado de despertar que

dura continuamente por 5-6 horas. Es posible que la L-DOPA actúe aumentando la dopamina y la norepinefrina en las terminales catecolaminérgicas presinápticas. De acuerdo con Reis y col. (1970) existe una alta correlación entre el nivel de norepinefrina en el tallo cerebral y la magnitud de excitabilidad en el gato que recibe L-DOPA.

Con respecto a la acetilcolina, se ha mostrado que la inyección directa de esta sustancia en la arteria carotídea induce un estado de activación cortical (Monnier y Romanowsky, 1962). El mismo efecto se obtuvo después de la inyección intravenosa (Yamamoto y Domino, 1967). Por otro lado, la fisostigmina, la nicotina y la prostigmina aumentan significativamente el despertar cortical y conductual en el animal intacto (Domino y Yamamoto, 1965; Yamamoto y Domino, 1965; Kawamura y Domino, 1969).

Rinaldi y Himwich (1955), Bradley y Elkes (1957) sugirieron que el sistema reticular activador mesencefálico es colinérgico. Ya que el despertar conductual se induce por la nicotina y es suprimido por lesiones en la formación reticular mesencefálica, nos puede indicar que los agonistas colinérgicos nicotínicos actúan sobre el tallo cerebral (Kawamura y Domino, 1969). Además, Baghdoyan y col. (1984) han reportado que la aplicación de carbacol en el bulbo raquídeo o en el mesencéfalo, produce un aumento significativo en el porcentaje de vigilia en las cuatro horas posteriores a su aplicación.

### Sueño de ondas lentas

Ya se ha mencionado que el sistema del rafe está inculcrado en los mecanismos de regulación del sueño de ondas lentas. Además de los resultados neurofisiológicos, existen los datos neurofarmacológicos que apoyan su papel en los mecanismos de instalación del sueño.

Gracias a la técnica de histofluorescencia de Falk y col. (1962) y Dahlstrom y Fuxe (1964), se ha podido mapear la localización de las células nerviosas que contienen monoaminas en la rata. Los cuerpos celulares localizados en la línea media del sistema del rafe, desde el rafe obscurus en la parte caudal del bulbo hasta el rafe linearis en la unión entre el puente y el mesencéfalo contienen serotonina. Las terminales serotoninérgicas de estos cuerpos celulares se ha localizado en la médula espinal, tallo cerebral y parte rostral del cerebro (Falk, 1964; Fuxe, 1965).

Por otro lado se ha mostrado que la reserpina, sustancia que depleta catecolaminas e indolaminas, suprime el sueño de ondas lentas por 10-12 horas y al SP por lo menos 24 horas. La inyección de 5-HTP que restaura los niveles normales de serotonina cerebral, provoca la reaparición inmediata del sueño de ondas lentas, mientras que la inyección de dopamina después de la aplicación de reserpina conduce a la reaparición de SP. De aquí se sugirió que la serotonina puede estar involucrada en los mecanismos de instalación del sueño de ondas lentas y que las catecolaminas

en las del SP (Matsumoto y Jouvet, 1964).

Por otra parte, se ha mostrado que la PCPA disminuye selectivamente el nivel de serotonina cerebral sin cambiar el nivel de catecolaminas (Koe y Weissman, 1966). Utilizando esta sustancia, Mouret y col. (1968) encontraron una disminución de serotonina cerebral relacionada a una disminución del sueño de ondas lentas. Además la inyección de dosis únicas intraperitoneales o intravenosas de 5-HTP, realizada cuando hay un insomnio total, es capaz de restaurar la alternación del sueño de ondas lentas y el SP. Esta restauración puede durar un periodo de 6-8 horas después del cual se reinstala el insomnio (Jouvet, 1969; Koella y col., 1968).

Sin embargo, existen datos que pueden contradecir el papel hipnogénico de la serotonina, ya que se ha mostrado que las neuronas serotoninérgicas del sistema del rafe están más activas durante el despertar, disminuyen durante el sueño de ondas lentas y aún más durante el SP (Cespuglio y col., 1981; McGinty y Harper, 1976). Además también se ha mostrado que hay un aumento de la liberación de serotonina durante la vigilia (Puizillout y col., 1979). Por esta razón se surgió que la serotonina sintetizada durante la vigilia puede inducir a la producción o liberación de un factor hipnogénico durante el sueño.

Por otra parte, la participación del sistema periventricular en los mecanismos del sueño tiene un papel im-

portante, pues se ha mostrado que la administración intracisternal del líquido cefalorraquídeo de animales privados de sueño, tiene un efecto hipnagógico sobre animales pretratados con PCPA. Además Bobilier y col. (1980) mediante el análisis de la glucosa marcada, han mostrado que durante el sueño de ondas lentas solamente los plexos coroides presentan un aumento en su actividad.

### Sueño paradójico

A partir de las evidencias experimentales se ha sugerido que los neurotransmisores más involucrados en los mecanismos del SP son la norepinefrina, la acetilcolina y la serotonina.

Se ha mostrado mediante técnicas de histofluorescencia que los cuerpos celulares de neuronas que contienen norepinefrina, en su mayoría están situadas en la parte dorso-lateral del tegmento pontino (Dahlstrom y Fuxe, 1964), donde se ha localizado la mayor actividad de la monooxidasa (enzima que está involucrada en el catabolismo de monoaminas) (Hashimoto y col., 1962).

En cuanto a las catecolaminas se ha mostrado que la lesión del núcleo locus coeruleus está asociado con una disminución de norepinefrina en el cerebro anterior y con un efecto supresor del SP (Jouvet y Delorme, 1965). La lesión de las áreas vecinas a locus coeruleus (locus subcoeruleus, núcleos parabraquial lateral y medial), también conducen a una supresión de esta fase de sueño (Russell y

col., 1967).

La administración de alfa-metil-paratirostina (AMPT), (sustancia inhibidora de la síntesis de catecolaminas a nivel de la tirosina hidroxilasa) y de disulfiram (bloqueador selectivo de la síntesis de norepinefrina a nivel de la dopamina-beta-hidroxilasa), suprimen selectivamente el SP (Jouvet, 1969). Sin embargo, Marantz y Rechtschaffen (1967) no encontraron cambios en el SP después de la administración de AMPT, a pesar de que la cantidad de norepinefrina cerebral se redujo en un 50%.

Recientemente, se ha apoyado el papel de las catecolaminas en el SP, ya que se ha mostrado que la administración intraperitoneal de propranolol, bloqueador noradrenérgico de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  reduce el porcentaje del SP en la rata (Mendelson y col., 1980). En otro estudio se encontró, también en ratas que la inyección intraperitoneal de propranolol disminuye el SP dependiendo de la dosis, sin afectar significativamente las otras fases del sueño (Lanfume y Adrien, 1982). Asimismo se encontró que la inhibición del SP puede ser revertida por la administración de isoproterenol, agonista noradrenérgico de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (Lanfume y Adrien, 1981, 1982).

#### Acetilcolina

En cuanto a los mecanismos colinérgicos involucrados en el SP, existen evidencias que sugieren la participación de la acetilcolina en los mecanismos de instalación de

esta fase del sueño.

La administración sistémica de atropina (Jouvet, 1962; Khazan y Sawyer, 1964; Loizzo y Kongo, 1968) y la inyección intraventricular de hemicolina-3 (inhibidora de la captura de colina) (Harza, 1970; Domino y Stawiski, 1971) suprimen selectivamente el SP.

Matsuzaki y col. (1967) y Khazan (1967) mostraron que la administración de eserina aumenta la duración del SP. Asimismo, George y col., (1964) y Hobson (1980) señalaron que la aplicación de eserina o carbacol (agonista colinérgico) en la formación reticular del tallo cerebral, induce la aparición del SP. Además, Baghdoyan y col. (1984) mostraron que la inyección de carbacol en el puente produce un aumento del SP, lo cual no sucede si se aplica la misma sustancia en el mesencéfalo o en el bulbo raquídeo. Esto último apoya la hipótesis de la existencia de estructuras generadoras del SP en el puente mencionadas anteriormente.

### Serotonina

Ya se ha mencionado el efecto de la destrucción del sistema del rafe, lo cual conduce a una supresión de ambas fases del sueño. Sin embargo, estudios más específicos, han mostrado que la lesión de la porción caudal del rafe disminuye selectivamente el SP (Jouvet, 1969). Por esta razón Jouvet (1972) propone que la porción del rafe pontino y rafe magnus, pueden estar involucrados en los meca-



nismos de instalación del SP.

La intervención de los sistemas catecolaminérgicos y serotoninérgicos en el sueño ha sido fuertemente apoyada por estudios farmacológicos. Se ha mostrado que las drogas que inhiben la MAO, la cual aumenta los niveles de catecolaminas y serotonina cerebrales, conducen a una supresión selectiva de SP y a un aumento del sueño de ondas lentas, lo cual sugiere una involucración de un metabolito de la serotonina que puede estar encargado de la transición del sueño de ondas lentas a SP (Jouvet, 1967).

Recientemente, se ha mostrado con estudios de la actividad unitaria de neuronas del rafe (Cespuglio y col., 1981; McGinty y Harper, 1976), de la liberación de serotonina durante el ciclo sueño-vigilia (Puizillout y col., 1979) y con la poligrafía in vivo (Cespuglio y col., 1981), que las neuronas serotoninérgicas están más activas durante el despertar, disminuyen su actividad durante el sueño de ondas lentas, y aun más durante el SP. Debido a estas controversias Jouvet (1982) sugirió que la serotonina liberada como neurotransmisor durante la vigilia, puede estar actuando también como neurohormona en el sueño, induciendo la síntesis y/o la liberación de un factor hipnogénico responsable del SP.

## KINDLING

A partir de las evidencias que mostraron que los irritantes químicos producen una actividad epileptiforme localizada, la cual progresivamente llega a ser más dispersa hasta producir una convulsión conductual (Kopeloff, 1960; Morell, 1959; Wada y Cornelius, 1960; Proctor y col., 1966) se observó que estos modelos no permitían el control preciso de las variables involucradas en el establecimiento del fenómeno epiléptico. Goddard y col. (1969) encontraron una técnica que controla el sitio y parámetros de estimulación y que consiste en estimulaciones breves y repetidas de estructuras subcorticales a lo que denominó "efecto kindling" (del inglés kindling que significa encendido o excitación). Estos resultados apoyaron y extendieron las observaciones de Delgado y Sevillano (1961) quienes habían demostrado que la administración repetida de un estímulo eléctrico de baja intensidad, aplicado al hipocampo de gatos produjo la aparición de una postdescarga progresiva.

El efecto kindling es un modelo experimental de epilepsia que resulta de la estimulación focal repetida de una estructura cerebral y que provocan postdescargas que aumentan progresivamente en duración, frecuencia y amplitud, las cuales se propagan a otras estructuras cerebrales hasta culminar en crisis convulsivas generalizadas (Goddard y col., 1969). Así este modelo permite el estudio de la génesis, desarrollo y establecimiento de las crisis y de los fe-

nómenos paroxísticos electroencefalográficos que acompañan a la evolución de este fenómeno. Se ha observado que este efecto es perdurable, ya que persiste después de interrupciones muy grandes de estimulación, lo cual lo hace importante también como un modelo de aprendizaje y memoria (Goddard y col., 1969), por lo que se ha sugerido que este fenómeno produce un cambio en la función cerebral.

Los parámetros de estimulación utilizados para llevar a cabo el kindling amigdalino (KA) consisten en la aplicación de pulsos eléctricos cuadrados de baja intensidad ( $50 \mu\text{A}$ - $10 \text{ mA}$ ) de 1 mseg. de duración durante 1 a 60 segundos y con una frecuencia de 25 a 150 cps. El intervalo interestímulo parece ser el parámetro de mayor importancia (de 20 minutos hasta 7 días), ya que intervalos menores de 20 minutos retardan o suprimen el establecimiento de crisis convulsivas (Goddard y col., 1969; Wada y Sato, 1974). Mucha y Pinel (1977) y Sainsbury y col. (1978) han sugerido que existe un intervalo de inhibición posterior a las crisis convulsivas ya que encontraron que primeramente se presenta un período de inhibición a corto plazo (de 90 minutos) en el que es difícil producir una crisis subsecuente, lo cual se refleja por la disminución de la duración de la postdescarga, por la desaparición de la postdescarga y/o de la crisis motora. También encontraron una inhibición a largo plazo que es un período que tiene una duración hasta de 5 días, donde la sensibilidad para producir una crisis está aumentada.

En cuanto al número de estimulaciones necesarias para el establecimiento del KA, Goddard y col. (1969) mostraron que la amígdala requiere 15 estimulaciones en promedio en la rata y 18 en el gato para desencadenar la primera crisis convulsiva generalizada.

Las áreas cerebrales en las que se puede producir el kindling (áreas positivas), incluyen casi por completo el cerebro anterior o prosencéfalo, aunque diferentes estructuras de esta región varían en sensibilidad y responsividad. Las zonas en que el efecto kindling se puede obtener más fácilmente, es decir, que el número de estimulaciones necesarias para provocar la primera crisis convulsiva es menor, se encuentran en áreas localizadas en el sistema límbico, siendo la amígdala del lóbulo una de las regiones más responsivas, y entre las menos responsivas se encuentra el hipocampo (Goddard y col., 1969). Estos mismos autores mostraron que en el mesencéfalo, tallo cerebral y áreas de cerebelo no se presenta el efecto kindling (áreas negativas), es decir, alteraciones que lleven a la convulsión, pero se han reportado cambios duraderos en los potenciales evocados (Fernández-Guardiola y col., 1981) en estas regiones.

Por otra parte, se ha denominado foco primario a la región estimulada y foco secundario a las regiones distantes al sitio de estimulación (Racine, 1973 a). McIntyre y Goddard (1973) han reportado un efecto de transferencia

en el fenómeno kindling, es decir, que el desarrollo del KA es más rápido al realizarse en un foco secundario ya sea ipsilateral o contralateral al foco primario Goddard y col. (1969), al reestimar el sitio primario, observaron una supresión transitoria de las convulsiones, aunque fueron necesarios menos estímulos para restablecer la respuesta (inhibición retroactiva).

Racine (1972 a) ha sugerido que aunque el estímulo inicial no produzca una postdescarga en el electroencefalograma, ésta puede aparecer progresivamente con la estimulación repetida cuando el umbral de la postdescarga (PD) se ha reducido. La morfología de la PD se va haciendo más compleja conforme se desarrolla el kindling, iniciándose con espigas simples de baja frecuencia y bajo voltaje hasta llegar a presentar espigas complejas de más alta frecuencia y voltaje. De igual forma la duración de la PD se va incrementando conforme evoluciona el kindling (Racine, 1972 b).

Por otra parte, se ha observado que en el intervalo que hay entre un estímulo y otro, se presentan en los registros electroencefalográficos, espigas interictales esporádicas en el sitio estimulado primeramente, y, después en las otras estructuras. Wada y Sato (1974) y Tanaka y col. (1975) mostraron que las frecuencias de estas espigas va aumentando conforme se desarrolla el kindling, incrementándose pocos días antes de llegar a la primera convulsión mo-

mento en el que empiezan a disminuir. En la rata, estas espigas interictales frecuentemente desaparecen pocos días después de la última estimulación, pero en gatos y primates (Tanaka y col., 1975) pueden continuar indefinidamente.

El estudio del tejido del sitio estimulado, empleando técnicas histológicas estándar y con microscopía electrónica no han revelado anomalías como daño, edema o gliosis que puedan observarse, en comparación con el tejido neuronal de animales no estimulados (Goddard y Douglas, 1975; Racine y col., 1975). Por otra parte, se ha encontrado que la respuesta convulsiva es abolida cuando se lesiona el área que rodea el electrodo de estimulación, pero si la intensidad del estímulo se eleva, produce la respuesta ya que activa neuronas adyacentes al sitio de lesión (Goddard y col., 1969).

Por otro lado, existen estudios que relacionan el desarrollo electroencefalográfico con las manifestaciones conductuales que se presentan durante la evolución del kindling. Así, Racine (1972 b), sugirió cinco estadios conductuales del kindling amigdalino e hipocámpico de la rata. En cambio Wada y Sato (1974) encontraron que los cambios electroencefalográficos producidos por el kindling amigdalino en el gato se asocian con 6 estadios conductuales que se mencionan a continuación:

**ESTADIO 1:** Presentación de parpadeo y contracciones faciales ipsilaterales a la amígdala estimulada, dilata-

ción pupilar, movimientos masticatorios y sialorrea.

ESTADIO 2: Parpadeo y contracciones faciales bilaterales, movimientos finos de olfato (que posteriormente se transforman en movimientos faciales rítmicos), y movimientos repetidos de masticación.

ESTADIO 3: Movimientos rítmicos (verticales) de la cabeza, masticación, sialorrea y dilatación pupilar.

ESTADIO 4: Presentación de todo lo anterior, más extensión del miembro anterior contralateral a la amígdala estimulada, con giro de la cabeza hacia el lado contralateral y marcha en círculos hacia el lado opuesto al sitio estimulado con cambio hacia el lado ipsilateral.

ESTADIO 5: Reproducción de las conductas anteriores y mioclonias generalizadas, permaneciendo el animal parado con los miembros extendidos. También se observa micción intermitente por relajación de esfínteres.

ESTADIO 6: Crisis convulsiva tónico-clónico generalizada que puede acompañarse de vocalización interrumpida.

### Estudios neurofisiológicos

Para entender en detalle los mecanismos subyacentes a la actividad eléctrica epiléptica se requiere de gran cantidad de información acerca de la neurofisiología de las

regiones que se ven afectadas en el cerebro. Se ha mostrado que existen alteraciones duraderas de los potenciales provocados y de los potenciales de acción múltiples de células cerebrales, los cuales son potenciados por el kindling (Racine y col., 1972 c, 1981; Douglas y Goddard, 1975). Se han realizado pruebas de pulsos aplicados al sitio que ha sido estimulado o de sus vías eferentes y se ha encontrado que las respuestas evocadas aumentan en amplitud después del kindling. Estos cambios en potenciales evocados se han visto en varias áreas del prosencéfalo y se ha propuesto que puedan involucrar los mismos mecanismos que la potenciación a largo plazo contribuyendo a la propagación de la postdescarga (Racine, 1981). La potenciación a largo plazo se refiere al aumento prolongado en la respuesta neuronal, evocada sinápticamente por trenes repetitivos de estimulación eléctrica no epiléptica. La potenciación a largo plazo difiere de la potenciación posttetánica observada en la unión neuromuscular de mamíferos, en que una vez desarrollada, su duración es prolongada.

Se ha observado que el kindling y la potenciación a largo plazo tienen puntos en común. Las frecuencias del tren de estimulación que produce la potenciación a largo plazo es similar a las que se utilizan con mayor eficacia en el kindling. Por ejemplo, un estímulo con una frecuencia de 1/seg., no induce ni potenciación a largo plazo ni kindling mientras que las frecuencias de 25 a 100/seg., pueden



producir ambos fenómenos (Goddard y col., 1969; Dunwiddie y Lynch, 1978). El kindling da origen a un aumento a largo plazo de los potenciales provocados en varias regiones cerebrales (hipocampo, área preóptica, etc.), en respuesta a pulsos de estimulación en la amígdala sometida al kindling (Racine, 1972 c). Finalmente el kindling parcial inducido en la vía perforante está asociado a la potenciación a largo plazo de potenciales postsinápticos excitatorios en el giro dentado provocados por la estimulación de la vía perforante (ver Douglas y Goddard, 1975). Tomando en cuenta estas observaciones parece ser que la potenciación a largo plazo representa el mecanismo celular responsable del kindling (McNamara y col., 1980).

En cuanto a la actividad unitaria, se ha observado que las células de un foco epiléptico presentan respuestas características que son comunes a células de otros modelos de epilepsia. Estas neuronas muestran una tendencia a disparar en salvas de alta frecuencia particularmente asociadas a la espiga interictal. Se ha utilizado la espiga interictal, ya que en el electroencefalograma, ésta representa la señal distintiva de la actividad epileptiforme en el cerebro. Así el conocimiento de los mecanismos que subyacen en la génesis de las salvas de alta frecuencia de actividad unitaria y multiunitaria relacionadas a la espiga interictal, sería uno de los factores que expliquen las bases celulares de la epilepsia.

### Estudios neuroquímicos

El estudio farmacológico y neuroquímico del kindling también tiene el objeto de obtener un conocimiento más profundo de los mecanismos que originan las manifestaciones epilépticas y además buscar una mayor comprensión y desarrollo de drogas anticonvulsivantes para su aplicación terapéutica. Sin embargo, actualmente las evidencias para cualquier sistema de neurotransmisores derivados de estudios bioquímicos, son generalmente confusos y contradictorios (McNamara, 1984, 1984). En los siguientes párrafos se darán a conocer los estudios más sobresalientes acerca de los neurotransmisores que intentan explicar las bases moleculares del fenómeno kindling.

Existen numerosos reportes que relacionan al kindling con la acetilcolina y se ha sugerido que se acompaña de un aumento en la eficiencia del sistema muscarínico. La aplicación directa de acetilcolina a la corteza de mamíferos puede causar descargas epileptiformes las cuales pueden ser revertidas por antagonistas muscarínicos (Daniels y Spehlmann, 1973). Además la aplicación sistémica de atropina (antagonista muscarínicos) retarda el desarrollo del kindling. Sin embargo, la aplicación espaciada (cada 48 horas) de carbacol en la amígdala, globus pálido e hipocampo produce un efecto similar al kindling (Vosu y Wise, 1975; Wasterlain y col., 1978). Por otra parte, se ha encontrado una disminución de los receptores muscarínicos en el siste-

ma límbico de ratas sometidas al kindling y sacrificadas un día después de la última crisis, pero no 4 (McNamara, 1978) ó 7 (Dasheiff y col., 1980) días más tarde, lo cual nos habla de un papel transitorio de este neurotransmisor en el desarrollo del kindling y no en el proceso de permanencia.

En cuanto a las monoaminas, se ha observado que su depleción debida a la reserpina produce una marcada aceleración del desarrollo del kindling (Arnold y col., 1973). De igual forma, la depleción selectiva de norpinefrina (90%) del cerebro anterior inducida por 6-OHDA se ha asociado con una aceleración del kindling (Corcoran y Mason, 1980). Sin embargo, los estudios relacionados a la dopamina son inconsistentes ya que se ha mostrado que los bloqueadores de dopamina aceleran el kindling (Sato y col., 1980) y otros autores reportan que no tienen ningún efecto (Kallaghan y Schwarck, 1979). De igual forma se han encontrado niveles reducidos (Sato y Nakashima, 1975), normales (Wilkinson y Halperns, 1979) y elevados (Burnham y col., 1978) en cerebros de animales sometidos al kindling. Por otra parte, Corcoran (1981) ha sugerido que el kindling se origina debido a una hipofunción del sistema noradrenérgico, actuando para suprimir el desarrollo de la epileptogénesis pero no para suprimir las crisis generalizadas ya que la aplicación de 6-OHDA en ratas, previa al inicio del KA, acelera la aparición de crisis convulsivas generalizadas (Corcoran y Mason, 1980; Mohr y Corcoran, 1981), pero la

aplicación del mismo fármaco después de establecido el kindling, no tiene efectos sobre la intensidad o duración de las crisis (Westerberg y col., 1984).

Los datos experimentales acerca del sistema serotoninérgico también son contradictorios. Se ha mostrado que los bloqueadores de serotonina retardan el kindling (Racine y Coscina, 1979), sin embargo la lesión del rafe favorece el desarrollo de estas crisis (Racine y Coscina, 1979). Por el contrario, la estimulación prolongada del rafe que puede inducir un aumento en el contenido de serotonina en un gran número de estructuras límbicas, produce una reducción transitoria en la severidad de las crisis o retarda la aparición de crisis convulsivas (Kovacs y Zoll, 1974; Siegel y Murphy, 1979).

El ácido gamma amino butírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor más importante que se ha encontrado en el cerebro. Varios autores han sugerido que la epilepsia clínica puede ser una enfermedad de la hipofunción GABA (ver Tower, 1976; Lloyd y col., 1981). Sin embargo, existen pocas evidencias relacionadas con el GABA y con el kindling. Se ha observado que los bloqueadores del GABA no aceleran el kindling y los agonistas del GABA no suprimen las crisis (Kalichman, 1982). Por otra parte, se ha observado que los receptores del GABA, benzodiazepinas y barbitúricos coexisten en un complejo macromolecular en las membranas cerebrales. Además, se ha encontrado que las benzodiazepinas, que

aumentan la unión con GABA y los barbitúricos que aumentan el ionóforo asociado al GABA, son los agentes más potentes para suprimir las crisis y el desarrollo del kindling (Babington y Wedeking, 1973).

En cuanto a los opioides endógenos, se ha observado que la inyección intraventricular de encefalinas produce crisis en la rata (Frenk y col., 1978). Sin embargo, se ha encontrado que la naloxona, un antagonista de los receptores opiáceos con afinidad preferencial al receptor  $\mu$ , facilita el desarrollo del kindling (Hardy y col., 1980; Fernández-Guardiola y col., 1985), los revierte (Frenk y col., 1978) o no tiene efectos (Corcoran y Wada, 1979).

Por otra parte se ha encontrado que hay un aumento (40%) en la inmunorreactividad para la leu- y met-enkefalinas en cada hemisferio cerebral de ratas sacrificadas un día después de la última crisis de una serie de 5 (Vindrola y col., 1981). Las crisis inducidas por ácido kafnico también se han asociado a un aumento de la inmunorreactividad de la met-enkefalina en el hipocampo, caudado y septum (Hong y col., 1980). A pesar de los diversos estudios existentes aún no se aclara la participación de los péptidos opioides en las crisis del kindling.

## SUENO Y EPILEPSIA

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos con repercusiones psicológicas y sociales, que constituye entre el 4 y 6% de las enfermedades del sistema nervioso central (Hauser y col., 1983).

La literatura antigua revela que la epilepsia era considerada como una terrible enfermedad relacionada a múltiples interpretaciones y de igual forma su tratamiento era místico.

La descripción de la epilepsia propuesta por Jackson (ver Gastaut, 1977) fue la que sigue: "Las descargas epilépticas son descargas ocasionales, abruptas y exclusivas de una parte de la sustancia gris cerebral". De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud y de la Liga Internacional de Lucha Contra la Epilepsia, actualmente se ha definido como una afección crónica, recurrente que se caracteriza por descargas neuronales y se acompaña de manifestaciones clínicas y paraclínicas (ver Olivares y col., 1982).

Aunque aún no existe una clasificación completamente satisfactoria de las crisis epilépticas, se propuso una que se basa esencialmente en su sintomatología clínica y electroencefalográfica, recurriendo además, a la localización anatómica de las descargas neuronales que las provoca. De acuerdo a esta clasificación se pueden distinguir 5 grandes tipos de crisis epilépticas: crisis generalizadas

(Gran mal tónico-clónico y pequeño mal), crisis generalizadas de predominio unilateral, crisis parciales o focales, crisis erráticas o del recién nacido y crisis no clasificadas (ver Gastaut, 1977).

Actualmente se ha propuesto una nueva clasificación de las crisis epilépticas (Bancaud y col., 1981) y se han dividido en: crisis parciales, ataques generalizados (convulsivos o no convulsivos) y ataques epilépticos no clasificados.

El interés en la ocurrencia de crisis epilépticas en relación al ciclo sueño-vigilia, data de la antigüedad con las observaciones de Hipócrates, quien describe miedos, exaltaciones y delirios que sucedían durante la noche. Estas crisis nocturnas recibieron interpretaciones misteriosas sujetas a influencias religiosas. Sin embargo, no fue sino hasta la segunda mitad del siglo pasado, cuando se iniciaron los estudios sobre la distribución de las crisis epilépticas a través de las 24 horas del día (ver Passouant, 1982).

Echeverría en 1879 y Feré en 1888 (ver Passouant, 1982) establecieron que el mayor número de crisis epilépticas suceden durante la noche. Feré, 1980 (ver Passouant, 1982) realizó un estudio donde analizó 1,985 crisis epilépticas y encontró que 1,285 ocurrieron entre las 8 de la noche y las 8 de la mañana, lo cual lo llevó a postular que los sueños y la disminución de la temperatura fueron los

factores precipitantes de la actividad epiléptica.

Posteriormente, con el avance de la electroencefalografía Gibbs y Gibbs (1947), describieron una activación paroxística del EEG durante el registro poligráfico del sueño y encontraron que durante el sueño las descargas paroxísticas fueron más frecuentes que durante la vigilia.

En cuanto a la clasificación de las crisis, existen diversos estudios que tratan de la distribución de las crisis durante el ciclo circádico. Gowers en 1901 (ver Passouant, 1982), propuso un esquema que consistió de 3 tipos de epilepsias: diurnas, nocturnas y difusas. En 1936 Magnussen (ver Passouant, 1982) añadió un cuarto grupo designado como "epilepsia del despertar". Finalmente, la contribución más importante fue la de Janz (1962) quien clasificó las epilepsias de Gran mal en 3 tipos: epilepsia del sueño, epilepsias de la vigilia y epilepsias difusas; este último tipo de epilepsia se refiere a la disposición irregular de los ataques.

El estudio de la distribución circádica de la epilepsia nocturna recibió una nueva orientación después del descubrimiento del SP, pues se encontró que las descargas epilépticas del sueño de ondas lentas difieren de las descargas del SP.

Passouant y col. (1965) fueron los primeros en observar que la aparición de descargas paroxísticas y crisis generalizadas se facilita durante el sueño de ondas



lentas, y, por el contrario son suprimidas durante el SP; pero esta última fase puede facilitar la aparición de descargas focales, particularmente las del lóbulo temporal (Passouant y col., 1974). Sin embargo, Montplaisir y col. (1980, 1982) no encontraron un aumento de la activación de focos hipocámpicos y amigdalinos en pacientes epilépticos durante el SP. Por otra parte Passouant (1977) sugirió que los estados transicionales entre el sueño y el despertar, al principio y al final del período de sueño puede facilitar la aparición de descargas epilépticas.

Se sabe que la privación de sueño exagera todo tipo de crisis epilépticas diurnas o nocturnas en el ser humano (Pratt y col., 1968; Scollo-Lavisari y col., 1973), y en animales en los que se emplean modelos experimentales de epilepsia. En la clínica frecuentemente se utiliza la privación del sueño, como método diagnóstico para la activación de descargas epilépticas. En los animales se ha mostrado que la privación selectiva de SP, también disminuye significativamente el umbral convulsivo al electrochoque (Cohen y Dement, 1965, 1966; Bergonzi y col., 1972). Shouse y Sterman (1982), mostraron que el umbral convulsivo se encuentra disminuido, después de la privación del sueño de ondas lentas y SP en animales donde se ha establecido el kindling amigdalino. Por otra parte, Sato y col. (1975) mostraron que el menor umbral para provocar las crisis del

kindling amigdalino establecido ocurre durante el sueño de ondas lentas.

En pacientes con crisis generalizadas, se ha encontrado la presencia de espigas interictales durante el sueño de ondas lentas (Ross y col., 1966; Autret y col., 1982). Más recientemente Rossi y col. (1984) han mostrado en pacientes con epilepsia parcial, que la actividad interictal disminuye durante la vigilia y aumenta progresivamente conforme el sujeto pasa de la fase I a la IV del sueño de ondas lentas. En pacientes con pequeño mal u otro tipo de epilepsia generalizada se ha encontrado una gran abundancia de descargas paroxísticas que se han asociado a los complejos K del sueño, ya que éstos representan pequeños despertares de los que el sujeto no guarda memoria. Estos complejos K que aparecen en los pacientes epilépticos se han denominado "complejos K epilépticos" (Niedermeyer, 1982), y se han relacionado con un aumento de la excitabilidad neuronal. Por otro lado, Kostopulos y Gloor (1982) postularon que las descargas espiga-onda de tres ciclos por segundo, características del pequeño mal, son una respuesta aumentada de las neuronas corticales, inducidas por impulsos tálamo-corticales que en estado fisiológico representan a los "husos del sueño" que se presentan durante el sueño de ondas lentas II. Durante el sueño paradójico, la cantidad de actividad interictal disminuye hacia los niveles de vigilia, y desaparecen durante los períodos de movimientos oculares

rápidos de esta fase de sueño (Montplaisir y col., 1982).

Los resultados obtenidos en los estudios clínicos, concuerdan con los encontrados en animales. Mayanagi y Walker (1974) y Mayanagi (1977) mostraron en macacos con un foco epiléptico mediotemporal, que la frecuencia de espigas interictales está aumentada durante el sueño de ondas lentas y disminuidas durante el SP. Tanaka y col. (1975), Sato y Nakashima (1975) y Rondouin y col. (1980), han encontrado que la frecuencia de espigas interictales de gatos sometidos al kindling amigdalino o hipocámpico presenta un aumento significativo durante el sueño de ondas lentas, una disminución durante la vigilia y su ausencia o disminución durante el SP.

En cuanto a la organización del sueño de pacientes epilépticos, Christian (1960) encontró que se presentan períodos sostenidos de las fases III y IV del sueño de ondas lentas y un retardo en la aparición del SP. Los pacientes con ataques diurnos tienen dificultad para dormir y despertar, además, permanecen en somnolencia por períodos prolongados después del despertar (Janz, 1974).

Por otro lado, Declerck y col. (1982) compararon el tiempo total de sueño de pacientes con descargas paroxística durante el sueño, con el de pacientes que no las presentaban y encontraron que el porcentaje de sueño de los primeros, fue 2 ó 3 veces más alto.

Recientemente, Vespignani y Weber (1984), encontraron en pacientes con crisis generalizadas una disminu-

ción del tiempo total de sueño y una reducción significativa de la duración del SP. Asimismo, encontraron que la organización del sueño de pacientes con crisis parciales no se modifica significativamente.

A partir de los estudios clínicos acerca de la influencia de la epilepsia sobre la organización del sueño, es difícil determinar el origen de las alteraciones de éste, ya que se tiene la influencia de la medicación bajo la cual se mantienen a los pacientes. Algunos anticonvulsivantes pueden producir o exacerbar los déficits de sueño (Menkes, 1974), o bien, alterar los patrones del EEG propios del sueño (Gaillard y col., 1973; Monti y Altier, 1973). Por esta razón los modelos experimentales en animales son una alternativa útil para estudiar la influencia del desarrollo de las crisis sobre el sueño, en ausencia de fármacos anti-convulsivantes.

Los efectos del kindling sobre la organización del sueño se han analizado mediante la estimulación de la amígdala y del hipocampo cada 24 horas en gatos.

Tanaka y Naquet (1975) y Tanaka y col. (1975) estudiaron el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño de gatos, mediante registros poligráficos diarios de 5 horas, y encontraron un aumento de la vigilia y una disminución del sueño de ondas lentas y del SP. Con la aplicación de los primeros estímulos, no se alteró la organización del sueño, sino que conforme progresaba el proce-

so del kindling, las alteraciones descritas se presentaron de manera progresiva. En estos estudios no se observó un rebote compensatorio del SP al suspender el estímulo del kindling, permaneciendo la disminución del SP hasta un año después. Los resultados obtenidos con el kindling del hipocampo de gatos sometidos a registros diarios de sueño, mostraron una disminución progresiva significativa del SP, sin modificaciones en el sueño de ondas lentas y en la vigilia (Rondouin y col., 1980).

Por otra parte, Shouse y Sterman (1981 b) utilizando el kindling amigdalino en gatos, también encontraron un aumento significativo de la vigilia y una disminución también significativa del sueño de ondas lentas y el SP. Asimismo señalaron que estos cambios en el sueño se presentan desde la búsqueda del umbral a la postdescarga amigdalina (Shouse y Sterman, 1981 a). Sin embargo estos autores, solamente llevaron a cabo registros poligráficos aislados, al inicio, durante un estadio intermedio y al final del proceso del kindling.

Considerando la inhibición de las crisis epilépticas generalizadas durante el SP, Calvo y col. (1982), realizaron el kindling amigdalino durante el sueño paradójico y mostraron que no se encuentra efectos deletéreos sobre la organización del sueño. Asimismo, encontraron un retraso significativo del desarrollo del kindling amigdalino. Por el contrario, en lo que respecta al desarrollo del KA,

Mohri y Sato (1982) han mostrado que en la rata el KA es facilitado cuando el estímulo se aplica durante el sueño de ondas lentas y durante el sueño paradójico, es decir, requiere de un menor número de estimulaciones eléctricas para el establecimiento de crisis convulsivas generalizadas.

La disminución del SP no es un fenómeno específico del kindling, ya que se ha producido por las crisis convulsivas inducidas por electrochoque (Cohen y Dement, 1966; Zarcone, 1967) o por las crisis inducidas por la estimulación fónica intermitente en babuinos *Papio papio* (Tanaka y Naquet, 1976; Naquet y col., 1984). Además, se ha mostrado que la administración de dosis subconvulsivantes de pentilentetrazol (10 mg./kg) a gatos (Cohen y Dement, 1966), ratas (Clincke y Wauquier, 1982) y babuinos *Papio papio* (Naquet y col., 1984) producen un aumento de la vigilia y una disminución del sueño de ondas lentas y del SP. También se ha encontrado que las crisis límbicas inducidas por la administración de ácido kaínico en el núcleo amigdalino del *Papio papio*, producen un aumento de la vigilia y una disminución del sueño de ondas lentas y el SP en los dos primeros días después de su administración (Cepeda y col., 1983).

Como fue mencionado anteriormente, hay resultados que señalan que las crisis convulsivas generalizadas provocan una disminución del SP, por lo que se ha sugerido que durante la actividad convulsiva se alteran los niveles de neurotransmisores cerebrales que participan en la regulación

del SP. Las aminas biogénicas propuestas por Jouvét (1969) como responsables de la instalación de esta fase de sueño, deben ser consideradas en el estudio de los mecanismos de la epilepsia.

La depresión de catecolaminas producidas por la administración de reserpina produce una facilitación del desarrollo del kindling (Arnold y col., 1973). Por otra parte se ha encontrado una disminución en la susceptibilidad a las crisis debida al aumento de los niveles de catecolaminas y por el contrario un aumento en la susceptibilidad a las crisis relacionado con una disminución de los niveles cerebrales de catecolaminas (Boggan y Seiden, 1971).

Con respecto a la serotonina, se ha mostrado en el Papio papio que la administración de 5-HTP (precursor inmediato de la serotonina) bloquea las descargas espigonda y las mioclonias inducidas por fotosensibilidad (Wada y col., 1972). La estimulación eléctrica prolongada del sistema del rafe en la rata, provoca un aumento del contenido de serotonina en diferentes regiones límbicas y a su vez, provoca la reducción transitoria de la severidad de las crisis inducidas por el KA o por metrazol (Kovacs y Zoll, 1974). Esta misma maniobra experimental, eleva el umbral de disparo de las crisis en el gato (Siegel y Murphy, 1979).

Con respecto a los opioides endógenos, recientemente se ha sugerido que el sistema encefalinérgico juega un papel importante en la epileptogénesis (Frenk y col.,

1978; Dzoljic y col., 1979). Recientemente, Ukponmwan y Dzoljic (1983) han mostrado que el SP tiene un efecto inhibitorio sobre las crisis inducidas por encefalinas. Estos trabajos proponen la participación de los opioides endógenos en los mecanismos regulatorios del SP y la excitabilidad neuronal.

Ukponmwan y Dzoljic (1984) administrando fosforamidón (inhibidor de la enzima que cataboliza las encefalinas) a ratones privados del SP, encontraron una disminución de la susceptibilidad a las crisis, por lo que sugirieron que durante la privación del SP exista una insuficiencia de péptidos opioides.

Se ha propuesto que la síntesis de proteínas está elevada durante el sueño y esencialmente durante el SP. Tomando en cuenta los efectos facilitatorios de la privación del SP sobre las manifestaciones epilépticas, se ha sugerido que este efecto esté relacionado con el catabolismo de las proteínas cerebrales, ya que se ha observado que la inhibición de la síntesis de proteínas produce una disminución del SP similar a la disminución producida por el choque electroconvulsivo (Drucker-Colin y col., 1979). Bowersox y Shouse (1982) y Bowersox y Drucker-Colin (1982) administraron cloranfenicol (inhibidor de las síntesis de proteínas) a gatos con KA establecido, y encontraron una disminución del umbral convulsivo al aplicar dosis convulsivantes de monomatilhidrazina.



### Planteamiento del problema

A partir de los estudios clínicos y experimentales se ha mostrado que existe una relación entre las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia y los fenómenos epilépticos (Janz, 1962; Passouant y col., 1970; Tanaka y col., 1975; Sato y Nakashima, 1975).

Se ha mostrado que las descargas epilépticas focales y generalizadas en el hombre, se facilitan durante el sueño de ondas lentas y se suprimen durante el sueño paradójico (Passouant y col., 1974; Pompeiano, 1969).

Fernández-Guardiola y Ayala (1971) describieron la aparición de signos electrográficos (atonía muscular, desincronización cortical, y movimientos oculares rápidos) semejantes a los del sueño paradójico hacia el final de las crisis convulsivas generalizadas, proponiendo a partir de estos resultados que los mecanismos neurofisiológicos responsables de la detención de las crisis epilépticas, pudieran ser semejantes a los responsables de la instalación de esta fase de sueño.

Por otra parte, los estudios que emplean el kindling amigdalino como modelo experimental de epilepsia, han mostrado que éste, ejerce un efecto deletéreo sobre la organización del sueño del gato, disminuyendo el tiempo del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico (Tanaka y col., 1975; Tanaka y Naquet, 1975; Shouse y Sterman, 1981 b). El efecto deletéreo del kindling amigdalino sobre la organización del sueño, ha sido descrito a partir de registros poli-

gráficos llevados a cabo durante el primer día, un día intermedio y un día una vez establecido el  $K\lambda$ , o bien a partir de los valores promedio obtenidos durante todo este proceso. Por otro lado Calvo y col. (1982) mostraron que el desarrollo del kindling amigdalino se retrasa cuando el estímulo eléctrico se aplica durante el sueño paradójico y que bajo estas condiciones no se altera la organización del sueño. Tomando en cuenta los estudios previos, en la presente tesis se comparan los efectos del kindling amigdalino durante la vigilia, con los del kindling amigdalino durante el sueño paradójico sobre la organización del sueño. Además, se determina de manera longitudinal, mediante registros poligráficos diarios, la relación de las alteraciones del sueño y los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino, lo cual es necesario para dilucidar si estos cambios son progresivos y permanentes, pues es bien sabido que el sueño es una función vital que cuando se le priva, tiende a recuperarse.

### Hipótesis

1. La generación de un foco epiléptico hasta su culminación en crisis convulsivas generalizadas, mediante la estimulación eléctrica repetida de la amígdala del lóbulo temporal (kindling amigdalino), produce cambios en la organización del sueño, dependiendo de la fase del ciclo sueño-vigilia donde se genera.
2. Los cambios producidos por el kindling amigdalino sobre la organización del sueño, tenderán a sus valores basales.

## Objetivos

Los resultados obtenidos del grupo estimulado durante la vigilia se comparará con los del g.upo estimulado durante el sueño paradójico.

1. Cuantificar y analizar el número de estimulaciones necesarias para cada estadio conductual del kindling amigdalino.
2. Analizar la duración y la frecuencia de la postdescarga durante el desarrollo y establecimiento del kindling.
3. Cuantificar y analizar el número de estimulaciones requeridas para establecer la primera crisis convulsiva generalizada.
4. Cuantificar diariamente los cambios en el tiempo total de sueño en las condiciones de control, desarrollo del kindling y período post-kindling.
5. Cuantificar el porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia, sueño de ondas lentas I, sueño de ondas lentas II y sueño paradójico en todas las condiciones.
6. Cuantificar las latencias iniciales (a partir del inicio del registro) y las latencias post-estímulo (a partir de la aplicación del estímulo), para cada fase

de sueño durante el desarrollo del kindling amigdalino.

7. Comparar estadísticamente los resultados obtenidos del grupo estimulado durante la vigilia con los del grupo estimulado durante el sueño paradójico, a través de las condiciones de control, estadios conductuales del kindling y en el período post-kindling.

## METODO

Sujetos

Los sujetos experimentales fueron 10 gatos adultos machos, con un peso entre 2.5 y 4.5 kg.

Diseño

En este trabajo se valoró el efecto del kindling amigdalino (variable independiente) sobre la organización del sueño (variable dependiente) de dos grupos de gatos.

- Grupo 1. Constituido por 6 gatos que fueron sometidos a la estimulación amigdalina durante la vigilia.
- Grupo 2. Constituido por 4 gatos que fueron sometidos a la estimulación amigdalina durante la fase de sueño paradójico.

Ambos grupos de gatos fueron sometidos diariamente (5 días a la semana) a registros poligráficos de 8 horas de sueño. Los registros se llevaron a cabo en situaciones de control, durante el desarrollo del kindling, en el kindling establecido (crisis convulsivas generalizadas) y en el período de 4 días posteriores al kindling. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente de manera inter e intra grupo.

## INSTRUMENTOS Y APARATOS

### Instrumentos

- Aparato estereotáxico Horsley-Clark
- Cámaras sonoamortiguadas para gato
- Mesa quirúrgica para gato
- Taladro dental
- Rasuradora
- Fresas dentales
- Instrumental quirúrgico

### Sustancias

- Antibióticos intramusculares y de aplicación tópica
- Anestesia (pentobarbital sódico)
- Solución isotónica de cloruro de sodio
- Solución glucosada al 5%
- Agua oxigenada
- Alcohol
- Cera para hueso
- Acrílico dental y solvente
- Formaldehído en solución

### Material electrónico

- Alambre de acero inoxidable
- Cable de acero y cobre blindados
- Conectores amphenol

- Cánula de acero inoxidable No. 22
- Conectores tipo alfiler
- Conectores tipo banana
- Caimanes
- Cautfn
- Soldadura
- Pasta para soldar

#### Material de registro

- ElectrodoS bipolares de acero inoxidable (concéntricos y paralelos)
- Papel para polígrafo de 8 canales
- Tinta

#### Equipo electrónico

- Polígrafo GRASS Mod. 78 B de 14 canales
- Estimulador GRASS Mod. S 88
- Unidad de aislamiento GRASS Mod. PSIU6
- Osciloscopio Tektronix tipo 502
- Sistema de registro y estimulación a través del mismo electrodo
- Microamperímetro
- Multímetro
- Microcomputadora APPLE



## PROCEDIMIENTO

### Calibración de los electrodos subcorticales

Para la calibración de los electrodos subcorticales, se utilizaron las coordenadas de la amígdala central y del cuerpo geniculado lateral, del atlas de Snider y Neimer (1961), considerando la forma tridimensional de los siguientes núcleos:

#### Núcleo amigdalino central

Antero-posterior (AP) = 13.5 (anterior)

Lateral (L) = 10.0

Vertical (V) = -4

#### Cuerpo geniculado lateral

AP = 6.5 (anterior)

L = 9.5

V = +3.5

Para llevar a cabo la calibración de los electrodos se colocaron en una torre estereotáxica y sus puntas se hicieron coincidir con el sitio de referencia del aparato estereotáxico, denominado "cero" estereotáxico, obteniendo las coordenadas del cero en los tres sentidos (AP, L, y V). Con estas coordenadas y las indicadas por el atlas para cada estructura, se calcularon las coordenadas totales de implantación.

### Intervenciones quirúrgicas

Anestesia. Para las intervenciones quirúrgicas, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (33 mg/kg) administrado por vía intravenosa.

Craneotomía. Una vez obtenido el plano anestésico quirúrgico, se procedió a colocar al animal al aparato estereotáxico. Posteriormente se preparó la región quirúrgica, rasurando la parte superior de la cabeza y el cuero cabelludo fue incidido en la línea media. Los músculos temporales se desinsertaron y retrajeron lateralmente. El periostio fue desprendido del cráneo mediante una legra y se practicaron trépanos que permitieron el paso de los electrodos de profundidad, con un taladro dental. La duramadre fue incidida en el sitio de penetración de los electrodos.

Colocación de los electrodos para el registro de la actividad electroencefalográfica. Para el registro de la actividad eléctrica de los núcleos amigdalinos centrales derecho (AMG-D) e izquierdo (AMG-I) y de los cuerpos geniculados laterales derecho (CGL-D) e izquierdo (CGL-I), se utilizaron electrodos bipolares concéntricos y electrodos paralelos respectivamente. Los electrodos se colocaron en la región previamente establecida de acuerdo a las coordenadas del atlas estereotáxico. El registro de la corteza sensitivo-motora (CSM) derecha se llevó a cabo mediante electrodos de acero inoxidable colocados epiduralmente un milímetro por delante de la cisura fronto-parietal. Para el registro de la

corteza visual (CV) izquierda, se utilizaron electrodos de acero inoxidable colocados epiduralmente a 3 milímetros lateral de la línea media, a nivel del giro marginal.

Colocación de los electrodos para el registro del electro-oculograma (EOG). Para la implantación de los electrodos de registro del EOG, se hizo un trépano en el cráneo a nivel de los senos frontales. Posteriormente se colocaron dos electrodos de acero inoxidable en el techo de la órbita ocular, uno en el extremo nasal y el otro en el extremo temporal. Una vez colocados los electrodos, la apertura del hueso frontal fue reconstruida con cera de hueso y cemento acrílico.

Colocación de los electrodos para el registro del electromiograma (EMG). Para el registro del EMG se utilizaron dos alambres de acero inoxidable aislados a excepción de un extremo, que fue insertado en los músculos de la nuca.

Una vez colocados todos los electrodos se soldaron a dos conectores y se fijaron al cráneo con cemento acrílico. Con el objeto de asegurar el cemento acrílico, se colocaron tres tornillos de acero inoxidable en el cráneo, dos en la parte posterior y uno en la parte anterior del cráneo (figura 1).

Posteriormente, los animales fueron sometidos a un período de recuperación quirúrgica y habituación por no menos de 15 días, en una cámara sono-amortiguada. Desde el primer día postquirúrgico hasta el final de la serie experimental, los animales permanecieron bajo un período de luz

de 15.5 horas (18:30 - 10:00 horas) y de oscuridad de 8,5 horas (10:00 - 18:30 horas). El alimento estuvo disponible durante las 24 horas del día.

Durante la primera semana postquirúrgica se llevaron a cabo curaciones en los bordes de la herida y se administraron antibióticos (pemprocilina, 100,000 UI/kg, cada 24 horas) por vía intramuscular.

## REGISTROS POLIGRAFICOS

### Análisis de la postdescarga

La postdescarga producida por cada estimulación se midió diariamente en la amígdala estimulada para evaluar su duración promedio. Asimismo, se cuantificaron las espigas que aparecieron en los primeros 10 segundos después de la aplicación del estímulo (frecuencia de la postdescarga).

### Análisis de las fases de sueño

A partir de los trazos poligráficos se clasificaron visualmente las fases de vigilia (V), sueño de ondas lentas I (SOL-I), sueño de ondas lentas II (SOL-II) y sueño paradójico (SP), de acuerdo a las características descritas previamente (ver antecedentes, pag. 13).

Una vez clasificados los trazos poligráficos, se cuantificaron y calcularon los porcentajes del tiempo consumido en cada fase del ciclo sueño-vigilia, el tiempo total de

sueño, el número, la latencia de aparición y la duración media de cada fase del ciclo sueño-vigilia en las 8 horas del registro poligráfico. De igual forma se evaluó el porcentaje, número y duración media de la fase de sueño paradójico en el período preestímulo (2.30 horas  $\pm$  20 minutos) y en el período postestímulo (5.30  $\pm$  20 minutos).

También se cuantificaron las latencias de aparición de las fases de sueño de ondas lentas I, sueño de ondas lentas II y sueño paradójico. Se valoraron las latencias iniciales a partir del inicio del registro. Asimismo se cuantificaron las latencias postestímulo a partir de la aplicación del estímulo.

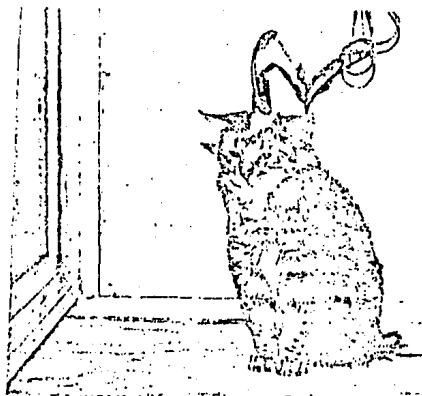


FIGURA 1. Gato implantado y conectado a los cables que llevan al sistema de registro.

### Registro de la actividad bioeléctrica

Las señales electrofisiológicas fueron amplificadas y registradas en un polígrafo. La actividad de las estructuras corticales (corteza sensitivo-motora y corteza visual) y subcorticales (cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo y amígdala derecha e izquierda), se filtró en un rango de 3 a 30 Hz, la actividad electrooculográfica en un rango de 0.1 a 30 Hz y la actividad electromiográfica de los músculos de la nuca en un rango de 10 a 90 Hz. La velocidad del papel poligráfico para el registro de la actividad bioeléctrica fue de 1.5 y 6 mm/seg., excepto un minuto antes y 5 minutos después de la aplicación del estímulo en donde corrió a una velocidad de 15 mm/seg.

Las diferentes fases del sueño y la vigilia fueron registradas diariamente por 5 días a la semana durante 8 horas 30 minutos (10:00 - 18:30 hrs.). Después del período de habituación (15 días), se realizaron 4 registros consecutivos en situaciones de control en todos los animales. Una vez concluidos los registros control, se procedió a determinar el umbral a la postdescarga amigdalina en cada animal.

Para la determinación del umbral a la PD se aplicaron estímulos eléctricos de intensidad creciente, cada dos minutos, hasta provocar en la amígdala estimulada una breve (3-5 segundos) postdescarga, constituida por espigas epilépticas de alto voltaje, concomitantes a una respuesta conductual que consistió en el parpadeo del ojo ipsilateral. La

determinación del umbral a la posdescarga en ambos grupos de gatos, se llevó a cabo durante la vigilia.

Para la aplicación del estímulo eléctrico amigdalino se utilizó un estimulador, una unidad de aislamiento y un circuito de interrupción automática, que permite la estimulación y el registro a través del mismo electrodo (Zapata-Ferrer y col., 1978).

El estímulo eléctrico del kindling consistió en un tren (un segundo de duración) de pulsos rectangulares (1 mseg.) a 60 Hz, con una intensidad de 100 a 400  $\mu$ A, aplicado cada 24 horas.

Una vez determinado el umbral a la postdescarga, se procedió a iniciar el kindling amigdalino. El estímulo se aplicó a las 13:00 en el grupo estimulado durante la vigilia (K-V); en el grupo estimulado durante el SP (K-SP) se aplicó durante la segunda o tercera fase de SP (12:30  $\pm$  20 minutos), durante o inmediatamente después de una salva de espigas PGO que se presentara de 1 a 3 minutos después de instalada esta fase de sueño.

La estimulación amigdalina se aplicó hasta provocar 10 crisis convulsivas generalizadas consecutivas (kindling establecido). Posteriormente, se realizaron de 2 a 4 registros poligráficos consecutivos de sueño en ausencia de la estimulación amigdalina (período post-kindling, PK).

Los cambios conductuales provocados por cada estímulo fueron evaluados durante la evolución del kindling amigdalino según la clasificación de Wada y Sato (1974) (ver an-

tecedentes, pag. 44).

#### ANALISIS HISTOLOGICO

Una vez concluidos los periodos de control y experimental se procedió a realizar el análisis histológico con el fin de corroborar el sitio de los electrodos subcorticales. Para ello se administró a los gatos una sobredosis de pentobarbital y se realizó una perfusión cardiaca con solución isotónica de cloruro de sodio y formaldehído al 20%. A través de los electrodos subcorticales se hizo pasar una corriente de 10 mA durante 10 segundos con el fin de marcar su localización. Posteriormente, se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco que contenfa formol al 10% para su examen histológico ulterior. El análisis histológico se llevó a cabo utilizando la técnica del procedimiento rápido para localizar electrodos, realizando cortes histológicos seriados a 50 micras, que fueron utilizados como negativos para impresiones en papel fotográfico (Guzmán-Flores y col., 1958).

#### ANALISIS DE RESULTADOS

El efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño se valoró mediante comparaciones promedio inter e intra grupo, en situaciones de control, en cada estadio conductual del kindling amigdalino (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el período post-kindling, empleando las siguientes pruebas estadísticas para cada variable cuantificada.



### Kindling amigdalino

Para el análisis de las diferencias inter grupo de la duración (dfas) de cada estadio conductual del kindling, se utilizó una prueba de "U" de Mann-Witney; las diferencias intra grupo se analizaron mediante una prueba de "t" para muestras correlacionadas.

La duración y la frecuencia de la postdescarga intergrupo se valoró con un análisis de varianza para muestras repetidas de dos factores (A=situación: K-V y K-SP; B=dfas del kindling), utilizando los primeros 5 dfas de estimulación. Para las comparaciones individuales se llevó a cabo una prueba "t" de Student para muestras independientes.

Para encontrar las diferencias entre el número de estimulaciones necesarias para establecer la primera crisis convulsiva generalizada (estadio 6) de los animales de cada grupo se utilizó una prueba "U" de Mann-Witney.

### Organización del sueño

Las comparaciones inter grupo del tiempo total de sueño, proporción, duración media y número de cada fase del sueño, se realizaron por medio de un análisis de varianza para muestras repetidas en 2 factores (A= situación K-V y K-SP; B: evolución del kindling: control, estadios conductuales del kindling y período post-kindling). Las diferencias intra grupo se llevaron a cabo mediante un análisis de varianza para muestras repetidas de un factor (A= evolución del

kindling: control, estadios del kindling y periodo post-kindling). Posteriormente, para las comparaciones individuales inter grupo responsables de la significancia del análisis de varianza, se utilizó una prueba "t" de Student para muestras independientes; para las comparaciones individuales intra grupo se utilizó una prueba "t" de Student para muestras correlacionadas.

En los esquemas A y B se muestran dos cuadros representativos del análisis de varianza de 2 y de un factor respectivamente. Debido a que en los estadios 4 y 5 del KA sólo cursaron 2 y un animal respectivamente del grupo K-SP, no se utilizaron para el análisis inter grupo. Para el análisis intra grupo del K-V, se utilizaron los 6 estadios conductuales y para el K-SP, se excluyeron también del análisis los estadios 4 y 5.

Las latencias de cada fase de sueño (I, II y SP) a partir del inicio del registro de sueño diario (latencia inicial) y a partir de la aplicación del estímulo (latencia post-estímulo), se evaluaron mediante un análisis de correlación y regresión lineal.

Con los resultados obtenidos a partir de los registros poligráficos y del análisis estadístico de los cambios producidos por el kindling, se construyeron gráficas demostrativas.

		Evolución del kindling					
		C	1	2	3	6	PK
SITUACION	K-V	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6
	K-SP	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4

Esquema A. Arreglo de los datos utilizados para el análisis de varianza de 2 factores. Factor A: Evolución del kindling (control=C; estadios conductuales del kindling=1, 2, 3, 6; periodo post-kindling=PK). Factor B: Situación: K-V y K-SP.

		Evolución del kindling						
Grupo	C	1	2	3	4	5	6	PK
K-V	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6

Esquema B. Arreglo de los datos utilizado para el análisis de varianza de un factor. Factor A: Evolución del kindling (control=C; estadios conductuales del kindling=1, 2, 3, 4, 5, 6; periodo post-kindling=PK).

## RESULTADOS

Kindling amigdalino

El proceso del kindling amigdalino evolucionó más lentamente en el grupo estimulado durante el SP, que en el grupo estimulado durante la vigilia. Se encontró que el KA produjo diferencias entre ambos grupos, que se vieron reflejadas tanto en los aspectos conductuales como en los aspectos electrofisiológicos.

## Evolución de los fenómenos conductuales

En ambos grupos de gatos se valoró la evolución de los cambios conductuales provocados por el KA. En el momento de la aplicación del estímulo eléctrico del kindling los animales del grupo K-V y K-SP presentaron una reacción ante el estímulo, seguido por las distintas conductas inducidas por el KA.

Los animales del grupo estimulado durante la vigilia exhibieron todas las conductas correspondientes a los 6 estadios conductuales del kindling (ver antecedentes, pag. 44).

En cambio en el grupo estimulado durante el SP, sólo un animal cursó por los 6 estadios conductuales del KA, dos animales no presentaron los estadios 4 y 5 y un animal no presentó el estadio 5.

En cuanto a la duración (dfas) de cada estadio con-

ductual del kindling, se encontró que los estadios 1 y 2 tuvieron una mayor duración en el grupo K-SP que en el grupo K-V ( $P < 0.005$ ). En el estadio 5 se encontró que el grupo K-V fue más duradero que en los animales del grupo K-SP ( $P < 0.03$ ). Las comparaciones intra grupo revelaron que ambos grupos necesitaron un mayor número de estímulos en el estadio 1 que en el 3 (K-V:  $P < 0.01$ ; K-SP:  $P < 0.05$ ) (figura 2).

#### Evolución de los cambios electrofisiológicos

Desde la determinación del umbral, los animales de ambos grupos presentaron una breve (3-5 segundos) postdescarga (PD) constituida por espigas de mediano y alto voltaje en la amígdala estimulada.

En la figura 3 se muestra un ejemplo de la PD de un animal de cada grupo. En el gato estimulado en la vigilia (figura 3-A), se muestra la desincronización electroencefalográfica y el tono muscular característico de esta fase, antes y después de la aplicación del estímulo. En el grupo K-SP (figura 3-B), se muestra la desaparición de la actividad PGO registrada en el cuerpo geniculado lateral y la atonía muscular en el momento de la aplicación del estímulo, seguido de un despertar electroencefalográfico y conductual.

Por otra parte, al principio todos los animales presentaron la PD producida por el KA, localizada en la amígdala estimulada. Conforme el kindling fue progresando, se observó en los registros poligráficos la propagación de la

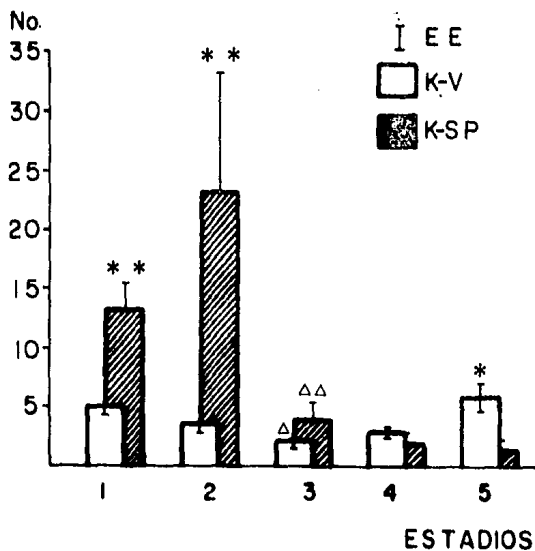


Figura 2. Número promedio de dphas (ordenadas) en cada estadio conductual del KA (abscisas), del grupo estimulado durante la vigilia (K-V; n=6) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (K-SP; n=4). EE, error estándar. Significancia inter grupo: \*P < 0.005; \*\*P < 0.03. Significancia intra grupo: Δ, P < 0.01; ΔΔ, P < 0.05.

PD primero hacia la amígdala contralateral y, posteriormente hacia las otras estructuras registradas, siendo la corteza motora la última en presentarla.

En cuanto a la evolución de la duración de la PD, se muestra que el grupo K-V presenta un incremento continuo desde los primeros días hasta el establecimiento de crisis convulsivas generalizadas. En el grupo K-SP, se pudo observar que durante los primeros días del kindling, la duración de la PD permaneció sin cambios; en los días que siguieron se inició un incremento lento hasta que, al presentar las crisis convulsivas se observa una duración similar a la del grupo estimulado en la vigilia ( $F(1,40)=15.63$ ,  $P < 0.002$ ). Con el análisis de la duración de la PD se mostró que desde el tercer día de estimulación se presenta una diferencia significativa entre ambos grupos ( $P < 0.05$ ) (figura 4-A).

Asimismo, la evolución de la frecuencia de la PD fue diferente entre ambos grupos ( $F(1,40)=18.31$ ,  $P < 0.002$ ). Desde el inicio del KA fue mayor la frecuencia en el grupo K-V. Sin embargo, durante las crisis convulsivas generalizadas, la frecuencia fue similar para ambos grupos. La comparación de la frecuencia de la PD entre ambos grupos mostró diferencias significativas también a partir del tercer día ( $P < 0.003$ ) (figura 4-B).

También se encontraron diferencias significativas del número de estimulaciones requeridas para establecer la primera crisis convulsiva generalizada, obteniendo el grupo K-V un promedio de  $21 \pm 2$  estimulaciones, y el grupo K-SP

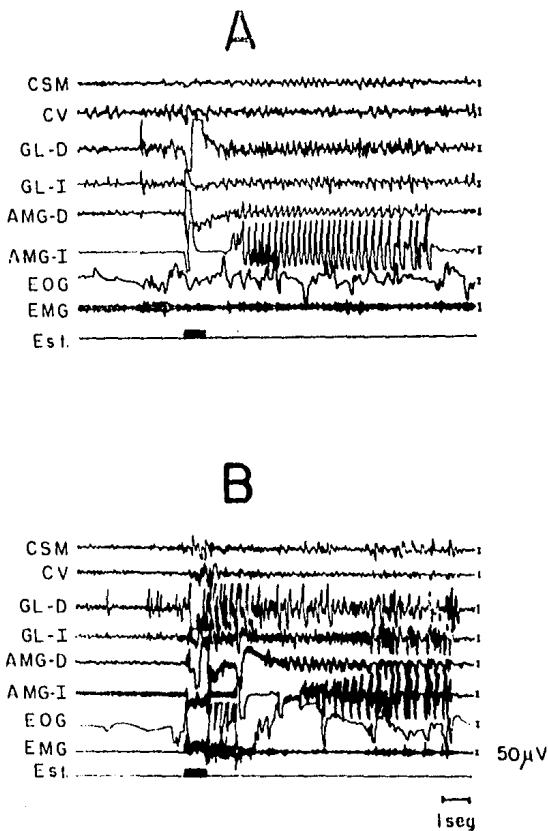


Figura 3. Registros poligráficos de la postdescarga provocada por la estimulación amigdalina durante la vigilia (A) y durante el SP (B). CSM, corteza sensitivo-motora; CV, corteza visual; CGL-D y CGL-I, cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo respectivamente; AMG-D y AMG-I amígdala derecha e izquierda respectivamente; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma; EST, artefacto del estímulo.



un promedio de  $45 \pm 9.88$  ( $P < 0.005$ ) (figura 5). Esta diferencia representó el 114% de retraso para el grupo estimulado durante el SP.

### Organización del sueño

Los electrodos implantados permitieron el registro poligráfico de los cambios electrofisiológicos que caracterizan a las diferentes fases del sueño. La figura 6 muestra los trazos poligráficos de la vigilia, las diferentes fases del sueño de ondas lentas (SOL-I y SOL-II) y del sueño paradójico, obtenidos durante las 8 horas de registro de sueño.

Los cambios en la organización del sueño del grupo estimulado durante el SP, fueron de menor magnitud que los del grupo estimulado durante la vigilia. La evolución de las fases de sueño y de vigilia en cada uno de los gatos del grupo K-V se muestran en la figura 7 y del grupo K-SP en la figura 8, donde se muestran los porcentajes diarios de cada fase de sueño y de vigilia durante 8 horas de registro en situaciones de control, durante el desarrollo del kindling (estadios 1, 2, 3, 4 y 5), en el kindling establecido (estadio 6) y en el período post-kindling (PK). Como puede observarse en estas figuras, la organización del sueño durante el desarrollo del kindling, mostró ligeros cambios en las fases de sueño y en la vigilia. Sin embargo, en el kindling establecido se presentó una mayor disminución del porcentaje del SP en el grupo K-V.

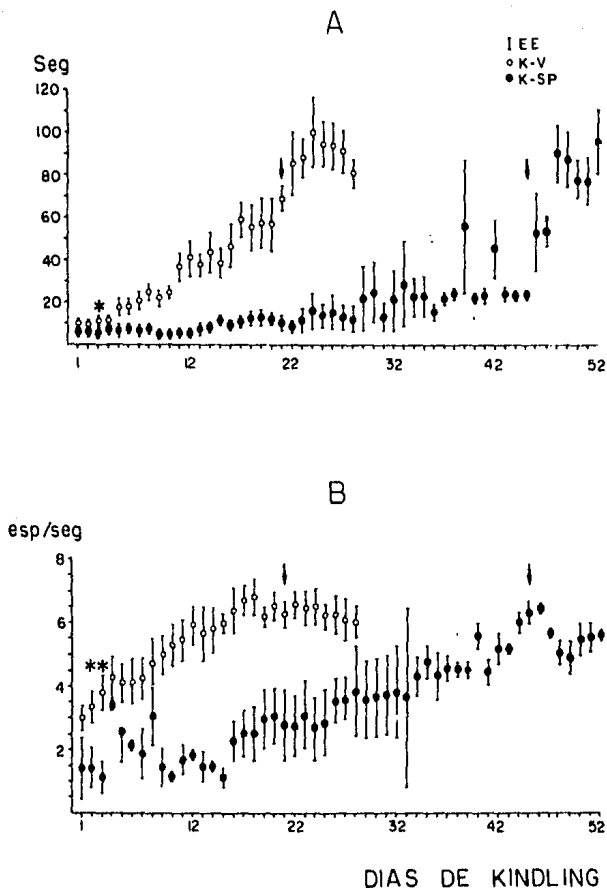


Figura 4. Evolución de la PD. Ordenadas: A, duración (minutos); B, frecuencia (espi-gas por segundo) de la PD del grupo K-V ( o ) y del grupo K-SP ( ● ), durante la evolución del KA (abscisas, días).  $\bar{x} \pm EE$ . ↓, indica el día promedio de la primera crisis convulsiva generalizada en ambos grupos. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.003$ , diferencias significativas inter grupo.

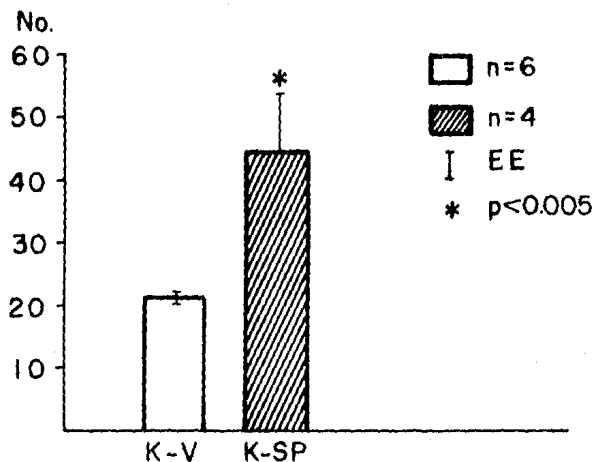


Figura 5. Número de estímulos requeridos para alcanzar la primera crisis convulsiva generalizada (ordenadas) del grupo K-V y del grupo K-SP (abscisas).  $\bar{X} \pm EE$ .

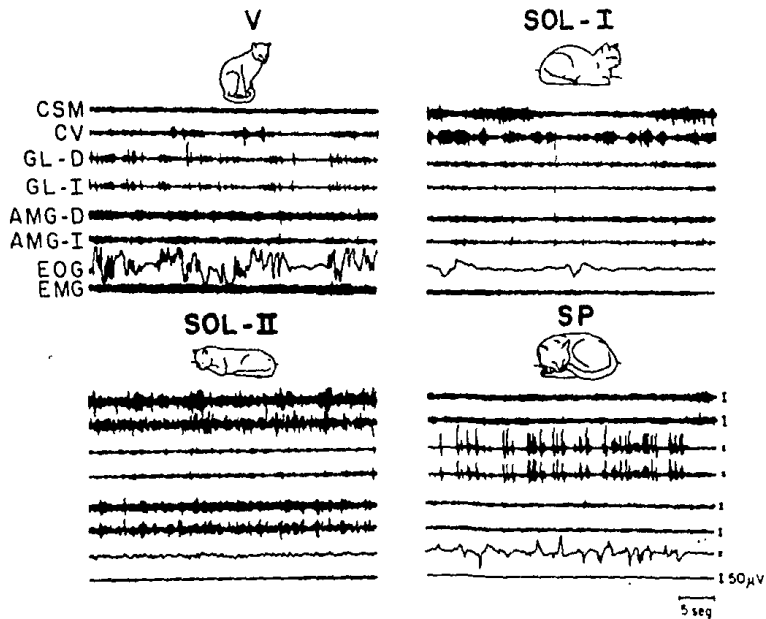


Figura 6. Trazos poligráficos y posición conductual del gato en las fases del sueño y vigilia. V, vigilia; SOL-I, sueño de ondas lentas I; SOL-II, sueño de ondas lentas II; SP, sueño paradójico. Para las abreviaturas de los registros poligráficos, ver figura 3.

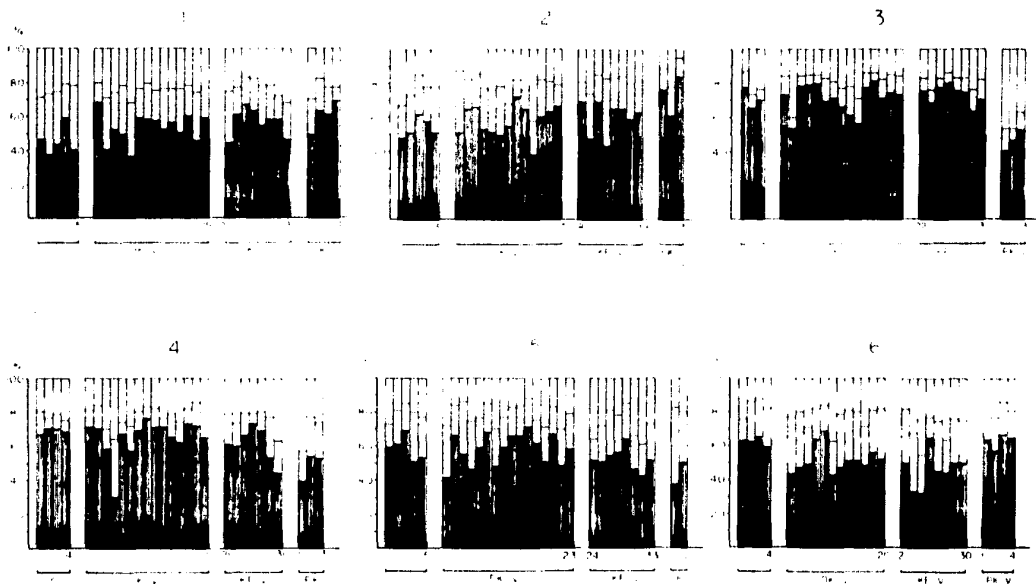


Figura 7. Organización del sueño de los gatos (1, 2, 3, 4, 5 y 6) del grupo K-V, en situaciones de control (C), durante el kindling (DK), en el kindling establecido (KE) y en el periodo post-kindling (PK). Los números en las abscisas corresponden al número de días. En las ordenadas se presentan los porcentajes de cada fase de sueño en 8 horas de registro poligráfico.

□ - vigilia, ▤ = SOI I, ▨ = SOI II, ■ = SP

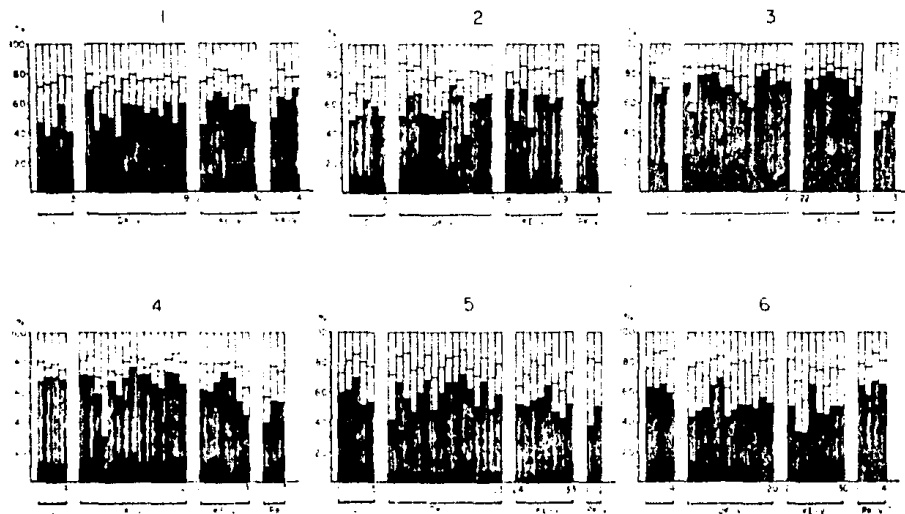


Figura 7. Organización del sueño de los gatos (1, 2, 3, 4, 5 y 6) del grupo K-V, en situaciones de control (C), durante el kindling (DK), en el kindling establecido (KE) y en el periodo post-kindling (PK). Los números en las abscisas corresponden al número de días. En las ordenadas se presentan los porcentajes de cada fase de sueño en 8 horas de registro poligráfico.

□ = vigilia, ▨ = SOL-I, ▩ = SOL-II, ■ = SP.

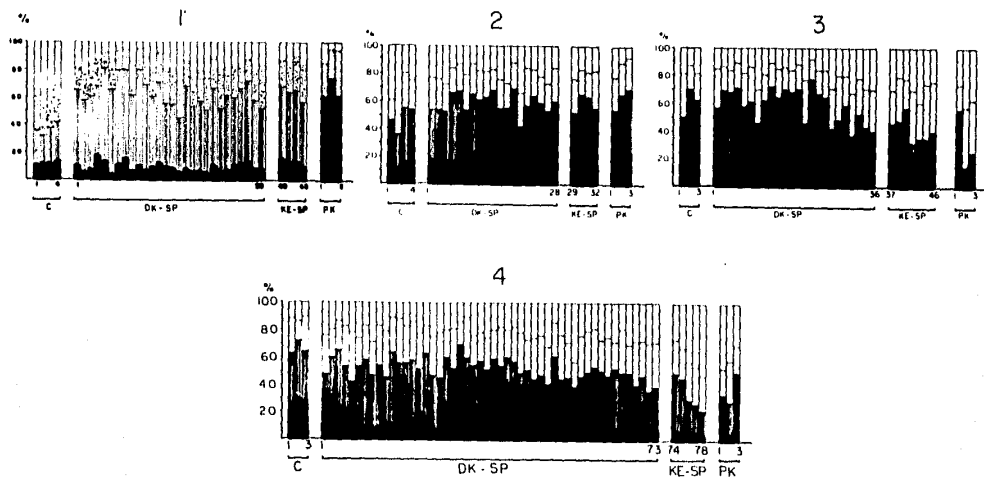


Figura 8. Organización del sueño de los gatos (1, 2, 3 y 4) del grupo K-SP. Para abreviaturas ver figura 7.





Situación	K - V			K - SP		
	n	$\bar{X}$	DE	n	$\bar{X}$	DE
C	6	376.08	13.49	4	375.76	42.48
1	6	375.05	36.59	4	397.30	30.98
2	6	366.74	25.22	4	379.64	30.35
3	6	371.54	27.92	4	375.90	32.05
4	6	372.76	37.41	4	359.33	24.00
5	6	378.84	29.34	4	393.27	14.27
6	6	368.55	34.11	4	357.06	56.86
PK	6	361.23	54.75	4	365.70	74.38

Cuadro 1. Valores promedio ( $\bar{X} \pm DE$ ) del tiempo total de sueño durante el control (C), en los estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo PK, del grupo K-V y K-SP, n, número de animales.

En la figura 10 y 11 se puede apreciar la distribución del tiempo total del sueño de un gato representativo del grupo K-V y un gato del grupo K-SP respectivamente. En general, se observa que en ambos grupos no hay una disminución del tiempo de sueño en 8 horas de registro diario durante el desarrollo del kindling (estadios 1, 2, 3, 4, 5 y 6) ni en el periodo post-kindling.

En el análisis del tiempo total de sueño (suma del tiempo total de SOL-I, SOL-II y SP), en las 8 horas de registro, no se encontraron diferencias significativas entre ambos

grupos. Asimismo, no se presentan diferencias intra grupo durante todo el desarrollo del kindling en ningún grupo (figura 9, cuadro 1).

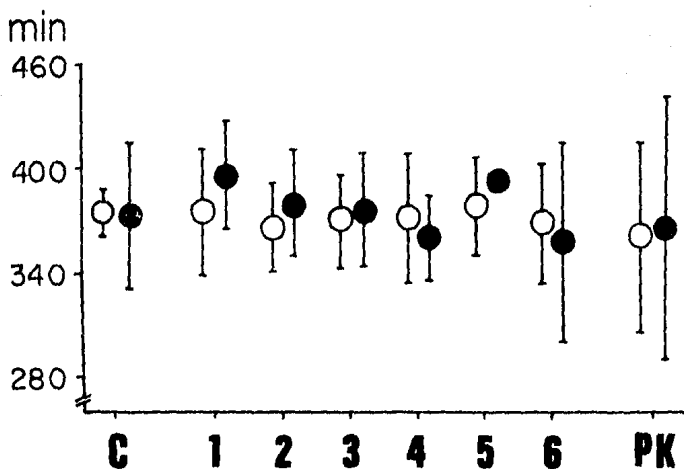


Figura 9. Valores promedio ( $\bar{X} \pm DE$ ) del tiempo total de sueño en minutos (ordenadas), durante el control (C), estadios conductuales del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK) (abscisas). ○, grupo K-V; ●, grupo K-SP.

# K-V

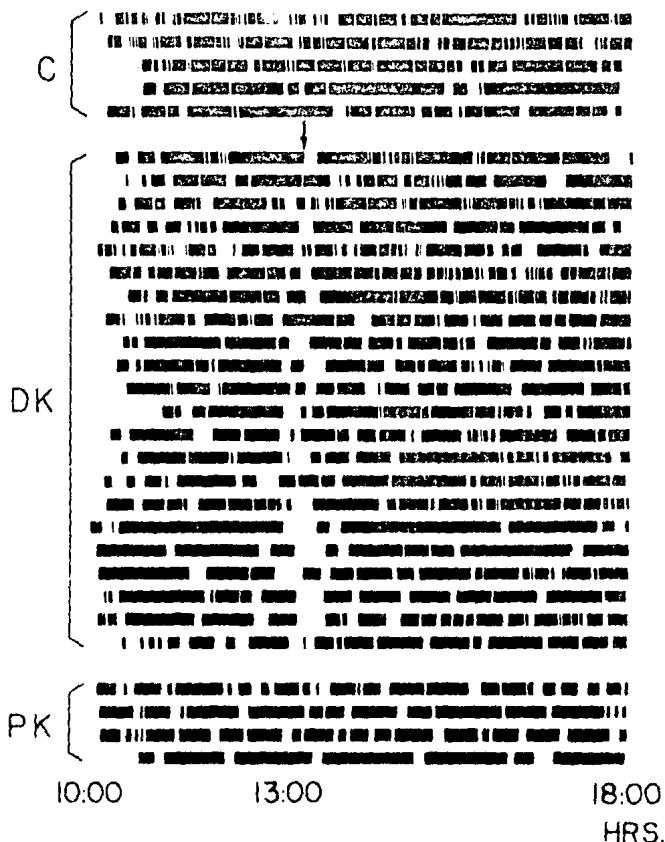


Figura 10. Distribución del sueño (barras negras) y de la vigilia (espacios blancos) de un gato representativo del grupo K-V, en situaciones de control (C), durante el kindling (estadios conductuales 1,2,3,4,5 y 6) y en el período post-kindling. Cada secuencia de barras horizontales indica un día de registro poligráfico. Las 10:00, 13:00 y 18:00 horas representan el inicio, la aplicación del estímulo y el final del registro respectivamente. La flecha representa el momento de la aplicación del estímulo.

## K - SP

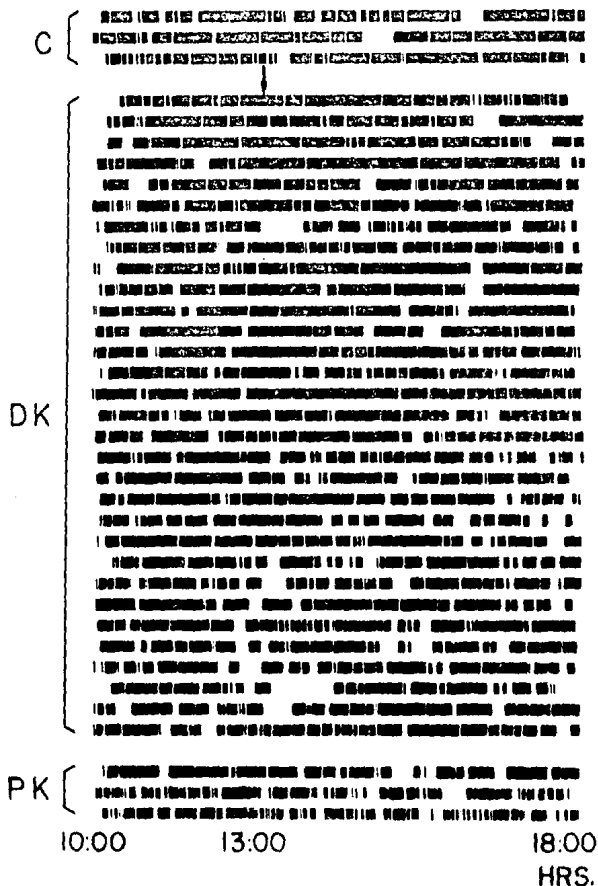


Figura 11. Distribución del sueño y la vigilia de un gato representativo del grupo K-SP. Abreviaturas, ver figura 10.

## Cambios en las fases del sueño y la vigilia

### Vigilia

En el análisis de la vigilia en 8 horas de registro poligráfico de ambos grupos, se encontró que esta fase no se modificó de forma importante durante el proceso del kindling ni en el período post-kindling en comparación al control. En general se muestra que el porcentaje de vigilia del grupo K-V es ligeramente mayor que el del grupo K-SP. Sin embargo, estos cambios no fueron significativos (figura 12-A, cuadro II).

Con respecto a la duración media de las fases de vigilia, no se encontraron cambios significativos durante el proceso del kindling ni en el período PK. Es interesante el hecho de que el grupo estimulado durante el SP, presentó menores valores promedio durante todo el desarrollo del kindling y en el período PK (figura 12-B, cuadro II).

El número de las fases de vigilia del grupo K-V y K-SP no se modificó significativamente durante el desarrollo del kindling ni en el período PK. La comparación entre ambos grupos tampoco reveló diferencias significativas, aunque el grupo K-SP presentó mayores frecuencias de esta fase (figura 12-C, cuadro II).

### Sueño de ondas lentas I (SOL-I)

La comparación inter grupo de los porcentajes de la

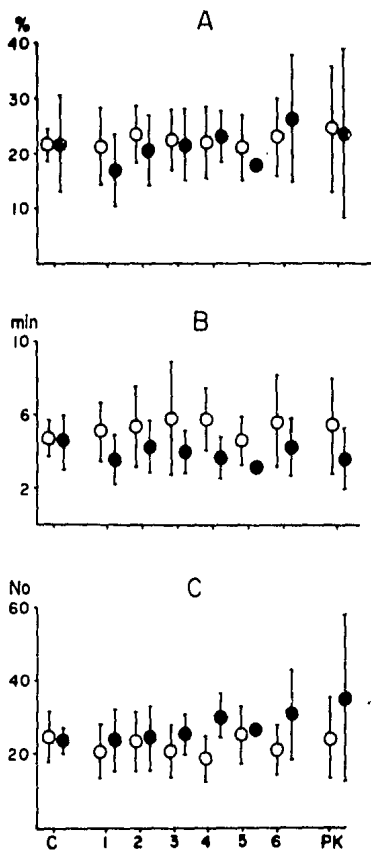


Figura 12. Valores promedio de las fases de vigilia ( $\bar{X} \pm DE$ ) porcentaje (A), duración media (B) y número (C) (ordenadas); durante el control (C), estadios el KA (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK) (abscisas) del grupo K-V (○) y del grupo K-SP (●).

Cuadro II. Valores promedio ( $\pm$  DE) del porcentaje (%), duración media en minutos (DM) y número ( $N^{\circ}$ ), de la fase de VIGILIA en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el período post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V, n=6) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (K-SP, n=4).

	C	1	2	3	4	5	6	PK
K-V	21.6 $\pm$ 2.8	21.2 $\pm$ 6.9	23.5 $\pm$ 5.2	22.5 $\pm$ 5.8	22.2 $\pm$ 6.7	21.0 $\pm$ 6.1	23.2 $\pm$ 7.1	24.7 $\pm$ 11.4
K-SP	21.7 $\pm$ 8.8	17.3 $\pm$ 6.5	20.8 $\pm$ 6.3	21.6 $\pm$ 6.6	23.0 $\pm$ 4.7	18.0 $\pm$ 2.9	26.3 $\pm$ 11.5	23.8 $\pm$ 15.4
DM								
K-V	4.7 $\pm$ 1.0	5.1 $\pm$ 1.6	5.3 $\pm$ 2.1	5.7 $\pm$ 3.1	5.8 $\pm$ 1.7	4.6 $\pm$ 1.3	5.6 $\pm$ 2.3	5.4 $\pm$ 2.9
K-SP	4.5 $\pm$ 1.5	3.5 $\pm$ 1.2	4.2 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.0	3.7 $\pm$ 1.1	3.2 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 1.5	3.6 $\pm$ 1.5
$N^{\circ}$								
K-V	24.2 $\pm$ 7.0	20.8 $\pm$ 6.9	23.4 $\pm$ 7.9	21.0 $\pm$ 7.1	19.0 $\pm$ 6.2	23.1 $\pm$ 7.8	21.4 $\pm$ 6.5	24.4 $\pm$ 11.9
K-SP	23.7 $\pm$ 3.5	23.9 $\pm$ 8.6	24.7 $\pm$ 8.8	25.5 $\pm$ 5.1	30.6 $\pm$ 5.7	27.0 $\pm$ 3.3	31.2 $\pm$ 12.3	35.4 $\pm$ 23.5

fase de SOL-I no presentó diferencias significativas durante el transcurso del kindling ni en el período PK. Asimismo, no se observaron modificaciones del porcentaje a lo largo del KA en ninguno de los grupos. A pesar de esto, como se muestra en la gráfica, el grupo K-SP tiende a tener mayor porcentaje de esta fase durante todo el desarrollo del kindling (figura 13-A, cuadro III).

La duración media de los episodios de SOL-I de ambos grupos no se modificó significativamente ni intra ni inter grupo durante todo el proceso del kindling (figura 13-B, cuadro III).

Con respecto al número se encontraron diferencias significativas inter grupo, siendo mayores los valores para el grupo K-Sp ( $F(1,40) = 25.51, P < 0.001$ ). Esta diferencia se debió a un cambio significativo en el estadio 1 del kindling ( $P < 0.001$ ) (figura 13-C, cuadro III).

#### Sueño de ondas lentas II (SOL-II)

El porcentaje de la fase de SOL-II del grupo K-V aumentó en los estadios 3 y 4 del KA, regresando progresivamente a sus niveles control en el período PK. Por el contrario, en el grupo K-SP, a excepción del estadio 5 se presentó una disminución progresiva que permaneció hasta el período PK. A pesar de estos cambios, las diferencias intra o inter grupo no fueron significativas (figura 14-A, cuadro IV).

La duración promedio de esta fase de sueño aumentó en el grupo K-V y disminuyó en el grupo K-SP durante la evo-



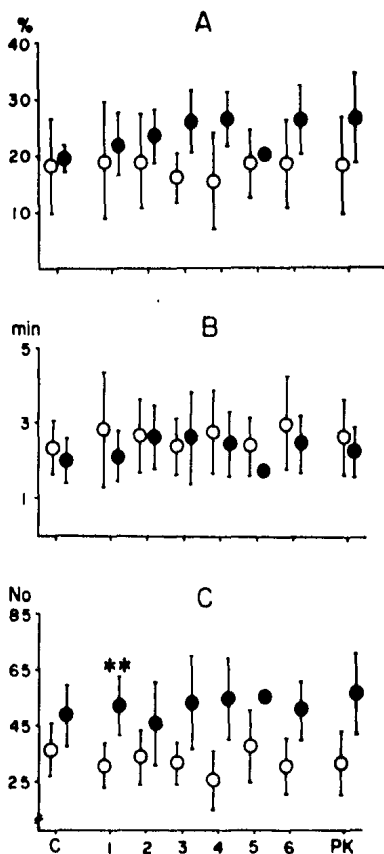


Figura 13. Valores promedio de las fases de SOL-I, porcentaje (A), duración media (B) y número (C). Abreviaturas igual que en la figura 12. Diferencia significativa inter grupo, \*\* $p < 0.001$ .

Cuadro III. Valores promedio ( $\pm$  DE) del porcentaje (%), duraci3n media en minutos (DM) y n3mero (N<sup>o</sup>), de la fase de SOL-1 en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V) y del grupo estimulado durante el sue1o parad3jico (K-SP, n=4).

	C	1	2	3	4	5	6	PK
K-V	18.4 $\pm$ 8.4	19.4 $\pm$ 10.7	19.3 $\pm$ 8.2	15.9 $\pm$ 4.3	15.3 $\pm$ 8.4	18.6 $\pm$ 6.1	18.6 $\pm$ 7.7	18.0 $\pm$ 8.5
K-SP	19.7 $\pm$ 2.39	22.0 $\pm$ 5.5	23.7 $\pm$ 4.8	26.0 $\pm$ 5.5	26.4 $\pm$ 4.7	20.2 $\pm$ 6.6	26.1 $\pm$ 6.2	26.4 $\pm$ 7.9
DM								
K-V	2.3 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 0.9
K-SP	2.0 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.2	2.4 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.5
N <sup>o</sup>								
K-V	36.3 $\pm$ 9.8	31.6 $\pm$ 7.6	34.4 $\pm$ 9.0	32.5 $\pm$ 7.7	26.3 $\pm$ 10.4	38.4 $\pm$ 11.7	31.1 $\pm$ 9.8	32.8 $\pm$ 10.1
K-SP	48.7 $\pm$ 11.6	51.1 $\pm$ 10.5	46.2 $\pm$ 14.1	53.4 $\pm$ 16.7	55.3 $\pm$ 15.6	56.0 $\pm$ 7.2	51.6 $\pm$ 9.8	57.2 $\pm$ 14.1

Diferencias significativas inter grupo: \*f(1,40)=25.51, P< 0.001  
 \*\*P< 0.001

lución del KA y en el período PK; estas diferencias inter grupo fueron significativas ( $F(1,40) = 33.13, P < 0.02$ ). Los cambios fueron significativos en el estadio 6 ( $P < 0.002$ ). En el análisis intra grupo se encontró que en el grupo K-V se presenta un aumento durante el desarrollo del KA ( $F(7,42) = 2.72, P < 0.02$ ). Esta diferencia se presenta desde el estadio I ( $P < 0.03$ ) (figura 14-B, cuadro IV).

En cuanto al número de episodios de SOL-II en las 8 horas de registro poligráfico de sueño no se encontraron cambios significativos durante todo el desarrollo del KA ni en el período PK (figura 14-C, cuadro IV).

#### Sueño paradójico

El porcentaje del tiempo del sueño paradójico en las 8 horas de registro poligráfico disminuyó progresivamente a partir del estadio 2 del KA en ambos grupos, sin embargo las diferencias inter grupo no fueron significativas. El análisis intra grupo reveló que el grupo K-V presenta una disminución significativa conforme se desarrolla el KA ( $F(7,42) = 2.59, P < 0.02$ ), siendo esta disminución significativa en el estadio 6 ( $P < 0.01$ ). Es de interés que esta fase de sueño tiende a recuperar en el período PK (figura 15-A, cuadro V).

La duración media de los episodios de SP fueron mayores en el grupo K-V que en el grupo K-SP, a excepción del estadio 6 donde tuvieron valores semejantes. A pesar de estos cambios, las diferencias inter o intra grupo no fueron

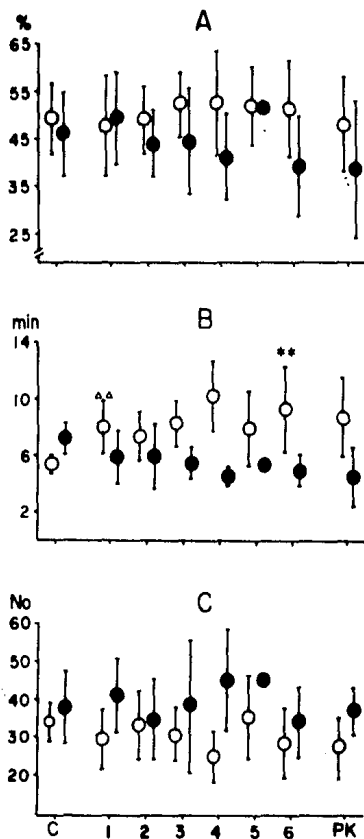


Figura 14. Valores promedio de la fase de SOL-II, porcentaje (A), duración media (B) y número (C), abreviaturas igual que en la figura 12. Diferencia significativa inter grupo,  $**P < 0.002$ , intra grupo,  $\Delta\Delta P < 0.03$ .

Cuadro IV. Valores promedio ( $\pm$  DE) del porcentaje (%), duración media en minutos (DM) y número ( $N^{\circ}$ ), de la fase de SOL-II en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V,  $n=6$ ) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (K-SP,  $n=4$ ).

	C	1	2	3	4	5	6	PK	
K-V	49.3 $\pm$ 7.8	47.7 $\pm$ 10.5	49.2 $\pm$ 7.9	52.5 $\pm$ 7.2	52.5 $\pm$ 11.1	52.2 $\pm$ 8.4	51.4 $\pm$ 10.0	48.7 $\pm$ 10.8	
K-SP	46.3 $\pm$ 8.4	49.5 $\pm$ 9.7	44.1 $\pm$ 7.2	44.4 $\pm$ 10.9	41.3 $\pm$ 9.2	52.1 $\pm$ 6.2	39.6 $\pm$ 10.6	38.9 $\pm$ 14.6	
DM	K-V $\Delta$ *	7.2 $\pm$ 1.5	8.0 $\pm$ 1.8 $\Delta\Delta$	7.4 $\pm$ 1.8	8.3 $\pm$ 1.6	10.3 $\pm$ 2.4	7.6 $\pm$ 2.7	9.2 $\pm$ 3.0 **	8.8 $\pm$ 2.5
	K-SP	5.4 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 1.9	5.9 $\pm$ 1.4	5.4 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 1.1	4.7 $\pm$ 1.7
N $^{\circ}$	K-V	34.4 $\pm$ 5.4	29.5 $\pm$ 7.4	33.4 $\pm$ 8.9	31.1 $\pm$ 6.6	25.4 $\pm$ 6.7	35.9 $\pm$ 11.4	29.1 $\pm$ 9.4	28.1 $\pm$ 8.1
	K-SP	38.0 $\pm$ 9.9	41.2 $\pm$ 9.5	34.7 $\pm$ 10.7	39.6 $\pm$ 17.0	45.5 $\pm$ 13.5	45.8 $\pm$ 3.6	34.8 $\pm$ 9.0	37.7 $\pm$ 59

Diferencias significativas inter grupo: \* $f(1,40)=33.13$ ,  $P < 0.02$

\*\* $P < 0.002$

Diferencias significativas intra grupo:  $\Delta F(7,42) = 2.72$ ,  $P < 0.02$

$\Delta\Delta P < 0.03$

significativas (figura 15, cuadro V).

En el análisis inter grupo no se encontraron diferencias significativas en el número de episodios de SP. El grupo K-V presentó una disminución ( $F(7,42) = 2.87, P < 0.01$ ), siendo significativo el cambio en el estadio 6 ( $P < 0.01$ ). En el grupo K-SP no se encontraron diferencias significativas (figura 15, cuadro V).

#### Sueño paradójico preestímulo

El porcentaje del sueño paradójico en el período preestímulo (3.0 hrs  $\pm$  20 min) no sufrió cambios significativos. Sin embargo, se puede observar en la figura 16-A que en los primeros estadios del KA (1, 2, 3) la cantidad de SP de ambos grupos está disminuida en comparación a los últimos estadios (4, 5 y 6), en los que aumenta en mayor proporción en el grupo K-SP. En el período PK los dos grupos de animales presentaron valores similares al control (figura 16-A, cuadro VI).

En cuanto a la duración media de los episodios de SP preestímulo, se encontró que el grupo K-SP muestra episodios de menor duración que el control y que el grupo K-V, conservándose así a lo largo del kindling a excepción del estadio 5. En el período PK los valores de ambos grupos son similares y discretamente por arriba del control (figura 16-B, cuadro VI).

Aunque no hay diferencia significativa con respecto al número de episodios, se puede ver en la gráfica 14-C que el número de la fase de SP fue mayor para el grupo K-SP que

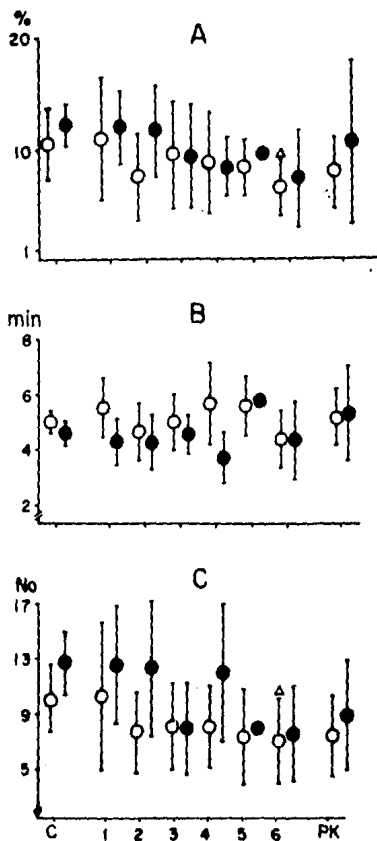


Figura 15. Valores promedio de la fase de SP en el tiempo total de registro. Porcentaje (A), duración media (B) y número (C), abreviatura igual que en la figura 12. Diferencia significativa intra grupo,  $\Delta P < 0.01$ .

Cuadro V. Valores promedio (+ DE) del porcentaje (%), duración media en minutos (DM) y número (N<sup>2</sup>), de la fase de SP en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V, n=6) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (K-SP, n=4).

	C	1	2	3	4	5	6	PK
V								
K-V <sup>Δ</sup>	10.5±4.0	11.6±6.0	7.8±4.0	8.9±4.6	9.7±4.3	7.7±3.8	6.6±3.9 <sup>ΔΔ</sup>	8.4±4.3
K-SP	12.1±2.8	11.1±3.8	10.9±4.6	7.7±3.6	9.0±2.4	9.6±1.9	7.8±4.3	10.7±7.1
DM								
K-V	5.0±0.6	5.5±1.4	4.6±1.3	4.9±1.1	5.7±1.5	5.6±1.6	4.4±1.4	5.1±1.2
K-SP	4.6±0.7	4.3±0.8	4.3±1.0	4.6±0.7	3.7±0.8	5.8±0.7	4.3±1.4	5.2±1.6
N <sup>2</sup>								
K-V <sup>▲</sup>	10.0±2.8	10.4±5.6	7.8±2.9	8.2±3.1	8.2±3.0	7.5±3.7	7.1±3.7 <sup>▲▲</sup>	7.5±3.1
K-SP	12.7±2.8	12.6±4.3	12.4±4.9	8.0±3.9	12.1±4.9	8.0±1.7	7.7±5.5	9.1±3.9

Diferencias significativas intra grupo:  $\Delta f(7,42)=2.54, P 0.02$   
 $\Delta\Delta P 0.01$   
 $\blacktriangle f(7,42)=2.87, P 0.01$   
 $\blacktriangle\blacktriangle P 0.01$



para el grupo K-V durante la evolución del KA y PK. En el análisis también se pudo observar que los valores obtenidos en el período PK son semejantes al control (figura 16-C, cuadro VI).

#### Sueño paradójico postestímulo

En las 5 horas  $\pm$  20 minutos que siguieron a la aplicación del estímulo (período postestímulo), el porcentaje de SP disminuyó progresivamente en ambos grupos; las diferencias inter grupo no fueron significativas. El análisis intra grupo mostró que en el grupo K-V esta disminución fue significativa ( $F(7,42) = 4.49$ ,  $P < 0.001$ ), debiéndose este cambio a la disminución de SP en el estadio 6 del KA ( $P < 0.002$ ). No se encontraron cambios en el grupo K-SP (figura 17-A, cuadro VII).

El análisis inter grupo de la duración media no mostró cambios significativos. En el análisis intra grupo, se encontró que el K-V presentó una disminución significativa ( $F(7,42) = 2.36$ ,  $P < 0.05$ ), en el estadio 6 ( $P < 0.001$ ). No se encontraron cambios significativos en el grupo K-SP (figura 17-B, cuadro VII).

El análisis inter grupo del número de episodios de SP no mostró cambios significativos en el período postestímulo. Durante el desarrollo del KA se observa una disminución progresiva y significativa del grupo K-V ( $F(7,42) = 3.86$ ,  $P < 0.003$ ). Esta diferencia se debe a una disminución durante el estadio 6 ( $P < 0.02$ ) (figura 17-C, cuadro VII).

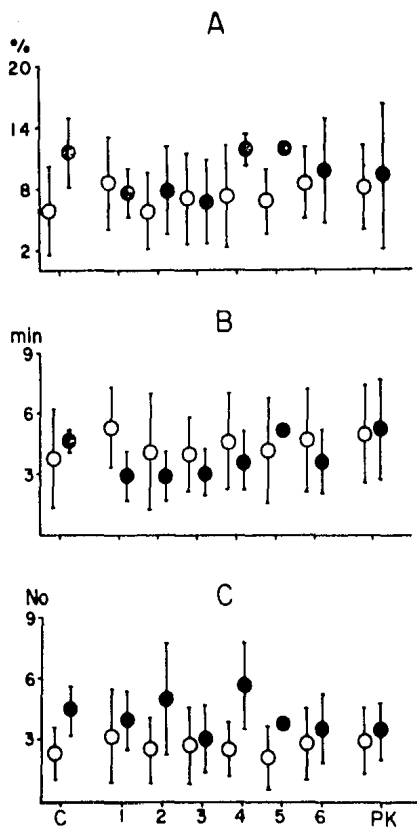


Figura 16. Valores promedio de SP en el periodo preestímulo. Porcentaje (A), duración media (B) y número (C). Abreviaturas igual que en la figura 12.

Cuadro VI. Valores promedio ( $\pm$  DE) del porcentaje (%), duración media en minutos (DM) y número (N<sup>o</sup>), de la fase de SP durante el periodo PRE-ESTIMULO (3 hrs  $\pm$  20 min) en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V, n=6) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (K-SP, n=4).

---

	K-V	5.8 $\pm$ 4.3	9.2 $\pm$ 7.0	5.7 $\pm$ 4.2	6.4 $\pm$ 4.4	8.3 $\pm$ 5.2	5.9 $\pm$ 4.3	8.3 $\pm$ 5.3	8.5 $\pm$ 5.7
	K-SP	11.4 $\pm$ 3.3	7.3 $\pm$ 4.1	7.1 $\pm$ 4.4	6.3 $\pm$ 4.1	11.9 $\pm$ 1.9	12.0 $\pm$ 1.4	9.2 $\pm$ 5.0	10.0 $\pm$ 6.1
	K-V	3.7 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 1.9	4.1 $\pm$ 2.8	4.0 $\pm$ 1.8	4.6 $\pm$ 2.3	4.1 $\pm$ 2.6	4.7 $\pm$ 2.5	4.8 $\pm$ 2.3
DM	K-SP	11.4 $\pm$ 3.3	2.9 $\pm$ 1.2	2.8 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.4	5.2 $\pm$ 1.4	3.6 $\pm$ 1.6	5.2 $\pm$ 2.4
	K-V	2.3 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 2.3	2.4 $\pm$ 1.5	2.7 $\pm$ 1.9	2.5 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.5	2.8 $\pm$ 1.8	3.0 $\pm$ 1.6
N <sup>o</sup>	K-SP	4.4 $\pm$ 1.2	3.9 $\pm$ 1.4	5.0 $\pm$ 2.7	3.0 $\pm$ 1.6	5.6 $\pm$ 2.1	3.8 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 1.3

---

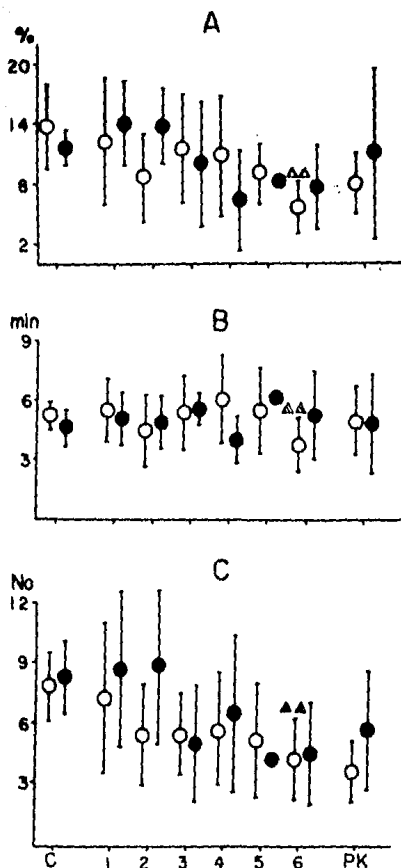


Figura 17. Valores promedio del SP en el período postestimulo. Porcentaje (A), duración media (B) y número (C). Abreviaturas igual que en la figura 12. Diferencia significativa intra grupo,  $\Delta\Delta P < 0.002$ ,  $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ,  $\blacktriangle P < 0.02$ .

Cuadro VII. Valores promedio ( $\pm$  DE) del porcentaje (%), duración media en minutos (DM) y número ( $N^{\circ}$ ), de la fase de SP durante el período POST-ESTIMULO (5 hrs + 20 min) en condiciones de control (C), durante los diferentes estadios del kindling (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el periodo post-kindling (PK), del grupo de gatos estimulados durante la vigilia (K-V, n=6) y del grupo estimulado durante el sueño paradójico (k-SP, n=4).

	C	1	2	3	4	5	6	PK
K-V $\Delta$	13.37 $\pm$ 4.21	13.0 $\pm$ 6.8	9.1 $\pm$ 5.4	10.7 $\pm$ 5.8	10.9 $\pm$ 5.0	8.6 $\pm$ 4.3	5.6 $\pm$ 4.0 $\Delta\Delta$	8.3 $\pm$ 4.4
K-SP	11.71 $\pm$ 1.64	13.1 $\pm$ 4.5	12.7 $\pm$ 5.3	8.1 $\pm$ 4.1	7.5 $\pm$ 2.8	8.2 $\pm$ 3.6	7.2 $\pm$ 4.0	11.1 $\pm$ 8.5
DM								
K-V $\Delta$	5.21 $\pm$ 0.73	5.5 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 2.1	5.5 $\pm$ 2.1	3.8 $\pm$ 1.5 $\Delta\Delta$	4.9 $\pm$ 1.7
K-SP	11.71 $\pm$ 1.64	5.1 $\pm$ 1.3	4.8 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 2.1	4.8 $\pm$ 2.4
$N^{\circ}$								
K-V $\Delta$	7.68 $\pm$ 1.72	7.2 $\pm$ 3.8	5.4 $\pm$ 2.5	5.4 $\pm$ 2.0	5.6 $\pm$ 2.5	5.2 $\pm$ 2.7	4.2 $\pm$ 2.6 $\Delta\Delta$	3.6 $\pm$ 1.5
K-SP	8.33 $\pm$ 1.82	8.6 $\pm$ 3.8	8.8 $\pm$ 3.8	5.0 $\pm$ 2.9	6.5 $\pm$ 3.9	4.2 $\pm$ 1.6	4.5 $\pm$ 2.5	5.7 $\pm$ 2.9

Diferencia significativas intra grupos:  $\Delta F(7,42)=4.49$ ,  $P < 0.001$   
 $\Delta\Delta P < 0.002$   
 $\Delta F(7,42)=2.36$ ,  $P < 0.05$   
 $\Delta\Delta P < 0.001$   
 $\Delta F(7,42)=3.86$ ,  $P < 0.003$   
 $\Delta\Delta P < 0.02$

### Latencias de las fases del sueño

En el análisis de las latencias de instalación de cada una de las fases de sueño (SOL-I, SOL-II y SP) a partir del inicio del registro (latencia inicial) se encontró que el grupo K-V no presentó cambios en las fases de SOL-I y SOL-II durante la evolución del KA. En cambio, en el análisis de la latencia inicial del SP de este grupo se encontró una disminución significativa conforme la evolución del KA (figura 18-A). Con respecto a las latencias del SOL-I, SOL-II y SP a partir de la aplicación del estímulo (latencia postestímulo), del grupo K-V presentaron un aumento progresivo conforme el desarrollo del KA. Estos cambios fueron significativos (figura 18-B).

En el grupo K-SP se encontró que las latencias iniciales de las fases de SOL-I y SOL-II tampoco se modificaron significativamente. Por el contrario, la latencia inicial del SP aumentó significativamente durante la evolución del KA (figura 19-A). Las latencias postestímulo de las fases de SOL-I, SOL-II y SP de este grupo presentaron un incremento significativo conforme evolucionó el KA (figura 19-B).

En el análisis diario de la distribución del SP en las 8 horas de registro, tanto en situaciones de control como durante la evolución del kindling y en el período post-kindling, se encontró que en ambos grupos la evolución del KA se acompaña de un aumento del SP en el período preestímulo y una disminución en el período postestímulo, lo cual se

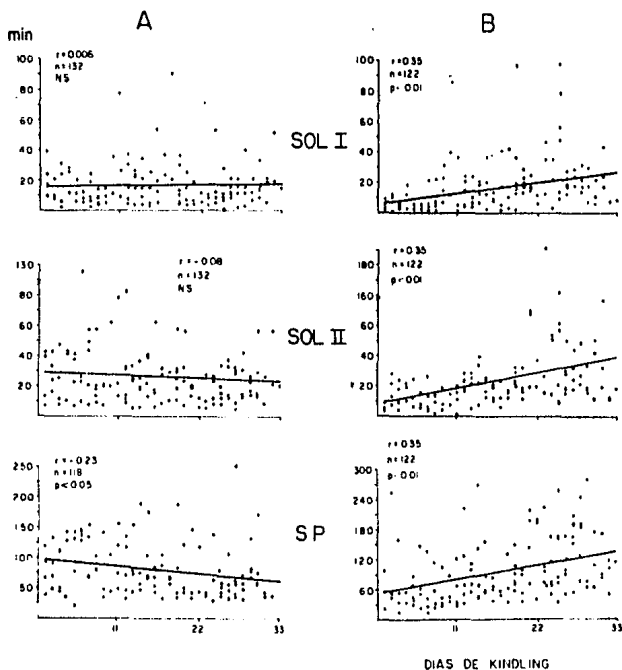


Figura 18. Latencia inicial (A) y latencia postestímulo (B) en minutos (ordenadas), durante el desarrollo del kindling (abscisas) del grupo K-V, de las fases SOL-I, SOL-II y SP.

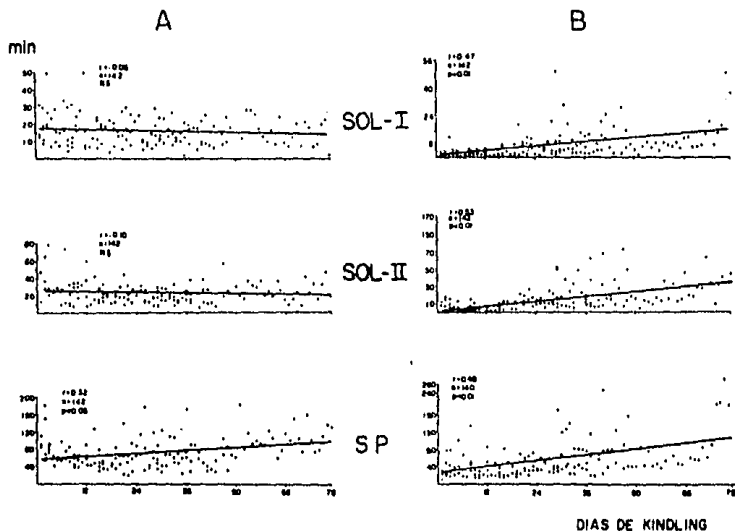


Figura 19. Latencia inicial (A) y latencia postestímulo (B) en minutos (ordenadas) durante el desarrollo del kindling (abscisas) del grupo K-SP de las fases SOL-I, SOL-II y SP.



acentúa en el estadios 6 del KA. En el período PK se observó un ligero incremento del SP en comparación con el estadio 6. Estos cambios se muestran en la figura 20, donde se representaron los valores diarios de cada fase de SP en todas las situaciones, de un gato representativo del grupo K-V (figura 20-A) y un gato representativo del grupo K-SP (figura 20-B).

El análisis de la distribución diaria del SP reuniendo todos los gatos del grupo K-V y todos los gatos del grupo K-SP, se muestra en la figura 21-A y 21-B respectivamente. En ambos grupos se observa una disminución del SP postestímulo principalmente al final del desarrollo del kindling. En el período PK de ambos grupos se muestra un ligero aumento de esta fase de sueño en comparación al final del KA. Asimismo se puede observar un aumento de la latencia postestímulo conforme evoluciona el KA.

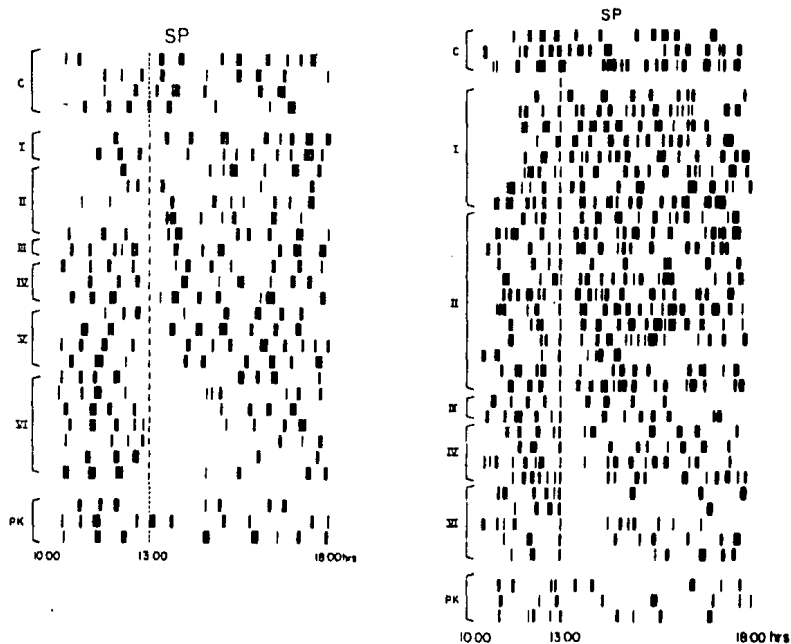


Figura 20. Distribución diaria de los episodios del SP durante el control (C), estadios del kindling (I, 2, 3, 4, 5 y 6) y en el período PK del grupo K-V (A) y del grupo K-SP (B). Las barras negras indican cada uno de los episodios de SP, de las 10:00 a las 18:00 horas. Las flechas indican el momento de la aplicación del estímulo.

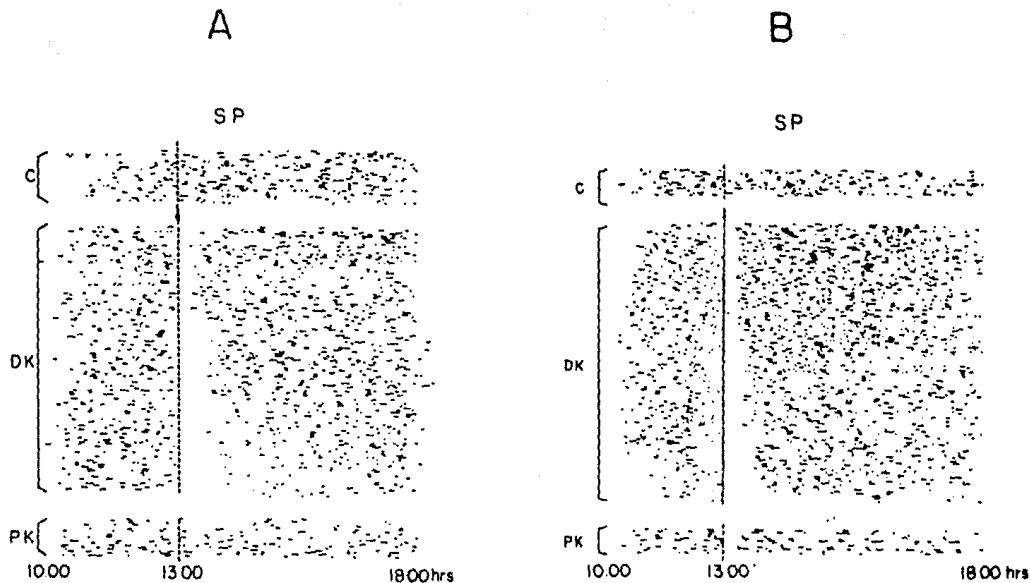


Figura 2). Distribución diaria del SP de los animales del grupo K-V (A) y de los animales del grupo K-SP (B), en el control (C) durante el kindling (DK) y en el período PK.

## DISCUSION

Evolución del kindling

Los resultados del presente trabajo mostraron que el KA durante el estado de vigilia evolucionó de la misma manera que ha sido reportado por otros autores (Goddard y col., 1969; Wada y Sato, 1974; Tanaka y col., 1975).

Los animales del grupo estimulado durante el SP tuvieron un retraso significativo para el establecimiento del KA, presentando la primera crisis convulsiva generalizada en un promedio de 45 días. Este resultado corrobora lo reportado previamente por Calvo y col. (1982). En el presente trabajo, además se pudo observar que el retraso se presenta principalmente en los estadios 1 y 2 del KA, ya que el número de estimulaciones utilizadas durante estos estadios fue significativamente mayor que en los subsecuentes. Asimismo, la duración y la frecuencia de la PD durante estos mismos estadios del kindling fue menor en el grupo K-SP, que en el grupo K-V, lo cual podría explicar la mayor duración de los estadios conductuales 1 y 2. Estos resultados muestran que el SP retrasa la evolución de los primeros estadios del KA, lo cual sugiere que el SP tenga una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis.

Desde los trabajos de Feré (ver Passouant, 1982) y de Janz (1962), se ha propuesto una relación entre las crisis epilépticas y los diferentes niveles de despertamiento a

través del ciclo sueño-vigilia. Asimismo, se ha reportado que la susceptibilidad a las crisis medida a partir del umbral electroconvulsivo, disminuye durante el sueño de ondas lentas y aumenta durante el SP en gatos (Cohen y col., 1970). También, Sato y Nakashima (1975) mostraron que el umbral convulsivo se encuentra disminuido durante el sueño de ondas lentas y aumentado durante el SP en gatos sometidos previamente al kindling amigdalino e hipocámpico. La susceptibilidad a las crisis epilépticas también puede evaluarse a partir de la frecuencia de aparición de fenómenos paroxísticos (Gibbs y Gibbs, 1947), tales como las espigas interictales. De esta manera, se ha encontrado que la mayor frecuencia de estas espigas se presenta durante el sueño de ondas lentas y disminuyen o desaparecen en la vigilia y el SP, tanto en pacientes epilépticos (Cadilhac y Passouant, 1964; Montplaisir y col., 1982; Rossi y col., 1984), como en animales sometidos al kindling (Tanaka y col., 1975; Sato y Nakashima, 1975; Rondouin y col., 1980). Montplaisir y col., (1982), con registros de profundidad en el hombre también encontraron que las descargas límbicas focales (amígdala, hipocampo y cíngulo) que pueden aparecer durante el SP, se suprimen cuando se presentan las salvas de movimientos oculares rápidos y de actividad PGO del SP.

Por otra parte, se sabe que la privación de sueño facilita la aparición de diversas crisis epilépticas diurnas o nocturnas en el hombre (Pratt y col., 1968; Scollo-Lavizzari y Pralle, 1973). Asimismo, se ha mostrado que la privación

selectiva de SP disminuye el umbral convulsivo producido por electroshock en ratas (Cohen y Dement, 1965), y gatos (Cohen y Dement, 1966). Shouse y Sterman (1982), también encontraron que la privación de SP disminuye el umbral convulsivo a las crisis de kindling ya establecido. Estas evidencias apoyan la hipótesis de que el SP ejerce una influencia inhibitoria sobre la actividad epiléptica y sobre la generación de descargas focales como lo muestran los resultados del presente trabajo.

A partir de estos hallazgos se ha sugerido que el sueño de ondas lentas sea permisivo para la manifestación de crisis epilépticas, debido a la activación de estructuras sincronizadoras (Passouant, 1982), mientras que el SP sea inhibitorio sobre las crisis debido a la activación de estructuras desincronizadoras. Se ha encontrado que la instalación del SP se debe a la activación de diferentes núcleos y regiones de la formación reticular pontina y mesencefálica, tales como el campo tegmental gigantocelular, núcleos reticularis pontis oralis y caudalis (Hobson y McCarley, 1975), área "X", núcleo parabraquial lateral, locus coeruleus, locus coeruleus alfa, peri locus coeruleus y área tegmental laterodorsal (Sakai, 1980, 1985) que se han propuesto como responsables de los diferentes componentes del SP, como son los movimientos oculares rápidos, la actividad PGO, la atonía muscular y la desincronización electroencefalográfica. Por otra parte se ha encontrado que algunas de estas estructuras juegan un papel inhibitorio sobre la actividad epiléptica. La estimula-

ción de la formación reticular mesencefálica es capaz de suprimir la actividad epileptiforme (Arduini y Lairy-Bownes, 1952; Fernández-Guardiola y col., 1961). Libet y col., (1977), han mostrado que la estimulación eléctrica del locus coeruleus o de sus regiones vecinas (como las mencionadas anteriormente) suprimen las descargas inducidas por metrazol. Es de interés el hecho de que el locus coeruleus, áreas que rodean el Bracchium conjuntivum y el parabraquial lateral tienen conexiones directas con el complejo amigdalino (Norgren, 1976; Jones y Moore, 1977; Ottersen y Ben-Ari, 1978; Mehler, 1980; Saper y Loewy, 1980; Vosharty Van der Kooy, 1981; Takeuchi y col., 1982; Veening y col., 1984). Asimismo, la amígdala central proyecta fibras hacia el locus coeruleus, locus coeruleus alfa, locus subcoeruleus, área tegmental laterodorsal, parabraquial lateral, área "X" y campo tegmental gigantocelular (Hopkins y Holstege, 1978; Price y Amaral, 1981; Kawai y col., 1982). Estas conexiones muestran la relación entre la amígdala y las estructuras que participan en la inhibición de la actividad epiléptica. Probablemente, la influencia inhibitoria del SP sobre el KA se llève a cabo a través de ellas.

En el presente trabajo se aplicó el estímulo eléctrico al grupo K-SP durante una salva de potenciales PGO que como ya se ha mencionado tiene su origen en las regiones mesencefálica y pontina del tallo cerebral. Se ha encontrado que la actividad PGO se propaga hacia diferentes estructuras límbicas, entre ellas la amígdala del lóbulo temporal

(Calvo y Fernández-Guardiola, 1984). Por otra parte, se ha mostrado que esta actividad PGO bloquea la actividad sincrónica a nivel tálamo-cortical induciendo una actividad desincronizada (Laihinén y Valleala, 1978). Se ha mostrado un aumento de la actividad unitaria de la amígdala del lóbulo temporal de gatos (White y Jacobs, 1975; Reich y col., 1983), y humanos (Ravagnati y col., 1979) durante el SP, lo cual puede estar relacionado con los fenómenos físicos de esta fase de sueño. Por lo que posiblemente el retraso del KA se deba a la propagación de los potenciales PGO hacia la amígdala, los cuales posiblemente al desincronizar la actividad neuronal amigdalina, impida la instalación de descargas epilépticas sincrónicas. En cierta forma, esto apoya lo propuesto por Fernández-Guardiola y Ayala (1971), quienes sugirieron que los fenómenos físicos y tónicos del SP sean los responsables de la detención de las crisis epilépticas. Estos autores encontraron al final de las crisis convulsivas, la aparición de movimientos oculares, atonía muscular, depresión del reflejo monosináptico y desincronización de estructuras límbicas como la amígdala.

Todos los resultados mencionados muestran la influencia inhibitoria del SP sobre las crisis epilépticas. Sin embargo, Mohri y Sato (1982), han reportado una facilitación del KA al desarrollarlo durante el SP de ratas, encontrando que se requiere un menor número de estímulos para inducir cada una de los estadios conductuales del kindling; de igual forma, encontraron que la duración de la PD fue mayor que la



duración de la PD provocada durante la vigilia. Un factor que pudo estar influyendo en los resultados de estos autores, es la cepa de ratas utilizada (Sprague-Dawley), ya que Racine (1973), realizando el KA en tres cepas diferentes de ratas, las Sprague-Dawley requirieron significativamente un menor número de estimulaciones para desarrollar las crisis motoras. Otros factores que pudieran explicar las diferencias, es el momento de la aplicación del estímulo. Mohri y Sato (1982) aplicaron los estímulos independientemente de si se presentaran fenómenos fásicos o no, probablemente la aplicación del estímulo en ausencia de fenómenos fásicos permita el desarrollo acelerado del KA. El poner a prueba esta posibilidad es materia de futuras investigaciones. Las intensidades utilizadas (100 - 200  $\mu$ A) por estos autores provocan el despertar de los animales. En nuestro laboratorio utilizando intensidades más bajas para provocar la PD en ratas (40 - 80  $\mu$ A) (datos no publicados), encontramos que producen el despertar. Este hecho puede indicar que el estímulo se está aplicando en un estado transicional y no durante el SP. Cepeda y col., (1984) y Cepeda y Velasco (1984) encontraron que las crisis focales y generalizadas inducidas por crema de aluminio o ácido kafnico, pueden ser disparadas por episodios fásicos del SP. Sin embargo, estas manifestaciones conducen a un estado de vigilia que se puede identificar por el aumento repentino en el tono muscular (como lo muestran las figuras de estos autores), lo cual puede indicar más bien que, las descargas se desarrollan en un etapa de transición entre el sueño

y la vigilia. Passouant (1977) ha demostrado la facilitación de las descargas paroxífticas durante estos estados transicionales.

Además de las evidencias neurofisiológicas hasta aquí mencionadas, existen las evidencias neuroquímicas que apoyan la relación entre los distintos niveles de desportamiento y la susceptibilidad a las crisis. Existen numerosos trabajos que indican la participación de los sistemas serotoninérgicos y catecolaminérgicos, en la instalación y mantenimiento del sueño de ondas lentas y del SP respectivamente (Jouvet, 1969, 1972). Asimismo se ha sugerido la participación de neuronas colinérgicas en la regulación de los mecanismos del SP (Hernández-Peón y col., 1967; Jouvet, 1972; Hobson y col., 1975; Sakai, 1985).

Desde los trabajos de Falk y col., (1962), Dahlstrom y Fuxe (1964) y Fuxe (1964), quienes emplearon técnicas de histofluorescencia, se ha podido mapear la localización de células nerviosas que contienen monoaminas. Estos autores encontraron cuerpos celulares que contienen serotonina en el sistema de rafe. También mostraron la existencia de neuronas noradrenérgicas situadas en la parte dorsolateral del tegmentum pontino.

Los resultados obtenidos a partir de lesiones discretas condujeron a Jouvet (1962), a sugerir que las neuronas responsables del SP están concentradas principalmente en la formación reticular pontina a nivel de los núcleo reticula

ris pontis oralis y caudalis. De acuerdo con esto, la estimulación del núcleo reticularis pontis oralis provoca el aumento significativo del SP (Monti, 1970; Frederickson y Hobson, 1970). Por otra parte, Jouvet (1965, 1969) postuló la naturaleza catecolaminérgica del SP y su relación con la actividad del locus coeruleus, lo cual es apoyado por el hecho de que la lesión de este núcleo provoca la disminución de norepinefrina en el cerebro anterior y la disminución del SP (Jouvet y Delorme, 1965). Además, las lesiones de regiones vecinas al locus coeruleus, tales como el locus subcoeruleus, locus coeruleus alfa y parabraquial lateral, conducen a una disminución del SP (Russell y col., 1967; Sastre y col., 1979). Estas evidencias han sugerido la participación de diversas estructuras del tallo cerebral en los mecanismos de disparo y mantenimiento de los episodios del SP, contribuyendo cada núcleo a disparar diferentes eventos fisiológicos (como la actividad PGO, la atonía muscular y la desincronización cortical), que constituyen al SP (Sakai, 1980, 1985).

Recientemente se ha apoyado el carácter catecolaminérgico del SP, ya que se ha mostrado que la administración de propanolol, bloqueador noradrenérgico de los receptores  $B_1$  y  $B_2$ , reducen el porcentaje del SP en la rata (Mendelson y col., 1980; Lanfumey y Adrien, 1981) y en el gato (Hilakivi y col., 1978, 1983). Este efecto puede ser revertido por la infusión intraventricular de isoproterenol, agonista beta-adrenérgico (Lanfumey y Adrien, 1982). Estas evidencias apoyan la participación de la norepinefrina en los mecanismos

del SP, que posiblemente actúa a través de los receptores beta-adrenérgicos.

Por otra parte, se ha propuesto que la susceptibilidad a las crisis y la detención de crisis epilépticas están relacionadas con la liberación de diferentes neurotransmisores. Se ha tenido gran interés en el estudio de las monoaminas particularmente en las catecolaminas, norepinefrina y dopamina, ya que Arnold y col., (1973), mostraron que la administración de reserpina, dio origen a una marcada facilitación del kindling. También mostraron al igual que Corcoran y col., (1974), que la inyección intraventricular unilateral o en el haz noradrenérgico dorsal de 6-OHDA, que destruye selectivamente las neuronas catecolaminérgicas, dio origen a una facilitación del KA. Posteriormente, estos resultados fueron corroborados por los trabajos de McIntyre y col.s (1979) y Sato y col., (1975) en el kindling amigdalino e hipocámpico respectivamente. Asimismo, se ha mostrado la disminución de los niveles de catecolaminas en la amígdala (Sato y col., 1975) y en el hipocampo (Engel y Sharples, 1977). En todos estos estudios se presentó una marcada disminución de norepinefrina y dopamina sin identificar cuál de estos neurotransmisores era el responsable de la influencia inhibitoria sobre el desarrollo de las crisis del kindling. Sin embargo, existen resultados contradictorios acerca del efecto del kindling sobre los niveles de dopamina (Sato y col., 1980; Kallaghan y Schwarck, 1979; Wilkinson y Halpern, 1978; McIntyre, 1981), por lo que se sugiere que es la norepinefrina la que ejerce

una influencia importante sobre el desarrollo de las crisis (McIntyre, 1981). Considerando estas evidencias, posiblemente la influencia inhibitoria del SP sobre el desarrollo del kindling, se puede atribuir al carácter noradrenérgico del SP.

Más recientemente, Westerberg y col., (1984), encontraron que la depleción de catecomanina por la administración de 6-OHDA en animales con crisis ya establecidas del KA, no tiene ningún efecto sobre la intensidad y duración de las crisis, por lo que sugieren que la norepinefrina actúa para suprimir la epileptogénesis, sin afectar las crisis establecidas. Estas evidencias apoyan los resultados encontrados en el presente trabajo ya que se encontró que el KA durante le SP se retrasa principalmente en los dos primeros estadios, es decir, durante la generación y propagación de la PD. Además, se ha encontrado que la estimulación del locus coeruleus (estructura relacionada al SP), o de sus fibras ascendentes en la rata, induce la liberación y aumento del recambio de norepinefrina en el cerebro anterior (Anlezark y col., 1975) y la supresión de descargas paroxfisticas inducidas por metrazol (Libet y col., 1977).

En cuanto a la acetilcolina, al contrario de las catecolaminas, tienen una influencia facilitatoria sobre el kindling, lo cual se apoya en numerosas evidencias farmacológicas que han mostrado que el kindling se facilita por la administración de agonistas colinérgicos y se inhibe por sus antagonistas (Arnold y col., 1973; Fitz y McNamara, 1979;

Vose y Wise, 1975; Wasterlain y col., 1978). Esto apoya la importancia de este neurotransmisor en los mecanismos del kindling. Por otra parte, como fue mencionado anteriormente, durante el SP también participan mecanismos colinérgicos (Jouvet, 1972; Habson y col., 1975; Sakai, 1985). Sin embargo, es difícil interpretar la relación entre el carácter inhibitorio del SP sobre el kindling amigdalino y la influencia facilitatoria de la acetilcolina sobre este proceso.

#### Organización del sueño

Los resultados obtenidos en el presente trabajo mostraron que el KA no afecta de manera importante la organización del sueño. Se encontró que los porcentajes de las fases de vigilia, SOL-I y SOL-II no presentaron diferencias significativas inter o intra grupo, durante el desarrollo del kindling ni en el periodo PK. Mientras que el número de episodios de SOL-I fue significativamente mayor para el grupo K-SP, la duración del SOL-II fue significativamente mayor para el grupo K-V. Estos resultados difieren de lo reportado en otros trabajos, donde se han encontrado cambios deletéreos en todas las fases del sueño al realizar el kindling durante la vigilia. Se ha mostrado un aumento significativo de la vigilia y una disminución también significativa del sueño de ondas lentas y el SP en investigaciones donde se llevaron a cabo registros diarios de sueño durante 5 horas (Tanaka y Naquet, 1975; Tanaka y col., 1975), o bien en registros ais-

lados (un registro al inicio, uno durante el estadio 3 y otro durante el estadio 6 del kindling) de 12 horas (Shouse y Sterman, 1981b). Rondouin y col., (1980), realizando registros diarios de 24 horas en gatos sometidos al kindling del hipocampo, solamente encontraron la disminución significativa del SP.

Con lo que respecta al SP, en este trabajo se encontró que el porcentaje de esta fase disminuyó significativamente en el estadio 6 del KA en el análisis del tiempo total de registro (8 horas) del grupo K-V, debiéndose a la reducción del número de episodios del SP. Además del análisis de 8 horas de registro, el SP se analizó en el período preestímulo (3 horas  $\pm$  20 minutos) y en el período postestímulo (5 horas  $\pm$  20 minutos), y, se encontró que aunque hay un ligero aumento de esta fase en el período preestímulo, no se modificaron significativamente ni el porcentaje, ni la duración media ni el número de episodios en ambos grupos. En el período postestímulo se encontró una clara disminución del SP en el estadio 6 del KA en el grupo K-V. Este cambio concuerda con lo reportado por los autores mencionados anteriormente (Tanaka y Naquet, 1975; Tanaka y col., 1975; Shouse y Sterman, 1981; Rondouin y col., 1980). Además, los resultados obtenidos en este trabajo muestran que el KA durante el SP no tiene un efecto deletéreo sobre la organización del sueño.

Por otro lado, Tanaka y Naquet (1975), Tanaka y col., (1975) y Shouse y Sterman (1981b), mostraron que el efecto

deletéreo del KA sobre las fases del sueño, es progresivo y permanente. Los resultados obtenidos en este trabajo difieren de los reportado por dichos autores, ya que el análisis diario de los porcentajes de las fases del sueño mostró que estos aumentan y disminuyen durante la evolución del KA. Además, el hecho de que las fases de sueño se recuperen en el período PK, también contradicen lo permanente del efecto deletéreo. Por otra parte, es probable que la ausencia de cambios significativos en las fases de vigilia, SOL-I y SOL-II se debido a las variaciones que se presentan día a día como se muestra en la figura 7 y 8, lo cual también se encontró al analizar el sueño a través del los estadios conductuales.

En ninguno de los trabajos anteriormente mencionados se ha realizado el análisis de las latencias de las fases del sueño. Con respecto a las latencias iniciales del SP se encontró en el grupo K-V una disminución significativa conforme se desarrolla el KA. Las latencias postestímulo de ambos grupos aumentaron significativamente durante la evolución del kindling. Estos resultados y el hecho de que el porcentaje de SP preestímulo aumenta, y, el porcentaje de SP postestímulo disminuye, indica que el KA más que un efecto deletéreo, produce un desfaseamiento circádico de los episodios de SP. El análisis de la distribución circádica del SP en registros diarios de 24 horas a través de la evolución del KA, ayudará a corroborar este fenómeno.

Por otra parte, debido a que las latencias postestímulo del SP aumentan progresivamente, es probable que se



esté modificando el mecanismo del disparo o instalación de esta fase de sueño. Se sabe que la amígdala del lóbulo temporal tiene conexiones con los núcleos locus coeruleus, locus subcoeruleus, locus coeruleus alfa, parabranchial lateral, área "X", área tegmental laterodorsal y campo tegmental gigantocelular (Hopkins y Holstege, 1978; Price y Amaral, 1981; Kawai y col., 1982), los cuales se han propuesto como responsables de la generación del SP. Posiblemente a través de estas vías, el KA altera los mecanismos de disparo del SP produciendo un retardo en su aparición. Por otro lado, desde inicios del siglo se ha propuesto la existencia de un factor neurohumoral inductor del sueño (Legendre y Pieron, 1913). Se han aislado factores hipnogénicos del líquido cefaloraquídeo (Pappenheimer y col., 1967; Borbely y Tobler, 1980), de la sangre (Monnier y col., 1963) y del tejido cerebral (Nagasaki y col., 1974; Pavel y col., 1977). Recientemente, Jouvét (1982) ha postulado la existencia de un factor "X" inductor del sueño, independiente del factor hipnogénico del sueño de ondas lentas. Esto se apoya en los trabajos de Sallanon y col., (1981, 1983), en los que se ha encontrado que la inyección intraventricular del líquido cefaloraquídeo obtenido de gatos privados de SP y aplicado en animales con insomnio producido por PCPA provoca la reinstalación de los episodios del SP hasta por 5 horas, sin la presentación del sueño de ondas lentas. Estos autores sugieren que el factor responsable del SP, acumulado durante la privación de esta fase de sueño induce los mecanismos de ins-

talación del SP en animales insomnes. Posiblemente, este factor sea liberado hacia el líquido cefalorraquídeo a través de los plexos coroides, ya que se ha mostrado que la estimulación eléctrica de los ventrículos laterales produce un aumento del SP (Dupuy y col., 1983). Es probable que esta estimulación provoque un aumento en la actividad neuronal a través de su difusión principalmente a nivel periventricular, lo cual también es apoyado por el hecho de que las regiones hipotalámicas periventriculares participan en la síntesis del factor inductor del SP (Jouvet y col., 1984). Ya que se ha mostrado la existencia de conexiones entre la amígdala y regiones hipotalámicas (Norgren, 1976; Mehler, 1980), se sugiere que el estímulo del kindling puede estar alterando los mecanismos de acción del factor "X" encargado de la instalación del SP.

## BIBLIOGRAFIA

- Akert, K., Koella. W. P. y Hess, R. Jr. "Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus". Am. J. Physiol. 168: 260-267, 1952.
- Anlezark, G. M., Walter, D. S., Arbuthnott, G. W., Crow, T. J. and Eccleston, D. "The relationship between noradrenaline turnover in cerebral cortex and electrical self-stimulation through electrodes in the region of locus coeruleus". J. Neurochem, 24: 677-681, 1975.
- Arduini, A. and Lairy-Bounes, G. C. "Action de la stimulation électrique de la formation reticulaire du bulbe et des stimulations sensorielles sur les ondes strychniques corticales chez le chat encéphale isolé". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 4: 503-512, 1952.
- Arduini, A. y Moruzzi, G. "Olfactory arousal reactions in the "cerveau isolé" cat". Electroenceph. clin. Neurophysiol. 5: 243-250, 1953.
- Arnold, P. S., Racine, R. J., Wise, R. A. "Effects of atropine, reserpine, 6-hydroxydopamine and handling on seizure development in the rat". Exp. Neurol., 40: 457-470, 1973.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. "Eye movements during sleep". Fed. Proc., 12: 6-7, 1953a.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. "Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep". Science, 118: 273-274, 1953b.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. "Two types of ocular motility occurring in sleep". J. Appl. Physiol., 8: 1-10, 1955a.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. "A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity". J. Appl. Physiol., 8: 11-18, 1955b.

- Autret, A., Laffont, F., Billard, C., Lucas, B., Degiovanni, E. "Interictal EEG, activity during sleep and waking in patients with grand mal seizures". En: *Sleep and Epilepsy*. Sterman, M. B., Shouse, M. N. y Passovant, P. (Eds). Acad Press, N. Y., 287-299, 1982.
- Babington, R. G. y Wedeking, P. W. "The pharmacology of seizures induced by sensitization with low intensity brain stimulation". Pharmacol. Biochem. Behav., 1: 461-467, 1973.
- Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, Margarita, L., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. "Acetylcholine mimics the site-specific enhancement of desynchronized sleep signs induced by carbacol". Soc. Neurosci. Abst., 8: 774, 1982.
- Baghdoyan, H., Margarita, L., Rodrigo-Angulo, McCarley, Robert, W., y Hobson, J. A. "Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions". Brain Res., 306: 39-52, 1984.
- Bancaud, J., Henrikson, O., Rubio-Donnadieu, F., Scino, M., Dreifuss, E., Penry, J. K. "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures". Epilepsia, 22: 489-501, 1981.
- Batini, C., Magni, F., Palestini, M., Rossi, G. F. y Zanchetti, A. "Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat". Arch. Ital. Biol., 97: 13-25, 1959.
- Batsel, H. L. "Electroencephalographic synchronization and desynchronization in the chronic "cerveau isolé" of the dog". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 12: 421-430, 1960.
- Batsel, H. L. "Spontaneous desynchronization in the chronic cat "cerveau isolé". Arch. Ital. Biol., 102: 547-566, 1964.
- Berger, H. "Über das electroencephalogramm des menschen". Arch. Psychiatr. Nervenk., 87: 527-570, 1929.

- Bergonzi, P., Chiurulla, C., Cianchetti, C. y Quanttrini, A. "Effetti della "REM-deprivation" negli epilettici (attivata patologica EEG, fasi e cicli del sonno)". Riv. Pat. Nerv. Ment., 93: 49-59, 1972.
- Berlucchi, G., Moruzzi, G., Salvi, G. y Stratta, P. "Pupil behaviour and ocular movement during synchronized and desynchronized sleep". Arch. Ital. Biol., 102: 230-245, 1964.
- Bobillrer, P., Seguin, S., Petitjean, F., Buda, C., Salvvert, D., Janin, M., Chouvet, G., Souchier, C. y Jouvett, M. "Augmentation de la consommation cérébrale local de glucosa dans les plexus choroides au ours du sommeil lent chez le chat". C. R. Hebb. Séanc. Acad. Sci. (Paris), 291: 91-96, 1980.
- Boggan, W. O. y Seiden, L. S. "DOPA reversal of reserpine enhancement of audiogenic seizure susceptibility in mice". Physiol. Behav., 6: 215-217, 1971.
- Bonvallet, M. y Bloch, V. "Bulbar control of control of cortical arousal". Science, 133: 1133-1134, 1961.
- Bonvallet, M. y Allen, B. J. "Prolonged spontaneous and evoked reticular activation following discrete bulbar lesions". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 15: 969-988, 1963.
- Borbély, A. A. and Tobler, I. "The search for an endogenous "sleep substance". Trends Pharm Sci., 1: 356-358, 1980.
- Bowersox, S. S. y Drucker-Colin, R. "Seizure modification by sleep deprivation: a possible protein synthesis mechanism". En: Sterman, M. B., Shouse, M. N. y Passouant, P. (Eds). Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 91-104, 1982.
- Bowersox, S. S. y Shouse, M. N. "Effects of protein synthesis inhibitors on sleep and seizure susceptibility in kindled and nonkindled cats". Behavioral and Neural Biology, 35: 432-437, 1982.

- Bradley, P. B. y Elkes, J. "The effects of some drugs on the electrical activity of the brain". Brain, 80: 77-117, 1957.
- Bremer, F. "Cerveau isolé" et physiologie du sommeil". C. R. Soc. Biol. (Paris), 118: 1235-1241, 1935.
- Burnham, W. M., Albright, P. y Racine, R. J. "The effects of taurine on kindled seizures in the rat". Can. J. Physiol. Pharmacol., 56: 497-500, 1978.
- Cadilhac, J. y Passouant, P. "Influence of various phases of night sleep on the epileptic discharges in man". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 17: 441-442, 1964.
- Callaghan, D. A. y Schwark, W. S. "Involvement of catecholamines in kindled amygdaloid convulsions in the rat". Neuropharmacology, 18: 541-545, 1979.
- Calvet, J., Calvet, M. C., Scherzer, J. "Etude stratigraphique corticale d l'activité EEG spontanée". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 17: 109-125, 1964.
- Calvo, J. M., Alvarado, R. Briones, R., Paz, C. y Fernández-Guardiola, A. "Amygdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats". Neurosc. Lett., 29: 255-259, 1982.
- Calvo, J.M. y Fernández-Guardiola A. "Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus and hippocampus during REM sleep in the cat". Sleep, 7(3): 202-210, 1984.
- Candia, O., Favale, E., Giussani, A. y Rossi, G. F. "Blood pressure during natural sleep and during sleep induced by electrical stimulation of the brain stem reticular formation". Arch. Ital. Biol., 100: 216-233, 1962.
- Cepeda, C., Martínez, A., Pacheco, M. T. y Hernández, S. "Limbic epilepsy produced by intraamygdaloid kainic acid microinjections in cats". Proc. West. Pharmacol. Soc., 26: 263-264, 1983.

- Cepeda, C., Pacheco, M. T., Cruz, M. L., Almanza, X. y Velasco, M. "Phasic paradoxical sleep precipitates focal motor and limbic seizures". Neurosc. Lett., 47: 179-184, 1984.
- Cepeda, C. y Velasco, M. "Paroxysmal discharges during paradoxical sleep anticipating the occurrence of focal motor seizures in cats". Exp. Neurol., 84(1): 225-230, 1984.
- Cespuglio, R., Laurent, J. P. y Jouvet, M. "Etude des relations entre l'activité ponto-geniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous reserpine". Brain Res., 83: 319-335, 1975.
- Cespuglio, R., Lauret, J. P. y Calvo, J. M. "Organisation anatomique des activités phasiques provoquées par la reserpine au niveau du système oculo-moteur". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 40: 12-24, 1976.
- Cespuglio, R., Gómez, M. E., Walker, E. et Jouvet, M. "Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 47: 289-308, 1979.
- Cespuglio, R., Faradji, H., Gómez, M. E. and Jouvet, M. "Single unit recording in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle". Neurosci. Lett., 24: 133-138, 1981.
- Christian, W. "Bioelectrische charakteristik tagesperiodisch gebundener verlaufsformen epileptischer erkrankungor". Dtsch. Z. Nervenheilk., 81: 413-444, 1960.
- Clinko, G. y Wauquier, A. "Sleep-wake patterns after chronic metrazol treatment in rats". En: Sleep and Epilepsy Eds. M. B. Sterman, M. N. Shouse y P. Passouant. Academic Press, N. Y., 173-185, 1982.
- Cohen, H. B. y Dement, W. C. "Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase". Science, 150: 1318-1319, 1965.

- Cohen, H. B. y Dement, W. C. "Sleep: supression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock". Science, 154: 396-398, 1966.
- Cohen, H., Thomas, J. and Dement, W. C. "Sleep stages, REM deprivation and electroconvulsive threshold in the cats". Brain Res., 19: 317-321, 1970.
- Corcoran, M. E., Fibiger, H. C., McCoughran, H. C. y Wada, J. A. "Potentiation of amygdaloid kindling and metrazol induced seizures by 6-hidroxidopamine in rats". Exp. Neurol., 45: 118-133, 1974.
- Corcoran, M. E. y Wada, J. A. "Naloxone and kindling of seizure". Life Sci., 24: 791-795, 1979.
- Corcoran, M. E. y Mason, S. T. "Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling". Brain Res., 190: 473-484, 1980.
- Corcoran, M. E. "Catecholamines and kindling". En: Kindling Two, Wada, J. A. (Eds). Raven Press, New York, 87-104, 1981.
- Cordeau, J. P., Moreau, A., Beaulnes, A., Lawrin, C. "EEG and behavioural changes following microinjection of acetylcholine and adrenaline in the brain stem of cats". Arch. Ital. Biol., 101: 30-47, 1963.
- Castin, A. y Hafemann, D. R. "Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves". Experientia (Basel), 26: 972-973, 1970.
- Dahlström, A. y Fuxe, K. "Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system". Acta Physiol. Scand. Suppl., 62: 232, 1964.
- Daniels, J. C. y Spenhlmann, R. "The convulsant effect of topically applied atropine". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 34: 83-87, 1973.



- Dasheiff, R. M., Byrne, M. C., Patrono, V. y McNamara, J. O. "Biochemical evidence of decreased muscarinic cholinergic neuronal communication following amygdala kindled seizures". Brain Res., 206: 233-238, 1980.
- Declerck, A. C. y Wauquier, A., Sijben-Kiggen, R. y Martens, W. "A normative study of sleep in different forms of epilepsy". En: Sterman, M. B., Shouse, M. N. y Passouant, P. (Eds). Sleep and Epilepsy. Academic Press New York, 329-337, 1982.
- Delgado, J. M. R. y Sevillano, M. "Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat". Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 13: 722-733, 1961.
- Dell, P. "Reticular homeostasis and cortical reactivity". En: Progress in Brain Research. Eds. Moruzzi, G., A. Fessard y H. H. Jasper. Amsterdam: Elsevier, 82-103, 1963.
- Delorme, F., Vimont, P. y Jouvet, D. "Etude statistique du cycle veillesommeil chez le chat". C. R. Soc. Biol., 158: 2128-2131, 1964.
- Delorme, F. "Monoamines et sommeils. Etude polygraphique neuropharmacologique et histochimique des états de sommeil chez le chat". Thèse Université de Lyon, Imprimerie LMD, 168, 1966.
- Dement, W. y Kleitman, N. "Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957a.
- Dement, W. y Kleitman, N. "The relation of eye movements during sleep to dream activity". J. Exp. Psychol., 53: 339-346, 1957b.
- Dement, W. C. "The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioural sleep in the cat". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 10: 291-296, 1958.

- Derbyshire, A. J., Rempel, B., Forbes, A. y Lambert, E. F. "The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat". Am. J. Physiol., 116: 557-596, 1936.
- Domino, E. F. y Yamamoto, K. "Nicotine: effect on the sleep of the cat". Science, 150: 637-638, 1965.
- Domino, E. F. y Stawiski, M. "Effects of the cholinergic antisyntesis agent HC-3 on the awake-sleep cycle of cat". Psychophysiology, 7: 315-316, 1971.
- Douglas, R. M. y Goddard, G. V. "Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus". Brain Res., 86: 205-215, 1975.
- Drucker-Colin, R. R. "Crossed-perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in conscious cats". Brain Res., 56: 123-134, 1973.
- Drucker-Colin, R. J., Zamora, J., Bernal-Pedraza, J. y Sosa, B. "Modification of REM sleep and associated phasic activities by protein synthesis inhibitors". Exp. Neurol., 63: 458-467, 1979.
- Donwiddie, T. y Lynch, G. "Long-term potentiation and depression of synaptic response to the rat hippocampus: localization and frequency dependence". J. Physiol., 276: 353-367, 1978.
- Dupuy, J. J., Coindet, J. y Jouvet, M. "Increase of paradoxical sleep by electrical stimulation within lateral ventricles of rat". Neuroscience Letters, 40: 309-313, 1983.
- Dzoljic, M. R., Lely, A. J. y Mourik, J. B. A. "Enkephalin-induced myoclonic twitches blocked by ergometrine and potentiated by haloperidol". Psychopharmacology, 66: 111-116, 1979.
- Economo, C. Von. "Schlaftheorie". Ergebn. Physiol., 28: 312-339, 1929.

- Engel, J., Jr. y Sharpless, N. S. "Long-lasting depletion of dopamine in the rat amygdala induced by kindling stimulation". Brain Res., 136: 381-386, 1977.
- Falck, B., Hillarp, N. A., Thieme, G., Thorp, A. "Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde". J. Histochem. Cytochem., 10: 348-354, 1962.
- Falk, B. "Cellular localization of monoamines in biogenic amines". In Progress in Brain Research, ed. by H. G. Himwich. Amsterdam: Elsevier, 8: 28-44, 1964.
- Favale, E., Loeb, C., Rossi, G. F. y Sacco, G. "EEG synchronization and behavioral signs of sleep following low frequency stimulation of the brain stem reticular formation". Arch. Ital. Biol., 99: 1-22, 1961.
- Fernández-Guardiola, A., Alcaraz, M. y Guzmán-Flores, C. "Inhibition of convulsive activity by the reticular formation". Acta Neurol. Lat. Amer., 7: 30, 1961.
- Fernández-Guardiola, A. y Ayala, F. "Red, nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 30: 547-555, 1971.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. L. y Calvo, J. M. "Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling". En: Kindling vol. 2, Ed. Wada, J. A. Raven Press, N. Y., 123-136, 1981.
- Fernández-Guardiola, A., Calvo, J. M. y Pellicer, F. "Naloxone facilitates sensory precipitation of focal and generalized seizures. Evoked potentials and power spectra analysis in the "encephale isolé" cat". En: Kindling vol. III, 1985, en prensa.
- Fitz, J. G. y McNamara. "Spontaneous interictal spiking in the awake kindled rat". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 47: 592-596, 1979.

- Frederickson, C. J. y Hobson, J. A. "Electrical stimulation of the brain stem and subsequent sleep". Arch. Ital. Biol., 108: 564-576, 1970.
- Frenk, H., Orea, G. y Liebeskind, J. C. "Epileptic properties of leucine-and methionine-encephalin: comparison with morphine and reversibility by naloxone". Brain Res. 147: 327-337, 1978.
- Fuxe, K. "Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system, vol.IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system". Acta Physiol. Scand., 64 (247, Supp.): 37-85, 1965.
- Gadea-Giria, M. y Fuentes, J. "Análisis of phasic activities in the lateral rectus muscle of the eyes (PALRE) during paradoxical sleep in chronic cerebellectomized cats". Brain Res., 111: 416-421, 1976.
- Gaillard, J. M., Schulz, P. y Tissot, R. "Effects of three benzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and bromazepam) on sleep of normal subjects studied with an automatic sleep scoring system". Pharmacopsychiatr. Neuropsychopharmac., 6: 207-217, 1973.
- Gastaut, H. "Epilepsias". Ed. Universitaria de Buenos Aires, vol. XV-XVII, 1977.
- George, R., Haslett, I. W. y Jenden, J. O. "A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: induction of paradoxical sleep". Int. J. Neuropharmacol., 3: 541-552, 1964.
- Gibbs, E. y Gibbs, F. A. "Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep". Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 26: 366-376, 1947.
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C. y Leech, C. K. "A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation". Exp. Neurol., 25: 295-330, 1969.
- Goddard, G. V. y Douglass, R. M. "Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory? J. Canad. Sci. Neurol., 385-394, 1975.

- Gowers, W. R. "Epilepsy and other convulsive diseases. Their causes, symptoms and treatment". 2nd. Ed. J. A. Churchill, London, 1901.
- Guzmán-Flores, C. M., Alcaraz, M. y Fernández-Guardiola, A. "Procedimiento rápido para localizar electrodos en la neurofisiología experimental". Bol. Inst. Estud. Med. Biol. (México), 16: 26-31, 1958.
- Hardy, C., Panksepp, J., Rossi, J. y Zolovick, A. J. "Naloxone facilitates amygdaloid kindling in rats". Brain Res., 194: 293-297, 1980.
- Hartmann, E. "The sleep-dream cycle and brain serotonin". Psychonom. Science, 8: 295-296, 1967.
- Hashimoto, P. H., Maeda, T., Toru, K., Shimizu, N. "Histochemical demonstration of autonomic regions in the central nervous system of the rabbit by means of a monoamine oxydase staining". Med. J. Osaka Univ., 12: 425-464, 1962.
- Hassenberg, L. "Ruhe und schlaf bei säugetieren". Wittenberg-Lutherstadt: A Ziemscem, 160, 1965.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F. y Anderson, V. E. "Epidemiology and genetics of epilepsy". En: "Epilepsy". Ed. Penry, J. K. y Purpura, D. Raven Press. N. Y., 267-294, 1983.
- Hazra, J. "Effect of hemicholinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat". Europ. J. Pharmacol., 11: 395-397, 1970.
- Henley, K. y Morrison, A. R. "A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat". Acta Neurobiol. Exp., 34: 215-232, 1974.
- Hernández-Peón, R., O'Flaherty, J., Mazzuchelli-O'Flaherty, A. L. "Sleep and other behavioural effects induced by acetylcholinic stimulation of basal temporal cortex and striate structure". Brain Res., 4: 243-267, 1967.

- Hess, W. R. "Das schlafsynbrom als folge diencephaler reizung". Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 2: 305-344, 1944.
- Hilakivi, I., Mäkelä, J., Leppävuori, A. and Putkonen, P. T. S. "Effects of two adrenergic B-receptor blockers on the sleep cycle of the cat". Med. Biol., 56: 138-143, 1978.
- Hilakivi, I. "The role of B-and alfa-adrenoceptors in the regulation of the stages of the sleep-waking". Brain Res., 277: 109-118, 1983.
- Hobson, J. A. "L'activité électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil desynchronisé chez le chat". C. R. Soc. Biol., 158: 2131-2135, 1964.
- Hobson, J. A., McCarley, R. M. y Wyzinsky, P. W. "Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal group". Science, 189: 55-58, 1975.
- Hong, J. S., Wood, P. L., Gillin, J. C., Yang, H. Y. T. y Costa, E. "Changes of hippocampal met-enkephalin content after recurrent motor seizures". Nature (London), 285: 231-233, 1980.
- Hopkins, D. A. y Holstege, G. "Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat". Exp. Brain. Res., 32: 529-547, 1978.
- Janz, D. "The grand-mal epilepsies and the sleeping-waking cycle". Epilepsia, 3: 69-109, 1962.
- Janz, D. "Epilepsy and sleep waking cycle". En P. J. Vinken and G. W. Bruyn (Eds). Handbook of Neurology., vol. 15. The epilepsies. North-Holland Publ., Amsterdam, 457-490, 1974.
- Jeannerod, M., Mouret, J. y Jouvet, M. "Effets secondaires de la deafferentation visuelle sur l'activité électrique phasique ponto-géniculo-occipitale du sommeil paradoxal". J. Physiol., (Paris), 57: 255-256, 1965.

- Jones, B. "The double role of catecholamines in waking and paradoxical sleep: a neuropharmacological model". PHD thesis, University of Delaware, 1970.
- Jones, B. E. y Moore, R. Y. "Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II autoradiographic study". Brain Res., 127: 23-53, 1977.
- Jones, B. E. "Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental field in the cat". Neurosci. Lett., 13: 285-293, 1979.
- Jouvet, M. "Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat". En: G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor (Eds). The nature of sleep. Churchill, London, 188-208, 1961.
- Jouvet, M. "Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique". Arch. Ital. Biol., 100: 125-206, 1962.
- Jouvet, M. "Neurophysiology of the states of sleep". Physiol. Rev., 47: 117-177, 1967.
- 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". En: M. Jouvet and G. Moruzzi (Eds), Neurophysiology and Neurochemistry of sleep and wakefulness. Rev. Physiol., vol.64, Springer. Heidelberg, 166-307, 1972.
- Jouvet, M. "Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound". Sleep, 1982. 6th. Eur. Congr. Sleep Res., Zürich, 2-18, 1982.
- Jouvet, M. y Michel, F. "Corrélations electromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique". C. R. Soc. Biol. (Paris), 153: 422-425, 1959.

- Jouvet, M. and Delorme, J. F. "Locus coeruleus et sommeil paradoxal". C. R. Soc. Biol. (Paris), 159: 895-899, 1965.
- Jouvet, M. y Renault, J. "Insomnie persistante apres lésions des noyaux du raphe chez le chat". C. R. Soc. Biol. (Paris), 160: 1461-1465, 1966.
- Jouvet, M., Jeannerod, M. y Delorme, F. "Organization du systeme responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal". C. R. Soc. Biol., 159: 1599-1604, 1965.
- Jouvet, M., Michel, F. y Courjon, J. "Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique". Comptes Rendus des Seances de la Societé de Biologie (Paris), 153: 1024-1028, 1959.
- Jouvet, M., Sastre, J. P., Buda, C., Janin, M., Kitahama, K. y Sallanon, M. "La pars intermedia de l'hypophyse est-elle responsable du déclenchement du sommeil paradoxal chez le chat pontique avec "hypophyse isolée". C. R. Acad. Sc. (Paris), 299 (20): 883-888, 1984.
- Kafi, S., Monnier, M. y Gallard, J. M. "The delta sleep inducing peptide (DSIP) increases duration of sleep in rats". Neuroscience Letters, 13: 169-172, 1979.
- Kalichman, M. W. "Pharmacological investigation of convulsant gamma-aminobutyric acid (GABA) antagonists in amygdala-kindled rats". Epilepsia, 23: 163-171, 1982.
- Kawai, Y., Inagaki, S., Shiosaka, S., Sonba, E., Hara, Y., Sakanaka, M., Takatsuki, K. y Tohyama, M. "Long descending projections from amygdaloid somatostatin-containing cells to the lower brain stem". Brain Res., 239: 603-607, 1982.
- Kawamura, H. y Dominó, E. F. "Differential actions on M and N cholinergic agonists on the brainstem activating system". Int. J. Neuropharmacol., 8: 105-117, 1969.



- Khazan, N. y Sawyer, C. H. "Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiologic and pharmacologic approaches in the rabbit". Psychopharmacologia (Bert.), 5: 457-462, 1964.
- Kiyono, S. y Jeannerod, M. "Relations entre l'activité géniculée phasique et les mouvements oculaires chez le chat normal et sous réserpine". C. R. Soc. Biol. (Paris), 161: 1607-1611, 1967.
- Klaue, R. "Etude polygraphique des différents états du sommeil". J. Psychol. Neurol., 47: 510-531, 1937.
- Kleitman, N. "Sleep and wakefulness". 2nd. ed. Chicago: Chicago University Press., 522, 1963.
- Koc, B. K. y Weissman, A. "P-chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin". J. Pharmacol. Exp. Ther., 154: 499-516, 1966.
- Koella, W. P., Feldstein, A. y Czigman, J. S. "The effect of para-chlorophenylalanine on the sleep of cats". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 25: 481-490, 1968.
- Kopeloff, L. M. "Experimental epilepsy in the mouse". Pro. Soc. Exptl. Biol. Med., 194: 500-504, 1960.
- Kostopoulos, G. y Gloor, P. "A mechanism for spike-wave discharge in feline penicillin epilepsy and its relationship to spindle generation". En: Serman, M. B., Shouse, M. N. y Passavant, P. (Eds). Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 11-27, 1982.
- Kovacs, D. A. y Zoll, J. G. "Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat". Brain Res., 70: 165-169, 1974.
- Kroon, A. M. y Jansen, R. J. "The effect of low concentration of chloramphenicol on beating rat-heart cells in tissue culture". Biochimica et biophysica Acta, 155: 629-632, 1968.

- Laihinen, A. y Valleala, P. "The relationship between cortical recruiting responses and pontogeniculo occipital waves during paradoxical sleep in the cat". Acta Physiol. Scand., 104: 43-47, 1978.
- Lanfumeu, L. y Adrien, J. "Regulation of sleep after neonatal locus coeruleus lesion: functional evidence of B-adrenergic supersensitivity". Europ. J. Pharmacol., 79: 257-264, 1981.
- Lanfumeu, L. y Adrien, J. "Récepteurs B-adrenergiques et sommeil paradoxal chez le rat". C.R. Acad. Sci. Paris, 292: (III) 645-647, 1982.
- Legendre, R. y Piéron, H. "Recherches sur le besoin de sommeil consécutif à une veille prolongée". 2. Alg. Physiol., 14: 235-262, 1913.
- Libet, B., Gleason, C., Wright, E. y Feinstein, B. "Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat by stimulation in the vicinity of locus coeruleus". Epilepsia 18(4): 451-462, 1977.
- Lloyd, K. G., Munari, C., Worms, P., Bossi, L., Bancaud, J., Talairach, J. y Morselli, P. L. In: "GABA and Benzodiazepine receptors". Ed. E. Costa., G. Di Chiara and G. L. Gessa. Raven Press, New York, 1981.
- Loizzo, A. y Kongo, V. G. "A pharmacological approach to paradoxical sleep". Physiol. Behav., 3: 91-99, 1968.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. "Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep". Science, 81(2111): 597-598, 1935a.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. "Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep". Science 82(2122): 198-200, 1935b.
- Loomis, A., Harvey, E. y Hobart, G. "Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials". J. Exp. Psychol., 21: 127-144, 1937.

- Magnes, J., Moruzzi, G. y Pompeiano, C. "Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract". Arch. Ital. Biol., 99: 33-67, 1961.
- Marantz, R. y Rechtschaffen, A. "Effect of alpha-methyltyrosine on sleep in the rat". Percept. Motor Skills, 25: 805-808, 1967.
- Matsumoto, J. y Jouvet, M. "Effets de reserpine, DOPA et 5-HTP sur les deux états de sommeil". Compt. Rend. Soc. Biol., 158: 2135-2139, 1964.
- Matsuzaki, M., Okada, Y., Shuto, S. "Cholinergic actions related to paradoxical sleep induction in the mesencephalic cat." Experientia (Basel), 23: 1029-1031, 1967.
- Mayanagi, Y. and Walker, A. "Experimental temporal lobe epilepsy". Brain, 97: 423-446, 1974.
- Mayanagi, Y. "The influence of natural sleep on focal spiking in experimental temporal lobe epilepsy in the monkey". Electroenceph. clin. Neurophysiol., 43: 813-824, 1977.
- McCarley, R. W. y Hobson, J. A. "Single neuron activity in cat gigantocellular tegmental field: Selectivity of discharge in desynchronized sleep". Science, 174: 1250-1252, 1971.
- McCarley, R. W. y Ito, K. "Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO wave generation". Brain Res., 280: 343-348, 1983.
- McGinty, D. J. y Serman, M. B. "Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat". Science, 168: 1253-1255, 1968.
- McGinty, D. J. y Harper, R. M. "Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in the cats". Brain Res., 101: 569-575, 1976.
- McIntyre, D. C. "Catecholamine involvement in amygdala kindling of the rat". En: Kindling Two. Ed. J. A. Wada. Raven Press, N. Y., 67-86, 1981.

- McIntyre, C. D. y Goddard, G. V. "Transfer, interference and spontaneous recovery of convulsions kindled from the rat amygdala". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 35: 533-543, 1973.
- McIntyre, D. C., Saari, M. y Pappas, B. A. "Potentiation of amygdala kindling in adult or infant rats by injection of 6-hydroxydopamine". Exp. Neurol., 63: 527-544, 1979.
- McNamara, J. O. "Muscarinic cholinergic receptors participate in the kindling model of epilepsy". Brain Res., 154: 415-420, 1978.
- McNamara, J. O. "Role of neurotransmitters in seizure mechanisms in the kindling model of epilepsy". Fed. Proc., 43(10): 2516-2520, 1984.
- McNamara, J. O., Byrne, M. C., Dasheiff, R. M. y Fitz, J. G. "The kindling model of epilepsy: a review". Progr. Neurobiol., 15: 139-159, 1980.
- Mehler, W. R. "Subcortical afferent connections of the amygdala in the monkey". J. Comp. Neurol., 190: 733-762, 1980.
- Mendelson, W. B., Gillin, J. G., Pisner, G., Wyatt, R. J. "Arginine-vasotocin and sleep in the rat". Brain Res., / 182: 246-249, 1980.
- Menkes, J. H. "Committee on drugs attacked". Pediatrics, 53: 952, 1974.
- Mikiten, T., Niebyl, P. y Hendley, C. "EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat". Fed. Proc., 20: 327, 1961.
- Mohr, E. y Coreoran, M. E. "Depletion of noradrenaline and amygdaloid kindling". Exp. Neurol., 72: 507-511, 1981.
- Mohri, Y. y Sato, Susumu. "Kindling during wakefulness and sleep in rats". Advances in Epileptology: XIII th. Epilepsy International Symposium. Edited by H. Akimoto, H. Kazamatsuri, Raven Press, New York, 475-480, 1982.

- Monnier, M. y Tissot, R. "Action de la réserpine et de ses médiateurs (5-HTP-serotonine et DOPA-noradrenaline) sur le comportement et le cerveau du lapin". Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 16, 255-267, 1958.
- Monnier, M. y Romanowski, W. "Les systèmes cholinoréptifs cérébraux-actions de l'acétylcholine, de la physostigmine, pilocarpine et de Gaba". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 14: 486-500, 1962.
- Monnier, M., Koller, T., Graber, S. "Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation". Exp. Neurol., 8: 264-277, 1963.
- Monti, J. M. "Effect of recurrent stimulation of the brainstem reticular formation on REM sleep in cats". Exp. Neurol., 28: 484-493, 1970.
- Monti, J. M. y Altier, H. "Flunitrazepam (RO5-4200) and sleep cycle in normal subjects". Psychopharmacologia (Berlin), 32: 343-349, 1973.
- Morrell, F. "Experimental focal epilepsy in animals". Arch. Neurol., 1: 141-147, 1959.
- Moruzzi, G. "Active processes in the brain stem during sleep". In: The Harvey lectures series 58. New York: Academic Press, 233-297, 1963.
- Moruzzi, G. y Magoun, H. W. "Brain stem reticular formation and activation of the EEG". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1: 455-473, 1949.
- Montplaisir, J., Laverdiere, M., Walsh, J., Saint-Hilári, J. M. y Bouvier, G. "Epilepsie et sommeil". Un. Méd. Can., 109: 1004-1008, 1980.
- Montplaisir, J., Laverdiere, M. y Saint-Hilaire, J. M. "Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording". En: Serman, M. B., Shouse, M. N. y Passouant, P. (Eds.), Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 301-314, 1982.

- Mouret, J. R., Jeannerod, M. y Jouvett, M. "L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat". J. Physiol. (Paris), 55: 305-306, 1965.
- Mouret, J., Bobillier, P. y Jouvett, M. "Insomnia Following parachlorophenylalanine in the rat". Eur. J. Pharmacol., 5: 17-22, 1968.
- Mucha, R. F. y Pinel, J. P. J. "Postseizure inhibition of kindled seizures". Exp. Neurol., 54: 266-282, 1977.
- Nagasaki, H., Iriki, M., Inove, S. y Uchizono, K. "The presence of sleep-promoting material in the brain of sleep deprived rats". Proc. Jpn. Acad., 50: 241-246, 1974.
- Nagasaki, H., Kitahama, K., Valatx, J. L. y Jouvett, M. "Sleep promoting effect of the brain extract from sleep-deprived rat (BE-SDR) and delta-sleep-inducing-peptide (DSIP) in the mice". Brain Res., 192: 276-280, 1980.
- Naquet, R., Denavit, M., Lanoir, J., Albe-Fessard, D. "Alterations transitoires ou définitives de zones diencéphaliques chez le chat. Lucrus effects sur l'activité électrique corticale et le sommeil". En: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil (Jouvett, M., Ed.), Paris: Centre National de la Recherche Scientifique, 1965.
- Naquet, R., Tanaka, T. y Cepeda, C. "Epileptic manifestations and influence on sleep in the baboon *Papio papio*". En: Epilepsy, Sleep and Sleep deprivation, Degen, R. y Niedermeyer, E. (Eds.) Elsevier, New York, 47-58, 1984.
- Nauta, W. J. "Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study". J. Neurophysiol., 285-315, 1946.
- Niedermeyer, E. "Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep". En: Sterman, M. B., Shouse, M. N. and Passouant, P. (Eds.), Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 191-207, 1982.
- Norgren, R. "Taste pathways to hypothalamus and amygdala". J. Comp. Neurol., 166: 17-30, 1976.

- Olivares, L., Hernandez-Peniche, J. y Rubio-Donnadieu, F. "Epilepsia y convulsiones", Mesa Redonda, Rev. Fac. Med. Mex., XXV(8): 333-346, 1982.
- Ottersen, O. P. y Ben-Ari, Y. "Pontine and mesencephalic afferents to the central nucleus of the amygdala of the rat". Neurosci. Lett., 8: 329-334, 1978.
- Pappenheimer, J. R., Miller, T. B. and Goodrich, C. A. "Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats". Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 58: 513-518, 1967.
- Passouant, P., Cadilhac, J. y Delange, M. "Indication apportées para l'étude du sommeil de nuit sur la physiopathologie des épilepsies". Int. J. Neurol., 5: 207-216, 1965.
- Passouant, P. y Cadilhac, J. "Décharges épileptiques et sommeil". En: Epilepsy. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Eds. F. A. Freyhan, N. Petrilowitsch and P. Picot. Vol. 4, Karger, Basel, 87-104, 1970.
- Passouant, P., Besset, A., Currière, A. y Billiard, M. "Night sleep and generalized epilepsies". En: Sleep. Eds. W.P. Koella y Levin, P. Karger, Basel, 185-196, 1974.
- Passouant, P. "Influence des états de vigilance sur les épilepsies". En: W. P. Koella (Ed.), Sleep, Vol. 3, Karger, Basel, 57-65, 1977.
- Passouant, P. "Historical views on sleep and epilepsy". En: Storman, M. B., Shouse, M. N. y Passouant, P. (Eds.), Sleep and Epilepsy. Academic Press, New York, 1-9, 1982.
- Pavel, S., Psatta, D. y Goldstein, R. "Slow wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain". Brain Res. Bull., 2: 251-254, 1977.
- Pellet, J. "Contribution à l'étude de l'électrogénese spontanée du cortex cérébelleux vermien au cours des états de veille et de sommeil". These Doct. Sci., Marseille, 292, 1973.

- Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., Sallanon, M. y Jouvet, M. "L'insomnie provoquée par la *p*-chlorophenylalanine chez le chat. Sa réversibilité par l'injection intraventriculaire d'indolamines". Cr. hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris, 291: 1063-1066, 1980.
- Pompeiano, O. "Sleep Mechanism". En: The basic mechanisms for the epilepsies. Jasper, Ward y Pope (Eds.), Little Brown Co., Boston, 453-473, 1969.
- Pompeiano, O. "Mechanisms responsible for spinal inhibition during desynchronized sleep: Experimental study". En: Advances in Sleep Research, Vol. 13: Narcolepsy. Eds. C. Guilleminault, W. C. Dement y P. Passouant. Spectrum, Flushing, N. Y., 411-449, 1976.
- Pratt, K. L., Mattson, R., Weikers, N. J. y Williams, R. "EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 24: 11-19, 1968.
- Price, J. L. y Amaral, D. G. "An autoradiographic study of the projections of the monkey amygdala". J. Neurosci., 1: 1242-1259, 1981.
- Proctor, F., Prince, D. y Morrell, F. "Primary and secondary spike foci following depth lesions". Arch. Neurol., 15: 151-162, 1966.
- Puizillout, J. J., Gaudinchazal, G., Daszuta, A., Seyfritz, N. y Ternaux, J. P. "Release of endogenous serotonin from encephale isolé cats. 2. Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness". J. Physiol. (Paris), 75: 531, 1979.
- Racine, R. J. "Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-Discharge threshold". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 32: 269-279, 1972a.
- Racine, R. J. "Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 32: 281-294, 1972b.



- Racine, R. J., Okujava, V. y Chipashvili. "Modification of seizure activity by electrical stimulation: III, Mechanisms". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 32: 295-299, 1972c.
- Racine, R. J., Burnham, W. M., Gartner, J. G. y Levitan, D. "Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation: strain and inter-stimulation interval effects". EEG Clin. Neurophysiol., 35: 553-556, 1973.
- Racine, R., Tuff, L., Zaide, J. "Kindling. Unit discharge patterns and neural plasticity". J. Canad. Sci. Neurol., 395-405, 1975.
- Racine, R. J. y Coscina, D. V. "Effects of midbrain raphe lesions or systematic p-chlorophenylalanine on the development of kindled seizures in rats". Brain Res. Bull., 4: 1-7, 1979.
- Ravagnati, L., Halgren, E., Babb, T. L. y Crandall, P. H. "Activity of human hippocampal formation and amygdala neuron during sleep". Sleep 2: 161-173, 1979.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (Eds.). "A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects". Los Angeles, Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968.
- Reich, H., Rupprecht, U., Stumpf, H. y Stok, G. "Modulation of unit activity in the amygdala of unrestrained cats during the sleep-waking cycle". Neurosci. Lett., 35: 209-214, 1983.
- Reis, D. J., Moorhead, D. T., Meslino, N. "Dopa induced excitement in the cat". Arch. Neurol. (Chic.), 22: 31-39, 1970.
- Rheinberger, M. y Jasper, H. "Electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat. Am. J. Physiol., 119: 186-196, 1937.
- Rinaldi, F. y Himwich, H. E. "Cholinergic mechanisms involved in function of mesodiencephalic activating system". Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 73: 396-402, 1955.

- Riou, F., Cespuglio, R. y Jouvett, M. "Endogenous Peptides and sleep in the rat: I Peptides decreasing paradoxical sleep". Neuropeptides, 2: 243-254, 1982a.
- Riou, F., Cespuglio, R. y Jouvett, M. "Endogenous peptides and sleep in the rat: II Peptides without significant effect on the sleep-waking cycle". Neuropeptides, 2: 255-264, 1982b.
- Roffwar, H. P., Adrian, J., Marks, G. and Farber, J. "Central and peripheral REM sleep activity in the auditory system of the cat". En: M. H. Chase, D. F. Kripke and P. J. Walter (Eds.) Sleep Research, Vol. 8, U.C.L.A., Los Angeles, 35 pp., 1979.
- Rondouin, G., Blady-Moulinier, M. y Passouant, P. "The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of alpha-methyl paratyrosine". Brain Res. 181: 413-424, 1980.
- Ross, J. J., Johnson, L. C. y Walte, R. D. "Spike and wave discharges during stages of sleep". Arch. Neurol. (Chic.), 14: 399-407, 1966.
- Rossi, G. F., Minobe, K. y Candia, O. "An experimental study of the hypnogenic mechanisms of the brain stem". Arch. Ital. Biol., 101: 470-492, 1963.
- Rossi, G. F., Colicchio, G. y Pola, P. "Interictal epileptic activity during sleep a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 58: 97-106, 1984.
- Roussel, B., Buguet, A., Bobillier, P. y Jouvett, M. "Locus coeruleus, sommeil paradoxal et noradrenaline cerebrale". C. R. Soc. Biol., 161: 2537-2541, 1967.
- Sainsbury, R. S., Bland, B. H. y Buchan, D. H. "Electrically induced seizure activity in the hippocampus: time course for post-seizure inhibition of subsequent kindled seizures". Behav. Biol., 22: 479-488, 1978.

- Sakai, K. "Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat". En: *The Reticular Formation Revisited*. Ed. by J. A. Hobson and M. A. B. Brazier, Raven Press, New York, 427-447, 1980.
- Sakai, K., Salvvert, D., Kitahama, K., Kimura, H., Maeda, T. y Jouvret, M. "Projections ascendantes et descendantes des neurones de l'hypothalamus posterieur immunoreactifs à la serotonine apes administration de 5-hydroxytryptophane chez le chat". *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (III), Paris, 296(21): 1013-1018, 1983.
- Sakai, K. "Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep". En *Brain Mechanisms of Sleep*, edited by D. J. McGinty et al. Raven Press, 111-137, 1985.
- Sallanon, M., Buda, C., Janin, M. y Jouvret, M. "L'insomnie provoquée par la p-chlorophénylalanine chez le chat. Sa réversibilité par l'injection intraventriculaire de liquide cephalorachidien prélevé chez des chats privés de sommeil paradoxal". *C. R. Acad. Sci. Paris*, 292-295, 1981.
- Sallanon, M., Janin, M., Buda, C. y Jouvret, M. "Serotonergic mechanisms and sleep rebound". *Brain Res.*, 268: 95-104, 1983.
- Saper, C. B. y Loewy, A. D. "Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat". *Brain Res.*, 197: 291-317, 1980.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouvret, M. "Bilateral lesions of the dorsolateral pontine tegmentum, II. Effects upon the muscle atonia". *Sleep Res.*, 7: 44, 1978.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouvret, M. "Persistence du sommeil paradoxal chez le chat après destruction de l'aire gigantocellulaire du tegmentum pontique par l'acide kainique". *C. R. Acad. Sci. Paris*, 289: 959-965, 1979.
- Sato, M. y Nakashima, T. "Kindling secondary epileptogenesis, sleep and catecholamine". *Can. J. Neurol. Sci.*, 2: 439-446, 1975.

- Sato, M., Tommoda, T., His Kasa, N., and Otsuki, S. "Inhibition of amygdaloid kindling by chronic pretreatment with cocaine or methamphetamine. Epilepsia, 21(5): 497-507, 1980.
- Scollo-Lavizzari, G., Pralle, W. y Radue, E. W. "Comparative study of efficacy of waking and sleep recordings following sleep deprivation as an activation method in the diagnosis of epilepsy". Eur. Neurol., 15: 121-123, 1977.
- Shouse, M. N. y Sterman, M. B. "Sleep and kindling: I. effects of critical after discharge threshold determination". Exp. Neurol., 71: 550-562, 1981a.
- Shouse, M. N. y Sterman, M. B. "Sleep and kindling: II. Effects of generalized seizure induction". Exp. Neurol., 71: 563-580, 1981b.
- Shouse, M. N. y Sterman, M. B. "Acute sleep deprivation reduces amygdala-kindled seizure thresholds in cats". Exp. Neurol., 78: 716-727, 1982.
- Siegel, J. y Murphy, G. "Serotonergic inhibition of amygdala kindled seizures in cats". Brain Res., 174: 337-340, 1979.
- Snider, R. S. y Neimer, W. T. "Stereotaxic atlas of the cat's brain". The University of Chicago, Press, 1961.
- Steriade, M. "Mechanisms underlying cortical activation: neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. En Brain Mechanisms and Perceptual Awareness. Eds: D. Pompelano y C. Ajmone-Marsan. Raven Press, N. Y., 327-377, 1981.
- Steriade, M. "Cellular mechanisms of wakefulness and slow wave sleep. En: Sleep Mechanisms and Function in Humans and animals: an Evolutionary View", Ed. A. Wayes, Van Nostrand Reinhold, Workingham (U.K), 161, 1983.

- Steriade, M., Sakai, K. y Jouvet, M. "Bulbothalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep". Exp. Brain Res., 54: 463-475, 1984.
- Sterman, M. B. y Clemente, C. D. "Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation". Exp. Neurol., 6: 91-102, 1962.
- Sterman, M. B., Knauss, T., Lehman, D. y Clemente, C. D. "Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 19: 509-517, 1965.
- Takeuchi, Y., McLean, J. H. y Hopkins, D. A. "Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat". Brain Res., 239: 583-588, 1982.
- Tanaka, T. y Naquet, R. "Kindling effect and sleep organization in cats". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 39: 449-454, 1975.
- Tanaka, T. y Naquet, R. "Epilepsy and sleep organization in the baboon *Papio papio*". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 41: 580-586, 1976.
- Tanaka, T., Lange, H. y Naquet, R. "Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat". En: Kindling, A, Symposium on Basic Research in Neuroscience. Can. J. Neurol. Sci., 447-455, 1975.
- Thomas, J. y Benoit, O. "Individualisation d'un sommeil à ondes lentes et activité phasique". Brain Res., 5: 221-235, 1967.
- Tobler, I. y Borbely, A. A. "Effect of delta sleep inducing peptide (DSIP) and arginine-vasotocin (AVT) on sleep and motor activity in the rat". Waking and Sleeping, 4: 139-153, 1980.

- Tokizane, T. "Hypothalamic control of cortical activity and some observations during different stages of sleep 'Aspects anatomo-fonctionels de la physiologie du sommeil'". A Symposium. Jouvett, M. (Ed.), 151-184, 1965.
- Tower, D. B. In: "GABA in Nervous System Function". Ed. E. Roberts, T. N. Chase and D. B. Tower. Raven Press, New York, 1976.
- Ukponmwan, O. E. y Dzoljic, M. R. "Stages of vigilance and enkephalin-induced seizures". En: Sleep. Ed. Koella, W. P. Karger, Basel, 250-252, 1983.
- Ukponmwan, O. E. y Dzoljic, M. R. "Enkephalinase inhibition antagonizes the increased susceptibility to seizure induced by REM sleep deprivation". Psychopharmacology, 83: 229-232, 1984.
- Veening, J. G., Swanson, L. W. y Sawchenko, P. E. "The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study". Brain Res., 303: 333-357, 1984.
- Vespignani, H. y Weber, M. "Sommeil et epilepsie". Lyon Medical, 251(12): 549-554, 1984.
- Villablanca, J. "Electroencephalogram in the permanently isolated forebrain of the cat". Science, 138: 44-46, 1962.
- Villablanca, J. "The electrocorticogram in the chronic cerveaux isolé cat". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 19: 576-586, 1965.
- Vindrola, O., Briones, R., Assai, M. y Fernández-Guardiola, A. "Brain content of Leu- and met-enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat". Neurosc. Letters, 26: 125-130, 1981.

- Vivaldi, E., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. "Evocation of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brainstem". En: *The Reticular Formation Revisited*. Eds. J. A. Hobson y M. A. Brazier. Raven Press, N. Y., 513-529, 1980.
- Voshart, K. y Van der Kooy, D. "The organization of the efferent projections of the parabrachial nucleus to the forebrain in the rat: a retrograde fluorescent double-labeling study". Brain Res., 212: 271-286, 1981.
- Vosu, H. y Wise, R. A. "Cholinergic seizure kindling in the rat: comparison of caudate, amygdala, and hippocampus". Behav. Biol., 13: 491-495, 1975.
- Wada, J. A. y Cornelius, L. R. "Functional activation of deep structures in cats with chronic focal cortical irritative lesions". Arch. Neurol. 3: 425-447, 1960.
- Wada, J. A., Balzamo, E., Meldrum, B. S. y Naquet, R. "Behavioral and electrographic effects on L-5-hydroxytryptophan and DL-parachlorophenylalanine on epileptic senegalese baboon (*Papio-papio*)". Electroenceph. Clin. Neurophysiol. (Amst.), 33: 520-526, 1972.
- Wada, J. y 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.
- Wasterlain, C. G., Jonec, V. y Folm, S. J. "Cholinergic kindling: A trans synaptic phenomenon requiring the activation of muscarinic receptor". Neurology (Minneap.), 28: 346, 1978.
- Weill-Maierherbe, H., Axelrod, J. y Tomchick, R. "Blood brain barrier for adrenaline". Science, 129: 1226-1227, 1959.
- Westerberg, V., Lewis, J. y Corcoran, M. "Depletion of noradrenaline fails to affect kindled seizures". Exp. Neurol., 84: 237-240, 1984.

- White, T. J. y Jacobs, B. L. "Single unit activity in the lateral amygdala of the cat during sleep and waking". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 38: 331-333, 1975.
- Wilkinson, D. M. y Halpern, L. M. "Turnover kinetics of dopamine and norepinephrine in the forebrain after kindling in rats". Neuropharmacology, 18: 219-222, 1979.
- Yamamoto, K. I., y Domino, E. F. "Nicotine induced EEG and behavioral arousal". Int. J. Neuropharmacol., 4: 359-373, 1965.
- Yamamoto, K. I. y Domino, E. F. "Cholinergic agonist-antagonist interactions on neocortical and limbic EEG activation". Int. J. Neuropharmacol., 6: 357-375, 1967.
- Zarcone, V., Gulevich, G. y Dement, W. "Sleep and electroconvulsive therapy". Arch. Gen. Psychiat., 16: 567-573, 1967.
- Zapata-Ferrer, A., Fernández-Guardiola, A. y Solís, H. "Electronic circuit breaker for recording and stimulation from same electrode". Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 45: 299-301, 1978.
- Zernicki, B. "Pretrigeminal cat". Brain Res., 9: 1-14, 1968.