



2010 ON 01/21/1988
AGOSTIN
11/20/1982

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**INFLUENCIA INHIBITORIA DEL SUEÑO
PARADOJICO SOBRE LA EPILEPTOGENESIS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
PEDRO PALACIOS SALAS

Director de Tesis : Dr. José María Calvo y Otalora
Director de la Facultad : Dr. Juan José Sánchez Sosa

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I N D I C E

1	Resumen	1
2	Introducción	2
3	Antecedentes	4
	Ciclo sueño vigilia	4
	Fases del sueño	
	A) En el hombre	5
	B) En el gato	7
	Mecanismos del sueño	8
	Mecanismos del SOL	9
	Mecanismos neurofisiológicos del SP	12
	Mecanismos de la desincronización EEG del SP	13
	Mecanismos de la atonía muscular del SP	13
	Mecanismos de la actividad PGO del SP	13
	Mecanismos neuroquímicos del SP	15
	Sueño y epilepsia	20
	Ocurrencia de las crisis epilépticas durante el sueño	
	A) En humanos	20
	B) En animales	23
	Efectos de las crisis epilépticas sobre el sueño	
	A) En humanos	24
	B) En animales	25
	Privación de sueño y fenómenos epilépticos	
	A) En humanos	26
	B) En animales	26
	Kindling	30
	Características de estimulación	32
	Aspectos filogenéticos	34
	Cambios conductuales	34
	Cambios fisiológicos	36
4	Planteamiento del problema	46
5	Hipótesis	47
6	Objetivos	47
7	Material y método	49
	Sujetos experimentales	49
	Procedimiento quirúrgico	49
	Registros poligráficos	51
	Estimulación amigdalina	51

8	Resultados	54
	Registros poligráficos	54
	Estimulación amigdalina	55
	Desarrollo del kindling amigdalino	55
	Evolución de los estadios conductuales del kindling	64
	Histología	67
9	Discusión	68
10	Bibliografía	76

INDICE DE ABBREVIATURAS

- AMPT, alfa metil paratirosina
- cps, ciclos por segundo
- DE, desviación estandar
- EE, error estandar
- EEG, electroencefalograma
- EMG, electromiograma
- EOG, electrooculograma
- FRB, formación reticular bulbar
- FRM, formación reticular mesencefálica
- FIG, campo tegmental gigantocelular
- KSP, grupo de animales estimulados durante la fase de sueño paradójico
- KV, grupo de animales estimulados durante el estado de vigilia
- PCPA, para clorofenilalanina
- PGO, actividad ponto genículo occipital
- SOL, sueño de ondas lentas
- SP, sueño paradójico
- 5-HT, 5 hidroxitriptamina
- 5-HTP, 5 hidroxitriptofano
- 6-OHDA, 6 hidroxidopamina

RESUMEN

En estudios clínicos y experimentales se ha mostrado que el sueño paradjico (SP) ejerce una influencia inhibitoria sobre las epilepsias generalizadas, ya que durante esta fase de sueño no se instalan este tipo de crisis. Sin embargo, no se ha investigado la posible influencia inhibitoria del SP sobre el desarrollo de crisis focales, su propagación y su generalización.

El "kindling" amigdalino como modelo experimental de epilepsia permite estudiar el desarrollo y establecimiento de crisis convulsivas generalizadas, mediante la estimulación breve, repetida y de baja intensidad de la amígdala del lóbulo temporal. Esta estimulación provoca ponedescargas que se incrementan progresivamente en duración, amplitud y frecuencia, se propagan hacia otras áreas cerebrales y culminan en crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas. Los cambios conductuales progresivos que acompañan a las ponedescargas se han dividido en seis estadios. Este modelo a su vez provee el método más conveniente para analizar los cambios fisiológicos provocados por la epileptogénesis. El objetivo del presente trabajo fue determinar si el SP también ejerce una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis, utilizando el modelo del kindling amigdalino para tal determinación.

Se utilizaron dos grupos de gatos en preparación crónica con electrodos para el registro del sueño, el registro y la estimulación eléctrica de la amígdala del lóbulo temporal. Cada grupo estuvo formado por seis animales. A un grupo se le aplicó el estímulo eléctrico (pulsos de 1 milisegundo, a 60 Hz., durante 1 seg., con intensidades entre 100 y 400 μ A, cada 24 horas) durante la vigilia (KV) y al otro grupo durante el SP (KSP). A partir de los trazos poligráficos se cuantificó la duración y la frecuencia de las ponedescargas diariamente. También se cuantificó el número de días de estimulación amigdalina que se requirió para el establecimiento del kindling, es decir, la presentación de la primera crisis convulsiva generalizada. Asimismo, se cuantificaron las estimulaciones necesarias para que las ponedescargas se propagaran hacia la amígdala contralateral y hacia la corteza motora. También, se cuantificó la duración de cada estadio conductual y además, la duración y la frecuencia de las ponedescargas fueron promediadas en cada uno de los estadios. Al finalizar los experimentos los animales fueron sacrificados y perfundidos para verificar el sitio de los electrodos.

Los resultados mostraron que el proceso del kindling amigdalino se retrasó significativamente en los animales del grupo KSP. Las ponedescargas provocadas durante el SP evolucionaron de manera más lenta, se requirieron más estímulos para el establecimiento del kindling, la propagación de las ponedescargas hacia la amígdala contralateral y corteza motora fue más lenta en estos animales, los estadios conductuales I y II del kindling fueron más duraderos y la duración y frecuencia de las ponedescargas fueron menores en estos dos primeros estadios conductuales del kindling.

Estos resultados apoyan la influencia inhibitoria de los mecanismos del SP sobre la epileptogénesis. Se concluye que los mecanismos responsables del SP también ejercen una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis, principalmente en sus etapas iniciales y se propone que una probable función del SP sería la de impedir cambios plásticos cerebrales y evitar la actividad convulsiva.

INTRODUCCION

El sueño es un proceso integrativo del sistema nervioso central que se presenta de manera cíclica. La ciclicidad con que se presentan el sueño y la vigilia puede ser ultradiana o circadiana dependiendo de la escala filogenética o la edad del individuo. El sueño se ha clasificado en dos estados principales: en sueño de ondas lentas (SOL) y en sueño paradójico (SP). Estos dos estados se acompañan de cambios en la actividad eléctrica del cerebro, la actividad muscular y los movimientos oculares.

La ocurrencia de crisis epilépticas durante el dormir ha sido descrita desde los tiempos de Hipócrates. Posteriormente, con estudios clínicos y experimentales se ha encontrado una relación entre las diferentes fases del sueño y la ocurrencia de las crisis. De esta manera, se conoce que durante la fase de SP no se instalan crisis convulsivas generalizadas, mientras que las crisis focales persisten. En cambio, el SOL facilita la instalación tanto de crisis focales como generalizadas. Esto sugiere que el SP tiene un papel inhibitorio en las crisis convulsivas.

Fernández-Guardiola et al. (1968, 1971) propusieron que los mecanismos neurofisiológicos responsables del SP pudieran ser semejantes a los responsables de la detención de las crisis convulsivas, ya que al final de éstas y durante el silencio electrocortical postconvulsivo aparecen signos periféricos y centrales (movimientos oculares rápidos, depresión electromiográfica, actividad rápida del núcleo rojo, etc.), similares a los descritos para el

SP. Por otra parte, se ha demostrado que el umbral para producir descargas epilépticas generalizadas se encuentra elevado durante el SP. Otro dato en favor de la influencia inhibitoria del SP sobre la epilepsia es el hecho de que su privación aumenta la excitabilidad del sistema nervioso central y disminuye el umbral convulsivo. Sin embargo, no se ha investigado la posible influencia inhibitoria del SP sobre el desarrollo de crisis focales, su propagación y su generalización.

El modelo experimental de epilepsia denominado "kindling" o encendido (Goddard et al., 1969) consiste en la estimulación eléctrica diaria de estructuras límbicas. El kindling amigdalino permite el análisis de cambios electroencefalográficos y conductuales progresivos que culminan en crisis convulsivas generalizadas. Este modelo tiene las siguientes ventajas o características: 1) un control preciso de las variables experimentales para la producción de las crisis. 2) un desarrollo progresivo de la epilepsia focal, que culmina en crisis generalizadas. 3) reproducible de un animal a otro con poca variabilidad. 4) la ocurrencia espontánea de actividad epiléptica, como descargas interictales y crisis generalizadas y 5) todos los cambios mencionados son de carácter permanente.

El presente trabajo experimental realizado en gatos en preparación crónica se llevó a cabo para analizar la probable influencia inhibitoria de la fase de SP sobre la epileptogénesis, utilizando el método del kindling amigdalino.

ANTECEDENTES

CICLO SUEÑO VIGILIA

Podemos definir el ciclo sueño vigilia como la alternancia entre el estado de la vigilia y el sueño. Este ciclo tiene un caracter circadiano en los mamíferos superiores y en el hombre adulto.

A partir de la implementación del electroencefalograma (EEG) realizada por Berger en 1929 fue posible registrar la actividad eléctrica del cerebro. Los cambios de dicha actividad que se presentan durante la vigilia y el sueño fueron ya señalados por este autor, pero quienes clasificaron por primera vez, en forma sistemática, la actividad EEG del cerebro humano durante el sueño fueron Loomis y colaboradores en 1935. Estos autores describieron que el sueño no es solamente un estado uniforme diferente a la vigilia, sino que es un proceso en el que los patrones de actividad eléctrica van cambiando conforme evoluciona el sueño.

Posteriormente, Aserinsky y Kleitman en 1953 observaron la presencia de movimientos oculares rápidos concomitantes con una actividad EEG rápida y de bajo voltaje. Además, observaron en el adulto, que estos fenómenos están relacionados con las asociaciones. Por otra parte, Jouvett et al. (1959) describieron la presencia de atonía muscular simultánea con los periodos de movimientos oculares rápidos y con la actividad EEG rápida y de bajo voltaje en el gato. A esta fase de sueño se le han dado varios nombres, los más comúnmente utilizados son: fase REM (del inglés Rapid Eye Movement), sueño de movimientos oculares rápidos o sueño MOR, sueño rombencefálico, sueño rápido,

estado "D" (del inglés dream state) y SP. En la presente tesis se utilizará la última denominación.

El EEG, el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) presentan variaciones durante el sueño. A partir de estas variables poligráficas se han clasificado las diferentes fases del sueño y se ha mostrado la existencia de una alternancia periódica entre el SOL y el SP, que tiene un carácter ultradiano en todas las especies hasta hoy estudiadas.

Fases del sueño

A) En el hombre

En el hombre se han caracterizado cuatro fases diferentes durante el SOL: la fase I, II, III y IV (Rechtschaffen y Kales, 1968) en función del porcentaje de actividad EEG lenta en una época, entendiéndose por "época", a una hoja de papel poligráfico de 300 mm de longitud, que corre a una velocidad de 10 o 15 mm/seg. y que equivale a 30 o 20 segundos respectivamente. En 1968, un comité encabezado por Rechtschaffen y Kales llegó a un acuerdo para la clasificación de las diferentes fases del sueño en función de los cambios EEG, EOG y EMG durante éste. A continuación se describen las fases según la clasificación de dicho comité.

Vigilia

La actividad EEG de un sujeto relajado, con los ojos cerrados y que se encuentra en un estado de vigilia muestra la presencia de ritmo alfa (8-13 ciclos por segundo, cps) en las regiones parietooccipitales. El tono muscular se encuentra elevado y presenta variaciones en su voltaje. Los movimientos ocula-

res son irregulares.

SOL-I

La fase I comienza con el inicio del sueño, el ritmo alfa desaparece y aparecen brotes de actividad de bajo voltaje de 5-7 cps, llamada actividad theta, que alternan con actividad rápida (de 13 cps en adelante). El tono muscular disminuye y pueden o no aparecer movimientos oculares lentos.

SOL-II

La fase II se caracteriza por la presencia de brotes de actividad EEG fu-siforme (14-16 cps), denominados husos de sueño, que alternan con frecuencias rápidas y aparecen potenciales agudos de alto voltaje denominados puntas del vértex. La actividad EEG también muestra actividad delta (0.5-3 cps) de alto voltaje, que ocupa menos del 20 % de una época, mezclada con frecuencias rápidas de bajo voltaje y complejos K.

SOL-III

Cuando el porcentaje de actividad delta aumenta a valores entre 20 y 50 % y la relajación muscular es mayor, corresponde a la imagen poligráfica de la fase III.

SOL-IV

La fase IV se caracteriza por la presencia de actividad delta en más del 50 % por época, actividad muscular muy disminuida y movimientos oculares lentos. Actualmente existe la tendencia a considerar a las fases III y IV como una sola, denominada como fase delta.

SP

Las características poligráficas del SP son: una actividad EEG rápida y

de bajo voltaje, movimientos oculares rápidos y atonía muscular que puede ser interrumpida por breves mioclónias. Las fases de SP se acompañan de dos tipos de fenómenos: a) los fenómenos tónicos que se presentan en forma continua durante toda la fase, y b) los fenómenos fásicos que se presentan en forma episódica durante el SP. Ejemplos de los primeros son la atonía muscular y la actividad cortical rápida de bajo voltaje y de los segundos son los movimientos oculares rápidos y las mioclónias.

B) En el gato

La clasificación de las diferentes fases del sueño del gato es diferente a la del hombre. En el gato, el SOL se ha dividido en dos fases: I y II. A continuación se describen las características de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP de este animal.

Vigilia

La vigilia se caracteriza por la presencia de actividad EEG rápida y de bajo voltaje. El tono muscular se encuentra elevado y los movimientos oculares son irregulares.

SOL-I

La fase I se caracteriza por la aparición de husos de sueño con una frecuencia que varía entre los 7 a 9 cps, entremezclados con actividad lenta que varía entre 2 a 4 cps de alto voltaje y con actividades EEG rápidas (13 a 26 cps). Además, hay una disminución del tono muscular en relación a la vigilia y los movimientos oculares desaparecen.

SOL-II

La fase II se caracteriza por la actividad delta constante, de alto voltaje, que alterna con husos de sueño y por una mayor disminución del tono muscular.

SP

El SP se caracteriza por una actividad EEG rápida de bajo voltaje, movimientos oculares rápidos y atonía de los músculos antigravitatorios, interrumpida por breves contracciones musculares.

Gracias a la posibilidad de registrar estructuras subcorticales, en el gato, se ha podido observar la presencia de otro fenómeno tónico y otro fásico, además de los que se describieron para el hombre. En el hipocampo se puede registrar actividad theta que aparece de manera "tónica". En la región pontina, el núcleo geniculado lateral y en la corteza occipital se pueden registrar potenciales que aparecen de manera "fásica", denominados potenciales ponto geniculado occipital (PGO).

Mecanismos del sueño

El estudio de los mecanismos neurofisiológicos del sueño se inicia con las preparaciones del "cerebro aislado" y el "encéfalo aislado" descritas por Bremer en 1935 en el gato. En la primera preparación se separa el tallo cerebral del resto del cerebro y los animales presentan un estado de coma que se acompaña de actividad EEG lenta y de alto voltaje. La segunda preparación se hace separando la médula espinal del encéfalo y los animales presentan el ciclo sueño vigilia. Años más tarde, Moruzzi y Magoun en 1949 introdujeron el

concepto de Sistema Reticular Activador Ascendente debido a los resultados obtenidos con la lesión y la estimulación eléctrica del tallo cerebral. Todas estas investigaciones delimitaron una de las regiones que juega un papel importante en la generación e instalación del sueño.

Mecanismos del SOL

Los núcleos del sistema del rafe participan en la instalación y mantenimiento del SOL en el gato (Jouvet, 1972). Estos núcleos se localizan en la línea media del tallo cerebral, extendiéndose desde la parte caudal de la médula oblongada hasta la parte caudal del mesencéfalo. Las evidencias más convincentes de la participación de estos núcleos en la instalación del SOL pueden ser resumidas como sigue: la destrucción de los cuerpos celulares del sistema del rafe que contienen serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) induce insomnio. La intensidad del insomnio se relaciona con el decremento de 5-HT cerebral. La inhibición de la síntesis de 5-HT a nivel de la enzima triptofano hidroxilasa, mediante la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), induce insomnio que es revertido inyectando pequeñas dosis de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), el precursor inmediato de la 5-HT.

Jouvet, en un principio, propuso que la activación de los núcleos del rafe tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema reticular activador ascendente, permitiéndole al tálamo medial inducir los husos y las ondas lentas corticales. Sin embargo, Cespuglio et al. en 1979 encontraron que la desactivación del núcleo rafe dorsalis, mediante la técnica de congelamiento reversible, provoca la instalación del SOL y SP, proponiendo que este núcleo juega un papel

en la desincronización cortical de la vigilia. Asimismo, estos autores encontraron que la desactivación del rafe centralis, del rafe magnus, del rafe obscurus o del rafe pontis provoca la abolición del SOL y del SP, sugiriendo que estos núcleos están directamente involucrados en la instalación de estas fases del sueño. Fernández-Guardiola et al. (1981) han mostrado que la estimulación eléctrica repetida (kindling) del núcleo rafe dorsalis durante la vigilia disminuye progresivamente la latencia de aparición del SOL y del SP en el gato. Por otra parte, Cespuglio et al. (1981) al registrar la actividad de las neuronas del núcleo rafe dorsalis encontraron que su máxima frecuencia de descarga se alcanza durante el estado de vigilia y que su actividad serotoninérgica, medida a través de la voltametría, también es más elevada durante este estado (Cespuglio et al., 1983). Ambas actividades decrecen durante el SOL y desaparecen durante el SP. Estos hechos han llevado a la formulación de una nueva hipótesis: la 5-HT liberada como un neurotransmisor durante la vigilia puede actuar como una neurohormona para inducir la síntesis o la liberación, a nivel hipotálamo hipofisario, de factores hipnogénicos que pueden ser almacenados en el líquido cefalorraquídeo y que al alcanzar un cierto nivel, actuarían activando las regiones pontinas donde se integra el sueño (Jouvet, 1982).

Diferentes regiones del hipotálamo y el tálamo están involucradas en los mecanismos del SOL. Nauta en 1946 lesionó el área preóptica y supraquiasmática en ratas y observó que éstas permanecían despiertas durante el tiempo que sobrevivían (un promedio de tres días). Serman y Clemente en 1962 provocaron la instalación de sueño conductual, con sincronización EEG, al estimular bilateralmente la región preóptica y la banda diagonal de Broca. Con respecto al tá-

lamo, Hess (1944) mostró que la estimulación de baja frecuencia en los núcleos de la línea media del tálamo provoca un decremento progresivo en la motricidad del gato, con claros signos conductuales de somnolencia, seguidos por sueño fisiológico. Investigaciones más recientes muestran que la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, la comisura anterior, el núcleo anteroventral del tálamo, la capsula interna, la parte basolateral de la región preóptica, la banda diagonal de Broca y la parte caudal del tubérculo olfatorio provoca sincronización EEG cortical y conductas de SOL y su lesión produce insomnio durante meses (Benedek, 1967; Serman et al., 1967). Por otro lado, Szymusiak y McGinty (1967) con el registro de la actividad unitaria de la región lateral y media del área preóptica, de la sustancia inominata y del globus pallidus ventral han mostrado que las neuronas de estas regiones aumentan su frecuencia de descarga durante la transición de la vigilia al sueño y durante el SOL. Estos autores proponen al globus pallidus ventral como modulador de la excitabilidad tálamo-cortical a través de una influencia inhibitoria sobre la formación reticular mesencefálica. Existen conexiones reciprocas entre ambas estructuras y la estimulación del globus pallidus ventral provoca la supresión de las descargas neuronales de la formación reticular mesencefálica. Sallanon et al. (1967) estudiaron el efecto de las lesiones del hipotálamo anterior mediante microinyecciones de ácido iboténico y encontraron que la lesión de la región paramedial del área preóptica del hipotálamo provoca la supresión del SOL y SP durante varias semanas y la proponen como una de las estructuras hipotalámicas que participa en los mecanismos de instalación y mantenimiento del SOL y SP. Esta región conecta con la región ventromedial del hipotálamo posterior,

que ha sido involucrada en los mecanismos de mantenimiento de la vigilia. El resultado de la interacción de ambas regiones sería el control del ciclo sueño vigilia.

Por otra parte, se ha propuesto al núcleo reticular talámico como el marcapaso de los husos del sueño, ya que muestra una actividad rítmica de husos, cuando es desaferentado y porque su lesión provoca la desaparición de los husos corticales (Steriade, 1987).

Mecanismos neurofisiológicos del SP

El SP es el resultado de fenómenos preparativos (serotonérgicos), de instalación y mantenimiento (catecolaminérgicos y colinérgicos). Las neuronas de la región caudal del rafe (núcleos rafe pontis y magnus) constituyen los mecanismos preparativos del SP, ya que su destrucción (Jouvet, 1972) o su desactivación mediante el congelamiento (Cespuglio et al., 1979) provoca la desaparición casi total de esta fase de sueño. Las neuronas de dichos núcleos proyectan axones hacia la parte dorsolateral del tegmento pontino, donde se encuentran las estructuras que participan en los mecanismos de instalación y mantenimiento de esta fase del sueño.

Poligráficamente, el SP se caracteriza por una actividad EEG rápida de bajo voltaje, atonía muscular, movimientos oculares rápidos y la actividad PGO. A continuación se describen los mecanismos que subyacen a dichos componentes electrográficos.

Mecanismos de la desincronización EEG del SP

Se ha destacado la participación de los núcleos reticularis pontis oralis, reticularis pontis caudalis y del núcleo reticularis magnocelularis en la desincronización EEG. Las lesiones electrolyticas bilaterales de los núcleos reticularis pontis oralis y reticularis pontis caudalis, incluyendo las vías ascendentes del núcleo reticularis magnocelularis y las vías descendentes del peri locus coeruleus alfa al núcleo reticularis magnocelularis, provocan la supresión de la desincronización del EEG durante el SP. Por otra parte, las neuronas ascendentes del núcleo reticularis magnocelularis presentan descargas tónicas únicamente durante esta fase de sueño (Sakai, 1965).

Mecanismos de la atonía muscular del SP

Las lesiones electrolyticas o químicas bilaterales de la parte medial del locus coeruleus alfa y del peri locus coeruleus alfa, provocan la supresión de la atonía muscular durante el SP. Por otra parte, las neuronas que presentan descargas tónicas selectivamente durante el SP, se han encontrado en el peri locus coeruleus alfa, la parte medial del locus coeruleus alfa y en el núcleo reticularis magnocelularis, por lo que se ha propuesto que estas estructuras son las responsables de la aparición de la atonía muscular durante el SP. Por último, mencionaremos que la naturaleza neuroquímica de las neuronas responsables de la atonía es colinérgica (Sakai, 1985).

Mecanismos de la actividad PGO del SP

La actividad PGO, constituida por potenciales monofásicos de alto voltaje,

fue registrada primero por Jouvst y Michel (1959) en la formación reticular pontina, posteriormente se registró en el cuerpo geniculado lateral (Hikiten et al., 1961) y en la corteza occipital (Mouret et al., 1963).

Los potenciales PGO se generan en la región pontina del tallo cerebral y se propagan hacia los sistemas visual (Bizzi y Brooks, 1963; Laurent et al., 1974a), oculomotor (Cespuglio et al., 1975) y auditivo (Roffwarg et al., 1979), así como a regiones del sistema límbico (Calvo, 1983; Calvo y Fernández-Guardiola, 1984).

Se han propuesto varias funciones de la actividad PGO, entre ellas, la de provocar las imágenes visuales y los fenómenos auditivos que acompañan a las ensaladas, debido a su propagación hacia los sistemas visual y auditivo. Una de las funciones que ha sido demostrada, es la inhibición de la información sensorial aferente, a nivel de los primeros núcleos de relevo (Laurent et al., 1974b).

Se ha propuesto que las estructuras implicadas en los mecanismos generadores de la actividad PGO son: el área "X" (área de la formación reticular mesencefálica que se encuentra dentro y alrededor del brachium conjunctivum), la parte rostral del núcleo parabrachialis lateralis, el núcleo laterodorsalis tegmenti y la parte rostral del núcleo locus coeruleus alfa. Estas neuronas descargan en salvas (3 a 5 espigas) que preceden por 5 a 25 milisegundos a los potenciales PGO registrados en el núcleo geniculado lateral. Por otra parte, se ha demostrado que las neuronas que están directamente involucradas en la génesis de los potenciales PGO son colinérgicas, pero reciben aferencias serotoninérgicas, principalmente del núcleo rafe dorsalis y aferencias noradrenérgicas.

gicas del locus coeruleus, locus coeruleus alfa, locus subcoeruleus y del núcleo parabrachialis lateralis. Estas neuronas monoaminérgicas ejercen una influencia inhibitoria tónica sobre las neuronas generadoras de la actividad PGO (Sakai, 1985).

Mecanismos neuroquímicos del SP

En lo que concierne a los mecanismos bioquímicos del SP, existen datos farmacológicos que muestran la participación de las catecolaminas. La administración de reserpina (0.5-1 mg/Kg.), sustancia que disminuye los niveles cerebrales de monoaminas, provoca un estado de insomnio con supresión del SP durante 24 horas. La administración de DOPA (30-50 mg/Kg.) a gatos pretratados con reserpina, provoca la reinstalación del SP en un periodo de una a tres horas (Matsumoto y Jouvet, 1964). La administración de alfa metil DOPA, sustancia que da origen a la alfa metil noradrenalina (falso neurotransmisor que desplaza a la noradrenalina) suprime el SP en el gato durante 16-20 horas (Dusan-Peyrethon et al., 1968). Asimismo, el disulfiram, inhibidor de la dopamina beta hidroxilasa, provoca un decremento del SP en el gato (Dusan-Peyrethon y Froment, 1968). La alfa metil paratirosina (AMPT), un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, suprime el SP en monos (Weitzman et al., 1969) y conejos (Fujimori y Himwich, 1971). Sin embargo, en el gato esta droga aumenta el SP (King y Jewett, 1971). Una posible explicación de estos resultados, que son contrarios a lo esperado y a todos aquellos que sugieren que en el SP las catecolaminas juegan un papel importante, puede ser que la AMPT no disminuye todas las catecolaminas almacenadas (Jouvet, 1972). La 6-hidroxi dopamina (6-OHDA), neurotoxina cateco-

laminérgica, suprime el SP en la rata (Matsuyama et al., 1973).

La administración intraperitoneal de propranolol, bloqueador de los receptores beta 1 y beta 2 noradrenérgicos, reduce el porcentaje del SP en la rata (Mendelson et al., 1980; Lanfumey et al., 1985). Esta inhibición del SP puede ser revertida por la administración de isoproterenol, agonista de los receptores beta 1 y beta 2 noradrenérgicos (Lanfumey et al., 1985). Monti et al. (1987) encontraron que la administración de dosis bajas de apomorfina o bromocriptina, agonistas de los receptores dopaminérgicos D1 y D2, provoca el incremento del SP o del SOL y que la administración de antagonistas de estos receptores (sulpiride o haloperidol) provocan el efecto contrario.

También existen evidencias de la participación de la acetilcolina en los mecanismos del SP. La administración sistémica de atropina, un antagonista colinérgico muscarínico, suprime selectivamente al SP en el gato (Jouvet, 1962). El mismo efecto se puede provocar inyectando intraventricularmente hemicolina 3 (Hazra, 1970). Por otro lado, Hernández-Peón et al. (1963) encontraron que la aplicación tópica de acetilcolina, eserina o carbacol en varias regiones cerebrales, provoca la instalación del SOL y SP. Asimismo, la inyección directa de carbacol en la vecindad del núcleo locus coeruleus o en el cuarto ventrículo puede aumentar la duración del SP o solamente inducir atonía (ver Jouvet, 1972). Van Dongen (1980) encontró que la aplicación de carbacol en la región del subcoeruleus, núcleo gigantocelularis, núcleo pontis oralis y caudalis provoca atonía en los músculos de la nuca.

Hobson et al. (1975) han postulado que el SP es generado por la activación

del sistema colinérgico reticular, en el que las células del campo tegumental gigantocelular (FTG) de la formación reticular pontina juegan un papel principal, pues la aplicación tópica de carbacol en el FTG, precipita la instalación del SP. También postulan que este sistema generador del SP está bajo influencias inhibitorias de neuronas monoaminérgicas del tallo cerebral, durante el SOL y la vigilia.

Baghdoyan et al. (1984a) compararon los efectos de microinyecciones de carbacol en la formación reticular bulbar, pontina y mesencefálica de gatos y encontraron que la estimulación colinérgica aumenta el SP sólo cuando el carbacol se inyecta en el puente; la estimulación colinérgica de la formación reticular bulbar o mesencefálica con carbacol suprime el SP. La región anteromedial de la formación reticular pontina parece ser el sitio óptimo para provocar los signos electrográficos y conductuales del SP. Asimismo, Gaadt y Pogram (1986) encontraron que los efectos de la administración de carbacol en el tallo cerebral de ratas son dependientes de la dosis y el sitio de aplicación. Cuando las microinyecciones se hicieron en la parte caudal de la región pontina (cerca de la unión de los núcleos reticularis oralis y caudalis) y en la unión del puente y mesencéfalo (cerca del brachium conjunctivum) provocaron el aumento significativo del SP y la disminución de la latencia al primer episodio de esta fase de sueño. La administración de atropina bloquea el efecto del carbacol.

Por otra parte, Baghdoyan et al. (1984b) encontraron que las microinyecciones de neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, en la formación reticular pontina de gatos produce un incremento en el porcentaje, la frecuencia y la duración de los periodos de SP, también, disminuye la latencia a esta

fase de sueño. Estos efectos fueron dependientes de la dosis empleada y pueden ser bloqueados por la atropina. En humanos, la infusión intravenosa de fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa, disminuye la latencia al SP (Sitaran et al., 1976). Estos datos apoyan la hipótesis de que la acetilcolina liberada endógenamente es capaz de inducir el SP.

En gatos tratados con PCPA, Jacobs et al. (1972) demostraron que la atropina bloquea la ocurrencia de la actividad PGO producida por la PCPA. Henriksen et al. (1972) encontraron que los potenciales PGO también pueden ser bloqueados por atropina en gatos que no están bajo el efecto de otra droga. Estos datos también apoyan la idea de que la actividad PGO durante el SP, depende en parte, de mecanismos colinérgicos centrales.

Para investigar los mecanismos indolaminérgicos del sueño, Sallanon et al. (1983) administraron PCPA durante o inmediatamente después de la privación instrumental del sueño. Cuando la PCPA fue administrada inmediatamente después de 48 horas de privación de sueño, no hubo supresión de la recuperación o "rebote" de SOL ni de SP. Si la PCPA es inyectada durante la privación instrumental se observa solamente el rebote de SP y una supresión de SOL. Estos resultados sugieren que algún factor inductor del sueño es almacenado en el sistema nervioso central durante la privación de sueño e indican la probable existencia de un "factor SP" y de un "factor SOL". Al aplicar la PCPA al comienzo de la privación instrumental selectiva del SP, el SOL puede ocurrir durante el primer día de privación, en cambio, el SP no. Al segundo día tanto el SOL como el SP son suprimidos farmacológicamente debido a la administración de PCPA. El

rebote de SP que se observa en estas condiciones sugiere que un "factor SP" es acumulado y almacenado en alguna forma no lábil durante el primer día de privación. Por el contrario, el "factor SOL" puede ser sintetizado y utilizado en el primer día de privación. En el segundo día, la ausencia de 5-HT no permite la síntesis de más "factor SOL" (Jouvet, 1982).

La reinstalación del sueño después de la inyección intraventricular o intracisternal de 5-HTP en los animales pretratados con PCPA, así como la abolición del insomnio provocado por la PCPA, al administrar líquido cefalorraquídeo de un animal privado de sueño, sugieren un rol de los sistemas periventriculares en los mecanismos del sueño (Jouvet, 1982; Petitjean et al., 1985). Por otra parte, existen datos que sugieren que este "factor SP" es de naturaleza proteínica. La administración de inhibidores de la síntesis de proteínas provoca cambios en el SP. El cloranfenicol suprime el SP durante 11 a 28 horas dependiendo de la dosis e impide su recuperación cuando ha sido privado (Petitjean et al., 1979, 1985). La eritromicina provoca una disminución del 36 % de SP (Petitjean et al., 1979). Otro dato en favor de la participación de factores proteínicos en los mecanismos del SP, es que durante esta fase de sueño, aumentan los niveles de proteínas en la formación reticular pontina (Drucker-Colín, 1979) y que ésta elevación se debe al aumento de la síntesis proteínica cerebral.

SUEÑO Y EPILEPSIA

Ocurrencia de las crisis epilépticas durante el sueño

A) En humanos

El sueño y la epilepsia han sido relacionados desde la edad antigua. Passouant (1982, 1984) refiere que Hipócrates describe la ocurrencia de "miedos, deliros, exaltaciones y crisis epilépticas" durante la noche. Echeverría en 1879 encontró que las epilepsias nocturnas se presentan con más frecuencia en las mujeres que en los hombres. Feré en 1890 al estudiar durante un periodo de tres meses a epilépticos hospitalizados encontró que de 1985 crisis, la mayoría (1285) ocurrieron entre las 8 pm. y las 8 am. Además, Feré describió ciertas anomalías del sueño de los pacientes: dificultad para dormir (relacionada con ansiedad), sueño ligero (insuficiente) o lo contrario, hipersomnia (10-12 horas de sueño) y finalmente la facilitación de las crisis en epilépticos de escaso dormir. Gowers en 1901 hizo énfasis en dos periodos para la ocurrencia de las crisis nocturnas: al inicio y al final del sueño, diferenciando las epilepsias diurnas de las nocturnas y éstas a su vez de las que pueden ocurrir indistintamente en el día o en la noche.

Janz (1962) llevó a cabo un estudio muy completo sobre la influencia del ciclo sueño vigilia en las epilepsias generalizadas y las clasificó en: a) las epilepsias de la vigilia que ocurren principalmente después del despertar o durante los periodos de relajación, b) las epilepsias del sueño que ocurren durante las horas del dormir, entre las 9 y 11 pm. y las 3 y 5 am. y c) las e-

pilepsias difusas que son de caracter nocturno y diurno. Cuantitativamente encontró un mayor porcentaje de pacientes con ataques durante el sueño (45 %) que de pacientes con epilepsia de la vigilia (34 %) o con epilepsias difusas (21 %).

La utilización del EEG y los estudios poligráficos durante el sueño complementaron las observaciones clínicas. Con el descubrimiento del SP, hecho por Aserinsky y Kleitman (1953), otros investigadores establecieron posteriormente la relación entre las epilepsias y los dos estados principales del sueño: SOL y el SP.

Se ha mostrado que el SOL facilita las descargas paroxísticas focales así como las crisis generalizadas tónico clónicas. En cambio, el SP suprime las descargas generalizadas mientras que las descargas paroxísticas focales persisten y en ocasiones aumentan (Cadilhac et al., 1965; Gastaut et al., 1965). Recientemente, Basset (1982) señala que los pacientes con crisis generalizadas de tipo gran mal y los pacientes con crisis parciales secundariamente generalizadas presentan un alto porcentaje de sus crisis durante el SOL, principalmente durante la fase II. Ninguna crisis fue observada durante el SP en los sujetos con gran mal, mientras que en los otros pacientes se observaron dos crisis (8%) de un total de 23 (100%) durante el SP. Con respecto a las descargas interictales, Rossi et al. (1984) reportan que este fenómeno epiléptico se incrementa durante la fase de SOL y vuelve al nivel observado en la vigilia, durante el SP. El incremento comienza al inicio del sueño y se hace más evidente durante las fases III y IV del SOL.

Los complejos K del sueño se pueden provocar con estímulos auditivos moderados y se consideran como respuestas de despertar. Las descargas paroxísmicas EEG de pacientes con pequeño mal o epilepsia generalizada se han asociado a los complejos K del sueño. Estos complejos K que aparecen en sujetos epilépticos se han denominado "complejos K epilépticos" y se registran en la parte frontal de la línea media (Niedermeyer, 1982). Por otra parte, existen similitudes entre las respuestas de reclutamiento talámico y los husos de sueño corticales. La estimulación de los núcleos intralaminares talámicos provoca respuestas de reclutamiento y con la administración de penicilina, provoca descargas onda espiga de 3 ciclos por segundo. Esto ha llevado a Kostopoulos y Gloor (1982) a proponer que las descargas onda espiga de 3 ciclos por segundo son la suma de potenciales postsinápticos excitatorios de neuronas corticales inducidos por los núcleos talámicos que normalmente provoca los husos de sueño y las respuestas de reclutamiento.

Las manifestaciones epilépticas que se presentan durante el SP son predominantemente crisis del lóbulo temporal que algunas veces son estrictamente EEG y otra veces están asociadas con un componente motor y breves mioclónias generalizadas. Los fenómenos fásicos del SP son suprimidos durante los paroxismos. Los movimientos oculares rápidos pueden preceder y reaparecer después de la descarga (Passouant, 1982, 1984). Montplaisir et al. (1982) llevaron a cabo registros con electrodos de superficie y electrodos a profundidad en pacientes con epilepsia focal y encontraron que durante el SOL hay un incremento en la frecuencia de la actividad interictal y en la propagación de ésta hacia otras áreas cerebrales. Durante el SP la frecuencia es igual que la observada duran-

te la vigilia y no se observa actividad epiléptica fuera de la región del foco primario. También reportan que durante el SP, en algunos pacientes, las espigas interictales fueron suprimidas durante las salvas de movimientos oculares rápidos en todas las regiones registradas.

Además de las fases de SOL y de SP existen estados transitorios entre la vigilia y el sueño y viceversa, que se presentan al comienzo, durante y al final del dormir. Los estados transitorios juegan un papel importante en la instalación de ciertos fenómenos epilépticos. En estos periodos ocurren epilepsias de pequeño mal, mioclónicas y de gran mal (Passouant, 1982).

B) En animales

En estudios realizados en animales, utilizando el kindling amigdalino, se ha encontrado que la frecuencia de las espigas interictales se incrementa significativamente durante el SOL en comparación con la vigilia y desaparecen durante el SP (Sato y Nakashima, 1975; Tanaka et al., 1975). Por otra parte, se ha reportado que el umbral para las crisis generalizadas en gatos sometidos al proceso del kindling hipocámpico es más bajo durante el SOL que durante la vigilia o el SP (Sato y Nakashima, 1975; Rondouin et al., 1980). Cohen et al. (1970) también encontraron que el umbral para provocar crisis por electrochoque disminuye durante el SOL y aumenta durante el SP.

Los resultados hasta aquí mencionados sugieren que el SP juega un papel inhibitorio sobre la actividad convulsiva.

Efectos de las crisis epilépticas sobre el sueño

A) En humanos

El efecto de las crisis sobre el sueño está relacionado con el tipo de crisis y con el estado de sueño o vigilia en el que ocurren.

Cuando las crisis ocurren durante el sueño, el efecto inmediato es un cambio de fase, ya sea hacia la vigilia o hacia una fase I o II de SOL. Las crisis generalizadas que ocurren al inicio o durante el sueño producen un decremento en el tiempo total de sueño (aproximadamente de una hora) y por lo tanto un incremento en la vigilia. El SOL no presenta grandes cambios a excepción de la fase II que se incrementa significativamente en un 20 % y el SP se disminuye en un 50 %. La latencia al primer episodio de SP se alarga cuando la crisis ocurre en el primer ciclo de sueño y no se observa el fenómeno de recuperación o de "rebote" del SP (Besset, 1982; Baldy-Moulinier et al., 1984).

El efecto de las crisis del lóbulo temporal es de menor magnitud que el observado con las epilepsias generalizadas. La fase de sueño durante la cual ocurre el ataque puede seguir su curso o puede ser interrumpida temporalmente por un cambio de fase o por vigilia. El SP disminuye solamente con la aparición de crisis multirrecurrentes durante el sueño. Sin embargo, la reducción del porcentaje del SP no es proporcional al número o a la duración de las crisis (Baldy-Moulinier et al., 1984).

Se puede resumir que los cambios más frecuentes en el patrón del sueño de epilépticos consisten en un incremento de la vigilia e inestabilidad del sueño.

B) En animales

Cohen y Dement (1966) mostraron un decremento del SP y una disminución de la frecuencia de los movimientos oculares rápidos de esta fase del sueño al inducir crisis convulsivas generalizadas mediante el electrochoque. Además, encontraron que el SP no se recupera en los días siguientes. Resultados similares han sido observados en monos babuinos después de inducirles crisis generalizadas mediante la estimulación luminosa intermitente (Tanaka y Naquet, 1976).

Durante el desarrollo del kindling amigdalino (Tanaka y Naquet, 1975; Tanaka et al., 1975; Shouse y Sterman, 1981) o del hipocampo (Rondouin et al., 1980) en gatos se ha descrito un decremento progresivo del porcentaje total de SP. Esta reducción se debe a la disminución en la duración de los periodos de SP o a la reducción en su número. Asimismo, se ha descrito que el número de ciclos SOL-SP disminuye al desarrollar el kindling amigdalino (Shouse y Sterman, 1981) y que la latencia al primer periodo de SP se hace mayor (Rondouin, 1982). Se ha propuesto que los cambios mencionados son permanentes, pues al interrumpir la estimulación el tiempo total de SP permanece significativamente disminuido durante varias semanas (Rondouin et al., 1980). Shouse y Sterman (1981) además describieron un incremento progresivo en la vigilia y un decremento también progresivo del SOL. En contraste, el kindling del hipocampo no indujo cambios significativos de la vigilia y del SOL (Rondouin et al., 1980).

Privación de sueño y fenómenos epilépticos

A) En humanos

La privación de sueño, ya sea total, parcial o selectiva del SP tiene un efecto facilitatorio sobre los fenómenos epilépticos.

Mediante la privación de sueño total es posible inducir descargas epilépticas EEG. Esto incluso ha sido utilizado para identificar individuos que tienen "un bajo umbral a las crisis". Las anomalías EEG fueron limitadas por Rodin et al. (1962) y Rodin (1984) a las primeras 48 horas de privación de sueño. La privación total o parcial de sueño es comúnmente utilizada como maniobra diagnóstica en los estudios EEG de epilepsia.

Bergonzi et al. (1972, 1975) han investigado los efectos de la privación del SP y del SOL sobre las descargas epilépticas durante el sueño y han encontrado que la privación del SP incrementa las descargas tanto parciales como generalizadas, mientras que la privación de SOL solamente activa las descargas de las epilepsias parciales.

B) En animales

La privación de sueño en los animales provoca la disminución del umbral convulsivo a la estimulación electroconvulsiva. Cohen y Dement (1965) encontraron que la privación de SP durante seis días, en ratas, disminuye significativamente el umbral para producir crisis por electrochoque. De la misma manera, Owen y Bliss (1970) encontraron que principalmente la privación de SP, de 12 a 140 horas en las ratas, disminuye el umbral a las crisis producidas por electrochoque. Este efecto es revertido cuando a los animales se les per-

mite recuperar el tiempo perdido de SP. Utilizando el modelo del kindling amigdalino para producir crisis, Shouse y Sterman (1982) reportan que la privación de SP durante 72 horas reduce significativamente el umbral para provocar crisis generalizadas en gatos.

Todos estos resultados clínicos y experimentales también apoyan la idea de que el SP ejerce una influencia inhibitoria sobre la actividad epiléptica.

Por otra parte, se ha estudiado el efecto de varias drogas sobre el kindling y es de interés el hecho de que algunas de éstas modifican la organización del sueño.

En el gato, la administración intravenosa o intraperitoneal de reserpina (0.5 mg/Kg.) provoca un estado de insomnio prolongado y el SP se suprime durante 24 horas (Matsumoto y Jouvot, 1964). La administración de reserpina (2 mg/Kg.) a ratas sometidas al proceso del kindling facilita su evolución (Arnold et al., 1973).

La administración intracisternal de 6-MDA provoca la abolición de SP durante 6-7 días. A partir de los ocho días de administrada, el SP todavía se encuentra disminuido en un 10 % y esta disminución se mantiene durante más de 52 días. Este efecto se debe a una reducción en el número de episodios de SP ya que la duración media no cambia (Matsuyama et al., 1973). La administración intraventricular (Arnold et al., 1973; Corcoran et al., 1974) o directamente en la amígdala (McIntyre, 1980) de esta droga reduce el número de estimulaciones para el establecimiento del kindling.

King y Jewet (1971) encontraron que la administración intraperitoneal de APT, que inhibe a la tiroxina hidroxilasa provocando la disminución de los niveles de catecolaminas, aumenta el SP incrementando su frecuencia y duración. Rondouin et al. (1980) al estudiar el efecto de la inyección intraperitoneal de APT sobre la organización del sueño y el desarrollo del kindling hipocámpico encontraron que en dos gatos de tres provocó el incremento del porcentaje de SP. En estos dos animales hubo una inhibición significativa de la evolución del kindling, ya que un gato mostró el primer estadio conductual sin propagar la poadescarga al hipocampo contralateral y el otro gato mostró los estadios uno y dos durante un periodo de estimulación de 100 días. En cambio, en el tercer gato donde se redujo el porcentaje del SP, se facilitó el proceso del kindling.

La administración de PCPA, sustancia que disminuye los niveles de 5-HT, en el gato provoca un estado de insomnio hasta de 72 horas (Delorme et al., 1966). Racine y Coscina (1979) observaron un retraso significativo en el desarrollo del kindling amigdalino en las ratas tratadas con PCPA, sin embargo, las crisis convulsivas fueron más intensas. En cambio estos autores encontraron que el kindling cortical se facilita.

El SP puede ser suprimido selectivamente por la administración sistémica de atropina (Jouvet, 1962). La administración de atropina retarda el kindling (Arnold et al., 1973; Albright et al., 1979) o no tiene ningún efecto sobre este proceso (Corcoran et al., 1976; Blackwood et al., 1982).

Algunos de los inhibidores de la síntesis de proteínas también provocan cambios tanto en el sueño como en el desarrollo del kindling. El cloranfenicol provoca la desaparición total del SP por 11 a 28 horas dependiendo de la dosis utilizada. La eritromicina ocasiona una disminución del 36 % de SP durante 24 horas debido a un decremento en el número de esta fase (Petitjean et al., 1979). Morrel et al. (1975) encontraron que el incremento progresivo de la duración de la posdescarga, en la rana, es inhibido significativamente al administrar cicloheximida. Asimismo, Cain et al. (1980) encontraron que la anisocina no permite el incremento en la duración y complejidad de la posdescarga al desarrollar el kindling en ratones.

KINDLING

El kindling o encendido es un modelo experimental de epilepsia que se produce por la aplicación de estímulos breves y de baja intensidad, que provocan el desarrollo de crisis convulsivas focales que culminan en generalizadas. Estas crisis a su vez se acompañan de cambios conductuales.

El primer trabajo que describe un fenómeno parecido al kindling fue llevado a cabo por Watanabe en 1936. Este autor estimuló eléctricamente la corteza cerebral del perro y encontró que la estimulación diaria producía un incremento progresivo en la intensidad de las crisis. Posteriormente, Whieldon y Van Harrevel (1950) encontraron que con estimulaciones a intervalos menores de 24 horas, se producen efectos similares en el conejo. Más tarde, Delgado y sus colaboradores llevaron a cabo investigaciones en las que observaron que la estimulación eléctrica repetida de estructuras límbicas provocan la aparición de crisis. Alonso de Florida y Delgado (1958) mostraron que la estimulación eléctrica de la amígdala del lóbulo temporal, incrementa las conductas de interacción y de juego en los gatos, así como la incidencia e intensidad de crisis. Tres años después, este efecto de la estimulación eléctrica de la amígdala fue observado otra vez por Fonberg y Delgado (1961). En ese mismo año, Delgado y Sevillano (1961) encontraron que la estimulación repetida del hipocampo provoca el incremento progresivo de conductas convulsivas hasta la aparición de crisis generalizadas y el incremento progresivo de la duración de las post-descargas. Yoshii y Yanaguchi (1963) también observaron un incremento progre-

sivo en las crisis provocadas por la estimulación repetida de la amígdala en gatos.

Goddard et al. (1969) describen por primera vez el fenómeno del kindling, proponiéndolo como un modelo experimental de epilepsia, de aprendizaje y de memoria. El término de kindling fue propuesto por Goddard para referirse a los cambios EEG y conductuales progresivos, que resultan de la estimulación eléctrica repetida de ciertas áreas cerebrales, principalmente límbicas. Dicha estimulación, que difiere de la empleada por los otros autores por ser de baja intensidad, provoca podescargas que inicialmente son de corta duración, la amplitud de las espigas que las constituyen es baja y existe poca o ninguna propagación hacia otras regiones cerebrales. Asimismo, los cambios conductuales, y autonómicos concomitantes con las podescargas son discretos al inicio del kindling, pero cuando los estímulos se aplican repetidamente, se da un incremento progresivo en la intensidad de estas respuestas.

La respuesta máxima provocada por el kindling es una crisis convulsiva generalizada tónico clónica. El umbral para su instalación es estable y menor al umbral de la podescarga inicial. Se acompaña de varias manifestaciones motoras y autonómicas. La sucesión de los eventos conductuales que preceden a cada crisis generalizada, replica todos los estadios conductuales del proceso del kindling. Estas crisis son de carácter permanente, es decir, si se interrumpe la estimulación durante varios meses, al aplicarla nuevamente, las crisis convulsivas generalizadas se presentan con los primeros estímulos. Otra característica de las crisis convulsivas generalizadas inducidas por el kindling es que pueden aparecer de manera espontánea.

Características de estimulación

Se ha demostrado que algunas condiciones experimentales son importantes en el proceso del kindling, entre ellas podemos enumerar las siguientes:

El sitio cerebral estimulado tiene una importante relación con la velocidad del desarrollo de este proceso y con la posibilidad de desarrollarlo. En su trabajo inicial, Goddard et al. (1969) encontraron que la amígdala del lóbulo temporal es el sitio donde el proceso del kindling, determinado a partir del número de estimulaciones, progresa más rápido. Las estructuras que le siguen en orden decreciente son: el globus pallidus, la corteza piriforme, área olfatoria, corteza entorrinal, bulbo olfatorio, área septal, área preóptica, núcleo caudado, putamen e hipocampo. Sin embargo, más tarde se encontró que si se determina el desarrollo del kindling a partir del número de podescargas, este proceso es más rápido en el bulbo olfatorio y en la corteza piriforme que en amígdala (Cain, 1977; Racine, 1978). Asimismo, las manifestaciones conductuales del kindling también dependen importantemente del sitio estimulado. Por ejemplo, las diferentes regiones del sistema límbico producen una progresión similar de reacciones conductuales (Racine, 1972b; Wada y Sato, 1974) y son diferentes a las observadas cuando se estimula la corteza cerebral (Racine, 1975). Por otra parte, se ha mostrado que en la mayor parte del tallo cerebral, cerebelo, tálamo, núcleo rojo y sustancia nigra no es posible el desarrollo del kindling.

Otros autores han mostrado que el fenómeno del kindling, también se puede producir en regiones del sistema nervioso, donde la estimulación eléctrica repetida no culmina en crisis convulsivas generalizadas, pero provoca cambios

progresivos en las funciones de la región estimulada. Stevens y Livermore (1978) encontraron que la estimulación repetida del área tegmental ventral provoca la aparición progresiva de conductas de huida, miedo y ocultamiento en los gatos. Fernández-Guardiola et al. (1981) encontraron que la estimulación del núcleo raquídeo dorsalis disminuye la latencia al SP y la amplitud de los potenciales fáscicos PGO del SP durante las primeras cuatro horas postestímulo.

Las características del estímulo eléctrico son determinantes para el desarrollo del kindling. La estimulación comúnmente utilizada consiste en la aplicación repetida de un tren de pulsos bifásicos de un milisegundo, durante un segundo y con una frecuencia de 60 Hz, a intervalos fijos de 24 horas. Las estimulaciones con frecuencias de 25 o 150 Hz son igualmente efectivas para inducir el kindling (Goddard et al., 1969). Por el contrario, la aplicación de pulsos a una frecuencia de 1 Hz durante 60 segundos no induce postdescarga ni el fenómeno del kindling (McNamara, 1978).

Para inducir el kindling, los estímulos generadores de las postdescargas deben ser presentados de manera repetida. Su intervalo es otra variable crítica en este proceso. Goddard et al. (1969) compararon la eficacia de los estímulos aplicándolos a diferentes intervalos. Los intervalos de uno o siete días fueron igualmente efectivos. Cuando los intervalos fueron de 12 horas o menos se requirieron más estimulaciones. En cambio, la estimulación continua durante dos o tres días y la aplicada a intervalos menores de 20 minutos provocaron la inhibición de las postdescargas y por lo tanto del proceso del kindling (Goddard et al., 1969; Racine et al., 1973).

Aspectos filogenéticos

El kindling ocurre en una amplia variedad de especies. Este fenómeno se ha demostrado en la rana, el lagarto, el ratón, el jerbo, la rata, el conejo, el gato, el perro, el mono rhesus y el mono babuino (McNamara et al., 1980; Joy, 1985).

Cambios conductuales

Los eventos conductuales que acompañan a las posdescargas o la secuencia de estos durante el kindling amigdalino, son diferentes en la rata, el gato y los primates (ver cuadro 1).

En el cuadro podemos observar que las conductas de la rata y los primates se han clasificado en cinco estadios (Racine, 1972b; Wada, 1978) y las del gato en seis (Wada y Sato, 1974). Es importante aclarar que a las conductas descritas en cada uno de los estadios, a partir del estadio II, se les agrupan en orden progresivo los componentes conductuales de los estadios anteriores. Además de las diferencias entre las respuestas conductuales, el tiempo requerido para alcanzar el establecimiento del kindling (la aparición de la primera crisis convulsiva generalizada), también es diferente entre las especies mencionadas (ver cuadro 2). Asimismo, se ha descrito que existen diferencias intraspecie (Racine et al., 1973; Leech y McIntyre, 1976), por ejemplo, el kindling amigdalino evoluciona más rápido en las ratas Sprague Dawley que en las Wistar. Por otra parte, la ocurrencia de crisis espontáneas en sujetos sometidos al kin-

CUADRO 1

CAMBIOS CONDUCTUALES DURANTE EL DESARROLLO DEL KINDLING AMIGDALINO

Estadio	RATA	GATO	PRIMATE
I	Movimientos faciales y de la boca	Contracciones faciales y palpebrales ipsilaterales al sitio de estimulación	Conducta de búsqueda visual seguida por giros repetitivos de la cabeza
II	Movimientos verticales de la cabeza	Contracciones faciales y palpebrales bilaterales	Movimientos nasolabiales ipsilaterales al sitio estimulado, seguidos por automatismos
III	Mioclónias de los miembros anteriores	Movimientos verticales de la cabeza, masticatorios y salivación	Mioclónias del hemisferio ipsilateral al sitio estimulado y contracciones faciales contralaterales
IV	Postura de sentado con extensión del cuerpo en posición vertical	Giro de la cabeza hacia el lado contralateral al sitio de estimulación, con extensión tónica del miembro anterior contralateral y marcha en círculos	Generalización de las crisis con una marcada asimetría
V	Levantamientos repetidos sobre las patas traseras y caída	Mioclónias de los cuatro miembros	Convulsiones tónico clónicas generalizadas
VI		Crisis convulsiva generalizada tónico clónica	

CUADRO 2

NUMERO APROXIMADO DE ESTIMULOS CON INTERVALOS DE 24 HORAS PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL KINDLING AMIGDALINO

ESPECIE	NUMERO
Rata	8 - 12
Gato	18 - 30
Primate Babuinos	60 - 70
Primate Mono rhesus	150 - 200

ding ocurre más comúnmente en el gato y los primates (Wada, 1973) que en la rata (Pino et al., 1975).

La velocidad del desarrollo del kindling en un sujeto también puede ser modificada. Se ha demostrado la existencia de cambios circadianos en la susceptibilidad al desarrollo del kindling (Freeman, 1980). La estimulación amigdalina diaria a las 10:00 pm., durante el periodo de actividad de la rata, provoca el desarrollo del kindling en un tiempo significativamente más corto que cuando se les estimula a las 10:00 am., durante el periodo de reposo. También, el umbral a las crisis convulsivas generalizadas varía con el estado de conciencia, siendo más bajo durante el sueño de ondas lentas que durante el sueño paradójico o la vigilia (Sato y Nakashima, 1975; Rondouin et al., 1980).

Cambios fisiológicos

El kindling produce cambios progresivos de las funciones neuronales y son propagados a través de sus conexiones. Los cambios más obvios que ocurren en el sitio de estimulación (sitio primario) son: el del umbral a la postdescarga,

ga, la duración y la frecuencia de ésta así como la forma y complejidad de las espigas que la constituyen. La evidencia de que estos fenómenos son propagados es el hecho de que aparecen en otras áreas cerebrales (sitio secundario).

El umbral para producir una posdescarga disminuye progresivamente por la estimulación repetida, ya sea subumbral o supraumbral y se estabiliza al alcanzar las crisis convulsivas generalizadas. El umbral entonces permanece bajo aún si la estimulación se suspende por más de una semana (Racine, 1972a, 1978).

La duración de la posdescarga incrementa progresivamente durante el kindling. El incremento puede ocurrir de manera uniforme o de manera irregular (Burnham, 1975). Racine (1972b) describe que el incremento máximo de la duración de la posdescarga en la rata, equivale a tres o cuatro veces la duración de la primera posdescarga.

La forma de las espigas que constituyen a la posdescarga, también cambia durante el kindling. En las regiones límbicas estudiadas, la posdescarga es inicialmente simple, constituida por espigas bifásicas o por complejas onda espiga (Racine, 1972b). Estas espigas llegan a ser complejas con la estimulación sucesiva. Además, tanto la frecuencia como la amplitud de las espigas incrementan (Racine, 1972b, 1978).

Los mecanismos que subyacen al kindling aún no han sido bien determinados. El kindling parece depender al menos de dos propiedades neuronales: la potenciación a largo plazo y el desarrollo de respuestas en salva (Racine et al., 1981).

La potenciación a largo plazo se refiere al incremento de respuestas si-

nápticas provocadas por la estimulación repetida, un ejemplo de esto es el aumento considerable de la amplitud de las espigas epileptiformes, particularmente en el sitio secundario (Racine, 1972b; Racine et al., 1981).

La estimulación tetánizante de la vía perforante provoca una potenciación a largo plazo de los potenciales postsinápticos excitatorios de las células granulares del hipocampo (Bliss y Gardner-Medwin, 1973; Bliss y Lomo, 1973). El análisis de los potenciales provocados en el giro dentado del hipocampo de ratas (Douglas y Goddard, 1975) y de monos ardilla (Goddard y Douglas, 1975) ha mostrado que el kindling de la vía perforante produce los mismos cambios que los demostrados por Bliss y colaboradores en el conejo. En un trabajo reciente, Maru y Goddard (1987) muestran que los potenciales postsinápticos excitatorios aumentan con el primer estímulo del kindling de la vía perforante y siguen aumentando de manera gradual con las siguientes estimulaciones, lo que indica un incremento acumulativo en la eficacia de la transmisión sináptica durante este proceso. La potenciación de la transmisión sináptica excitatoria dura por lo menos un mes después de suspendida la estimulación.

La respuesta en salva se refiere a un cambio en la respuesta neuronal provocado por una excitación aferente repetida, que induce la aparición de una salva de potenciales de acción de alta frecuencia (Racine et al., 1981; Joy, 1985). Con registros unitarios del sitio primario o de sitios secundarios se ha verificado la presencia de una respuesta en salva con el incremento progresivo de la frecuencia de los potenciales de acción, conforme el desarrollo del kindling (Racine, 1973). Recientemente, Tsuru (1985) al llevar a cabo registros unitarios de neuronas amigdalinas contralaterales al sitio estimulado, antes,

durante y después del kindling, encontró un incremento en el disparo espontáneo y el desarrollo de salvas de alta frecuencia durante la posdescarga.

Otro cambio funcional inducido por el kindling es el fenómeno de transferencia. Este fenómeno consiste en el aumento de la susceptibilidad al desarrollo de crisis en los sitios secundarios. Se ha demostrado que el desarrollo del kindling se facilita cuando este proceso ha sido desarrollado en otro sitio cerebral ipsi o contralateral (Goddard et al., 1969; Racine, 1972b; Burnham, 1975). Burnham (1975) estudió este proceso y encontró que la transferencia ocurre entre todos los sitios límbicos analizados (amígdala, área septal, hipocampo dorsal y ventral) sin importar que estructura fue escogida como sitio primario o secundario para el proceso del kindling.

El kindling induce cambios permanentes en la función neuronal, que probablemente son el producto de la modificación de las conexiones entre una región y otra. Se ha propuesto que estos cambios pueden tener correlatos morfológicos (a largo plazo) o neuroquímicos (inmediatos y a largo plazo). Los cambios morfológicos propuestos son la generación de nuevos arreglos de circuitos neuronales, que podrían ser el resultado de: a) el aumento de las conexiones entre una región y otra, b) el aumento de espinas dendríticas y de una nueva formación de sinapsis, o c) de una modificación de las sinapsis existentes, tal vez por crecimiento de las terminales presinápticas o por un incremento en la superficie receptiva postsináptica o en el número de receptores.

Algunos investigadores no han podido verificar cambios morfológicos consistentes a consecuencia del kindling y postulan que los cambios involucrados

más bien se deben al incremento de la eficacia sináptica o de la respuesta postsináptica (McNamara et al., 1980; Joy, 1985). Sin embargo, Racine y Zaidé (1978) encontraron que el kindling se acompaña del desarrollo de contactos sinápticos, al hacer una evaluación mediante la microscopía electrónica. Estos autores encontraron que el kindling cortical provoca el aumento significativo del tamaño de las terminales sinápticas en el tejido neocortical estimulado.

Con respecto a los correlatos neuroquímicos se han estudiado varios sistemas de neurotransmisores.

El sistema colinérgico ha sido involucrado en el desarrollo del kindling. Arnold et al. (1973) demostraron en ratas, que la administración de atropina (25 mg/kg.) una hora antes de cada estimulación, aumenta significativamente el número de estimulaciones para provocar una crisis generalizada. Este hallazgo ha sido replicado por Albright et al. (1979) pero no por Corcoran et al. (1976) ni por Blackwood et al. (1982). Joy et al. (1981) indican que el proceso del kindling en ratas sometidas a la inhibición farmacológica de la acetilcolinesterasa (enzima degradativa), no presenta cambios significativos ni en la velocidad de su desarrollo ni en su expresión conductual.

La aplicación tópica de drogas colinomiméticas al cerebro sirven como estímulo suficiente para provocar el kindling. Vosu y Wise (1975) encontraron que el carbacol induce un proceso semejante al kindling cuando se inyecta en la amígdala cada 48 horas. Masterlain y Jonec (1980) confirmaron estos hallazgos y además demostraron que el efecto del carbacol puede ser suprimido por la administración simultánea de atropina, asimismo, demostraron que el curare no

antagoniza el efecto del carbacol. Esto sugiere que la activación de los receptores muscarínicos, pero no la de los nicotínicos, participa en la producción de las crisis provocadas por el carbacol.

La actividad de la acetilcolinesterasa y de la colina acetiltransferasa (enzima responsable de la síntesis de acetilcolina) no son afectadas por el kindling. La captura de colina de alta afinidad dependiente de sodio (índice bioquímico de la actividad colinérgica) no es aumentada durante el desarrollo o después del establecimiento del kindling (McNamara et al. 1980; Blackwood et al., 1982). Por otra parte, se han reportado cambios transitorios en los receptores muscarínicos. El número de receptores fue reducido en la amígdala estimulada y en regiones del hipocampo de ratas sacrificadas 15 horas después de una crisis generalizada, pero no se observaron cambios en las ratas sacrificadas 3 días o un mes después de la crisis generalizada (McNamara et al., 1980; Blackwood et al., 1982). La destrucción de las principales aferencias colinérgicas al hipocampo, no modifica el desarrollo del kindling y no afecta la disminución en los receptores muscarínicos. Los cambios en los receptores probablemente representan una consecuencia de las crisis límbicas repetidas y no a la causa del desarrollo o mantenimiento del kindling (McNamara et al., 1980).

El papel de la norepinefrina en el desarrollo del kindling fue sugerido por Arnold et al. en 1973, después de demostrar que la reserpina y la 6-OHDA (sustancias que disminuyen los niveles cerebrales de catecolaminas), reducen el número de estimulaciones para el establecimiento del kindling. Evidencias más específicas han sido encontradas al aplicar tópicamente 6-OHDA en una o

ambas amígdalas (McIntyre, 1980), al inyectar bilateralmente 6-ONDA en las fibras noradrenérgicas ascendentes (Corcoran y Mason, 1980), al seccionar las vías noradrenérgicas ascendentes (Ehlers et al., 1980), y al aplicar 6-ONDA intraventricularmente (McIntyre y Edson, 1981). Todas estas maniobras experimentales facilitan el proceso del kindling.

Existen datos que muestran que el desarrollo del kindling provoca cambios en los niveles cerebrales de catecolaminas. Sato y Nakashima (1975) demostraron que los niveles corticales de norepinefrina disminuyen significativamente hasta una semana después de la última crisis provocada por el kindling hipocámpico en gatos. Sin embargo, Engel y Sharpless (1977) al examinar los niveles de norepinefrina en ratas sometidas al proceso del kindling amigdalino, no encontraron cambios de sus niveles en la amígdala o en el hipocampo un mes después de que el kindling fue establecido. Farjo y Blackwood (1976) estudiaron la actividad de la tirosina hidroxilasa (enzima que participa en la síntesis de catecolaminas), en varias regiones cerebrales un mes después de establecido el kindling amigdalino en la rata y encontraron, un decremento significativo de la actividad de esta enzima en la amígdala estimulada, pero no encontraron cambios en otras regiones. Por otra parte, se ha encontrado la disminución de los receptores beta adrenérgicos. Esta disminución es transitoria y posiblemente al igual que la disminución de los receptores colinérgicos muscarínicos, sea una consecuencia de las crisis y no la causa del proceso del kindling (McNamara et al., 1980).

La disminución no específica de los niveles cerebrales de catecolaminas, mediante la administración de reserpina, facilita el proceso del kindling y sugiere un posible papel inhibitorio tanto de la norepinefrina, como de la dopamina sobre este proceso. Eriones y Fernández-Guardiola (1982) encontraron que la administración de L-DOPA una hora antes de cada estimulación retarda significativamente el kindling amigdalino en gatos. Por otra parte, la disminución específica de la dopamina no ha dado datos consistentes. Corcoran y Mason (1980) demostraron que la disminución selectiva de dopamina en el cerebro anterior mediante la aplicación tópica de 6-OHDA no facilita el kindling. No obstante, es de interés que el kindling por sí mismo provoca la disminución de los niveles de dopamina. Sato y Nakashima (1975) observaron una disminución significativa de dopamina cortical, una semana después de la terminación del kindling. Engel y Sharpless (1977) reportaron una reducción significativa en los niveles de dopamina en la amígdala estimulada, hasta un mes después de la última crisis convulsiva generalizada. Asimismo, los niveles de la tirosina hidroxilasa son reducidos por el kindling, hasta un mes después de establecido (Farjo y Blackwood, 1976). También se ha encontrado la reducción de los sitios de unión de la dopamina y cambios en su afinidad (Gee et al., 1979). No está claro si estos últimos cambios son específicos del kindling o son la consecuencia de la actividad convulsiva.

El papel que juega la 5-HT en el kindling, parece ser inhibitorio. Se ha demostrado que la reserpina facilita el desarrollo del kindling (Arnold et al., 1973). Kovacs y Zoll (1974) encontraron que la estimulación eléctrica del nú-

cleo rafe medialis bloquea el desarrollo del kindling amigdalino. Por otra parte, Racine y Comcina (1979) encontraron que la lesión de los núcleos rafe medialis y dorsalis facilita significativamente tanto el kindling amigdalino como el cortical y que la PCPA también facilita el kindling cortical pero retarda el kindling amigdalino. Siegel y Murphy (1979) reportan que la estimulación de baja frecuencia a los núcleos del rafe, incrementa el umbral para inducir las crisis convulsivas generalizadas una vez establecido el kindling amigdalino en gatos y que el umbral a las crisis, también se eleva después de administrar fluoxetina, un inhibidor de la recaptura de 5-HT.

Hay varios hallazgos que sugieren que los sistemas neuronales que emplean el GABA como su neurotransmisor están involucrados en la expresión conductual de las crisis provocadas por el kindling. La administración de dipropilacetato, que aumenta los niveles cerebrales de GABA, puede evitar las convulsiones de ratas que fueron previamente sometidas al proceso del kindling y también previene el establecimiento del kindling en la rata (Tanaka y Lange, 1975) y en el gato (Leviel y Naquet, 1977). El gaba Acetilénico GABA, un inhibidor de la transaminasa de GABA, puede reducir o eliminar las crisis provocadas por el kindling en la rata (Myslobodsky y Valenstein, 1980). El diazepam, que potencia la acción del GABA, dependiendo de la dosis administrada; puede bloquear o retardar el kindling (Wise y Chinerman, 1974; Racine et al., 1975; Peterson et al., 1981). La progabida, un agonista del receptor específico de GABA, produce cambios semejantes sobre el desarrollo del kindling (Joy et al., 1983).

El proceso del kindling también puede ser modificado por la aplicación de drogas antagonistas y agonistas a los opiáceos endógenos. Corcoran y Wada (1979) encontraron que la administración intraperitoneal de naloxona no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo del kindling del núcleo caudado, mientras que el kindling amigdalino se facilitó significativamente en las ratas que recibieron 20 mg/Kg. 10 minutos antes de cada estímulo. Hardy et al. (1980) demostraron que la aplicación intraperitoneal de 1 mg/Kg. de naloxona, 15 a 20 minutos antes de cada estímulo, reduce significativamente el número de estímulos diarios para provocar crisis convulsivas generalizadas. Fernández-Guardiola et al. (1986) encontraron que el kindling amigdalino se facilita cuando se administra intravenosamente naloxona 5 minutos antes de cada estímulo y que la administración de dosis altas de esta droga (10 mg/Kg.), después del establecimiento del kindling, provoca crisis convulsivas generalizadas y estatus epilepticus en gatos.

La administración sistémica de agonistas opiáceos (meperidina, pentazocina, morfina y fentanil) a ratas previamente sometidas al proceso del kindling amigdalino, disminuye la duración de las crisis generalizadas (Schwark et al., 1986). Sin embargo, la administración tópica de 10 µg. de metionina encefalina y beta endorfina en los núcleos basolateral, lateral o basomedial de la amígdala o en el hipocampo ventral de ratas, cada 48 horas, provoca posdescargas y el desarrollo de crisis convulsivas generalizadas (Cain y Corcoran, 1984, 1985).

Por otra parte, Vindrola et al. (1981) encontraron un incremento en los niveles cerebrales de leucina encefalina y metionina encefalina durante y después del establecimiento del kindling en ratas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios clínicos y experimentales se ha encontrado que durante la fase de SP no se instalan crisis epilépticas convulsivas generalizadas. Asimismo, se ha encontrado que durante esta fase del sueño las descargas interictales disminuyen en comparación a las que se presentan durante el SOL y además, que las descargas focales que aparecen durante el SP son suprimidas durante los movimientos oculares rápidos de esta fase de sueño.

Por otra parte, se ha demostrado que el umbral a las crisis convulsivas generalizadas se eleva durante el SP y que su privación incrementa la excitabilidad del sistema nervioso central, disminuyendo el umbral a las crisis convulsivas generalizadas. Por otro lado, se ha descrito la aparición de signos (atonía, movimientos oculares rápidos, etc.) semejantes a los del SP al final de las crisis convulsivas generalizadas, proponiéndose que los mecanismos responsables del SP son semejantes a los mecanismos responsables de la detención de las crisis convulsivas. Además, en estudios farmacológicos del sueño o del kindling se ha encontrado que las monoaminas cerebrales participan tanto en los mecanismos del sueño, como en el desarrollo del kindling.

Todos estos datos indican una influencia inhibitoria del SP sobre las crisis epilépticas focales y generalizadas. Sin embargo, no ha sido analizada la posible influencia inhibitoria del SP sobre la epileptogénesis (generación, propagación y generalización de descargas epilépticas). El kindling amigdalino es un modelo experimental de epilepsia que permite el análisis preciso de la epileptogénesis.

Lo antes mencionado permite plantear la siguiente hipótesis:

HIPOTESIS

El SP tiene una influencia inhibitoria sobre la generación, propagación y generalización de descargas epilépticas. Si esto es cierto, entonces se requerirán mayor número de estímulos eléctricos amigdalinos para provocar crisis convulsivas generalizadas al aplicar el estímulo del kindling durante esta fase de sueño que al aplicarlo durante la fase de vigilia.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Analizar y comparar la evolución diaria de la actividad epiléptica provocada durante el SP y durante la vigilia, utilizando el método del kindling amigdalino, en gatos con electrodos implantados a permanencia.
- 2) Determinar y comparar el número de días de estimulación que se requieren para la propagación de la posdescarga hacia la amígdala contralateral y la corteza motora, al estimular durante la vigilia y durante el SP.
- 3) Determinar y comparar el número de estimulaciones para alcanzar el establecimiento del kindling, así como la duración de cada uno de los estadios conductuales en los animales estimulados durante la vigilia y durante el SP.
- 4) Comparar las características intrínsecas de las posdescargas (frecuencia y duración) en cada estadio conductual, al inducir el kindling amigdalino

durante la vigilia y durante el SP.

MATERIAL Y METODO

Sujetos experimentales

Se utilizaron 12 gatos adultos machos con un peso promedio de 3.4 Kg. en preparación crónica, divididos en dos grupos:

Grupo KV, formado por 6 gatos que fueron sometidos al proceso del kindling amigdalino durante el estado de vigilia.

Grupo KSP, integrado por 6 gatos sometidos al kindling amigdalino durante la fase de SP.

Procedimiento quirúrgico

Las intervenciones quirúrgicas para la implantación de los electrodos de registro y estimulación se llevaron a cabo anestesiando a los animales con pentobarbital sódico en dosis de 33 mg/Kg. Una vez anestesiados se fijó la cabeza de los gatos en un aparato estereotáxico.

Posteriormente, se practicó una incisión en la línea media de la piel del cráneo, para dejarlo al descubierto y proceder con la implantación de los electrodos.

Para distinguir las diferentes fases del sueño se colocaron electrodos para el registro del electroencefalograma, de los movimientos oculares o electroculograma y de la actividad muscular o electromiograma de los músculos de la nuca.

Para el registro del EEG se colocaron un par de electrodos epidurales (agujas) de acero inoxidable en la región correspondiente a la corteza motora y otro par se colocó en la región de la corteza visual. Para el registro del EOG

se colocaron dos agujas de acero inoxidable en los bordes nasal y temporal de la órbita ocular y para el registro del ENG se colocaron dos alambres de acero inoxidable aislados a excepción de uno de sus extremos que se insertó en los músculos de la nuca. Además de estos electrodos, se colocaron electrodos bipolares a profundidad para el registro y la estimulación de la amígdala del lóbulo temporal y para el registro de los fenómenos fásicos del SP (potenciales PGO) se colocaron electrodos bipolares en ambos cuerpos geniculados laterales.

Para la colocación estereotáxica de los electrodos en los cuerpos geniculados laterales y en los núcleos amigdalinos centrales se practicaron trépanos en el cráneo y se incidió la duramadre en el sitio de penetración de los electrodos. Las coordenadas de los electrodos fueron tomadas del atlas del cerebro del gato de Snider y Nisemer (1961). Las coordenadas para el núcleo amigdalino central fueron: AP = 11.5 A; L = 10.0; V = -4.0 y para el cuerpo geniculado lateral: AP = 6.5 A; L = 9.5; V = 3.5. Una vez colocados todos los electrodos se soldaron a un conector y se fijaron al cráneo con cemento acrílico.

Una vez implantados los electrodos, a los animales se les permitió un periodo de recuperación quirúrgica no menor de 15 días. Durante la primera semana se les administraron antibióticos (penicilina, 5 días, 100,000 ui/Kg., cada 24 horas) por vía intramuscular y se hicieron las curaciones necesarias de la herida. Desde el primer día de recuperación, los animales fueron habituados a la cámara sonooamortiguada y sometidos a un ciclo de 8 horas y media de oscuridad (10:00 a 18:30 horas) por 15 horas y media de luz (18:30 a 10:00 horas). Estas condiciones se mantuvieron durante toda la serie experimental.

Registros poligráficos

Se llevaron a cabo registros poligráficos del sueño de 8 horas y 30 minutos (10:00 a 18:30 horas; obscuridad) de lunes a viernes. La velocidad a la que se corrió el papel poligráfico fue de 1.5 mm/seg. o de 6.0 mm/seg., a excepción del momento de la aplicación del estímulo amigdalino en el que se corrió a velocidad de 15 mm/seg.

Las derivaciones EEG (corteza visual, corteza motora, amígdalas y cuerpos geniculados laterales) fueron registradas en un rango de frecuencias entre 3 y 30 Hz. El EOG fue registrado en un rango de 0.1 a 30 Hz. y el EMG en un rango de 10 a 60 Hz. Todas las derivaciones registradas fueron bipolares.

Estimulación amigdalina

Los parámetros de estimulación eléctrica amigdalina fueron los siguientes: un tren de un segundo constituido por pulsos rectangulares de un milise-gundo, a una frecuencia de 60 Hz. La intensidad de los estímulos fue determinada a partir del umbral a la posdescarga.

El umbral a la posdescarga amigdalina es definido como la intensidad mínima de estimulación que puede provocar una posdescarga en la amígdala del lóbulo temporal estimulada. Para determinarlo, en el grupo KV, se incrementó la intensidad de la corriente cada dos minutos hasta producir una breve posdescarga de 3 a 5 segundos constituida por 5 a 10 espigas de alto voltaje. El umbral para la posdescarga de los gatos del grupo KSP se determinó durante el SP.

La estimulación de la amígdala se llevó a cabo diariamente en los ani-

males de ambos grupos. A los animales del grupo KV se les aplicó el estímulo a las 13:00 horas. Un minuto antes de la aplicación del estímulo se abría la ventana de la caja sonooamortiguada para despertar a los animales en el caso de que estuvieran dormidos y para observar su conducta al ser estimulados, de esta manera se determinaron los estadios conductuales del kindling.

El grupo KSP se estimuló en la segunda o tercera fase de SP (entre las 12:00 y las 13:00 horas), por lo menos un minuto después de instalada la fase y durante o inmediatamente después de una salva de potenciales PGO.

A partir de los trazos poligráficos se cuantificó la duración y la frecuencia de las posdescargas. La frecuencia se determinó en los 10 primeros segundos de la posdescarga. También se cuantificó el número de días de estimulación amigdalina necesarios para que la posdescarga se propagara a la amígdala contralateral y a la corteza motora. Asimismo, se cuantificó el número de estímulos necesarios para provocar la primera crisis convulsiva generalizada tónico clónica.

La duración de cada estadio conductual se determinó en días, tomando como referencia la clasificación de los seis estadios conductuales descritos por Wada y Sato (1974; ver cuadro 1). El criterio para el establecimiento del efecto kindling fue la presentación de tres crisis convulsivas generalizadas consecutivas.

La duración y la frecuencia de las posdescargas cuantificadas diariamente fueron promediadas y también fueron promediadas según los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino.

La comparación estadística de los resultados del grupo KV con los del

grupo KSP se hizo mediante la prueba "t" de Student, el análisis de varian-za (ANOVA) de una vía y curvas exponenciales de ajuste.

Para verificar el sitio de los electrodos de estimulación, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico y se perfundieron intracardiamente primero con solución salina y después con solución salina con formol al 20 %. Al día siguiente se extrajeron los electrodos y el cerebro fue depositado en solución salina con formol al 20 % durante un periodo no menor de 15 días. Posteriormente fue analizado mediante cortes histológicos coronales seriados de 50 micras, que se utilizaron como negativos para impresiones en papel fotográfico (Guzmán et al., 1958).

RESULTADOS

Registros poligráficos

Los electrodos colocados para el registro de las diferentes fases del sueño (electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma) y la actividad PGO del SP permitieron distinguir las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, que se muestran en la figura 1.

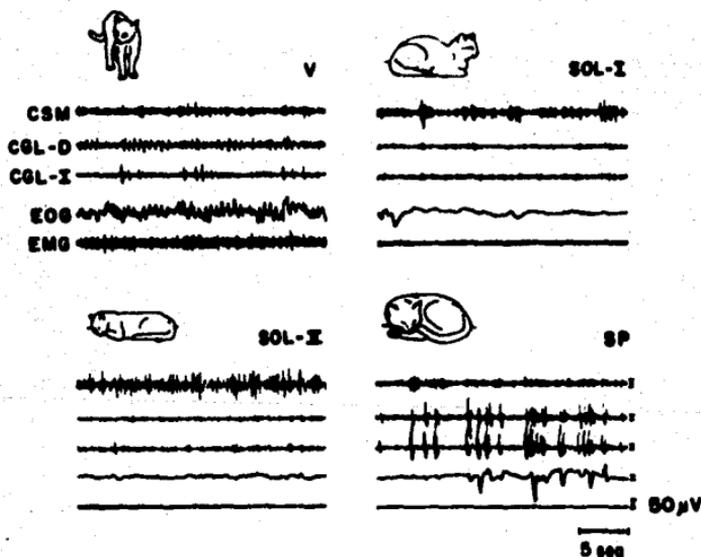


Figura 1. Posición conductual y trazos poligráficos del gato en las diferentes fases del sueño y la vigilia. Abreviaturas: V, vigilia; SOL-I, fase I del sueño de ondas lentas; SOL-II, fase II del sueño de ondas lentas; SP, sueño paradójico; CSM, corteza sensoriomotora; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma. Nótese la aparición de potenciales PGO durante el SP en ambos cuerpos geniculados.

Estimulación amigdalina

La intensidad de corriente necesaria para alcanzar el umbral a las posdescargas amigdalinas no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de animales. Esta fue de 186.6 μA (± 119.6 , DE) para el grupo KV y de 170.0 μA (± 26.8 , DE) para el grupo KSP.

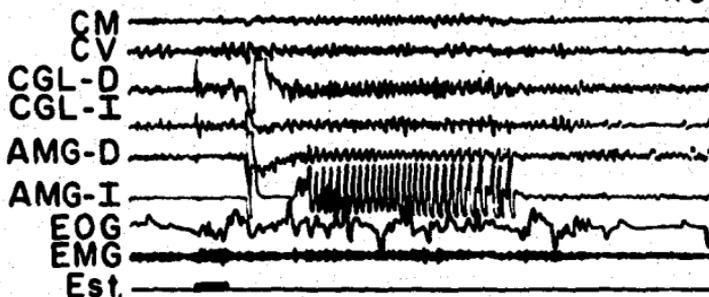
Desarrollo del kindling amigdalino

Desde la aplicación de los primeros estímulos se provocaron posdescargas en la amígdala estimulada que fueron de menor amplitud, frecuencia y duración en el grupo KSP, que en el grupo KV (Figura 2).

Posteriormente, las posdescargas evolucionaron de manera diferente en cada grupo de animales. En la figura 3 se puede observar el rápido incremento de la duración y la frecuencia de las posdescargas provocadas durante el estado de vigilia, mientras que las provocadas durante las salvas de potenciales PGO del SP evolucionaron más lentamente. También se puede observar que con los primeros estímulos aplicados durante el SP, el animal permaneció en esta fase de sueño. Con la repetición del estímulo, los gatos cambiaron de fase de sueño, pasaron a SOL-I o a SOL-II y posteriormente, se observó una reacción de despertar conductual y electroencefalográfica durante o inmediatamente después de la aplicación del estímulo. Lo anterior se observó en dos de los animales y los otros cuatro gatos desde el primer día del proceso del kindling se despertaron, no obstante, en estos últimos la evolución del kindling amigdalino también fue lenta.

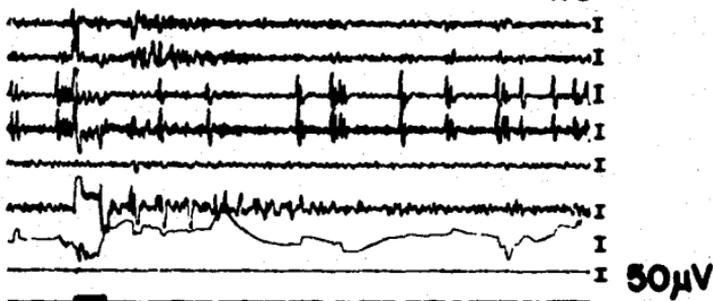
KV

K3



KSP

K3



5 seg

Figura 2. Trazos poligráficos que muestran la aplicación del tercer estímulo (K3) durante la vigilia (KV) y durante la fase de SP (KSP). Abreviaturas: CM, corteza motora; CV, corteza visual; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; AMG-D, amígdala derecha; AMG-I, amígdala izquierda; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma; Est., artefacto del estímulo. Nótese que en el grupo KSP el estímulo se aplicó durante o inmediatamente después de una salva de potenciales PCO y de movimientos oculares.

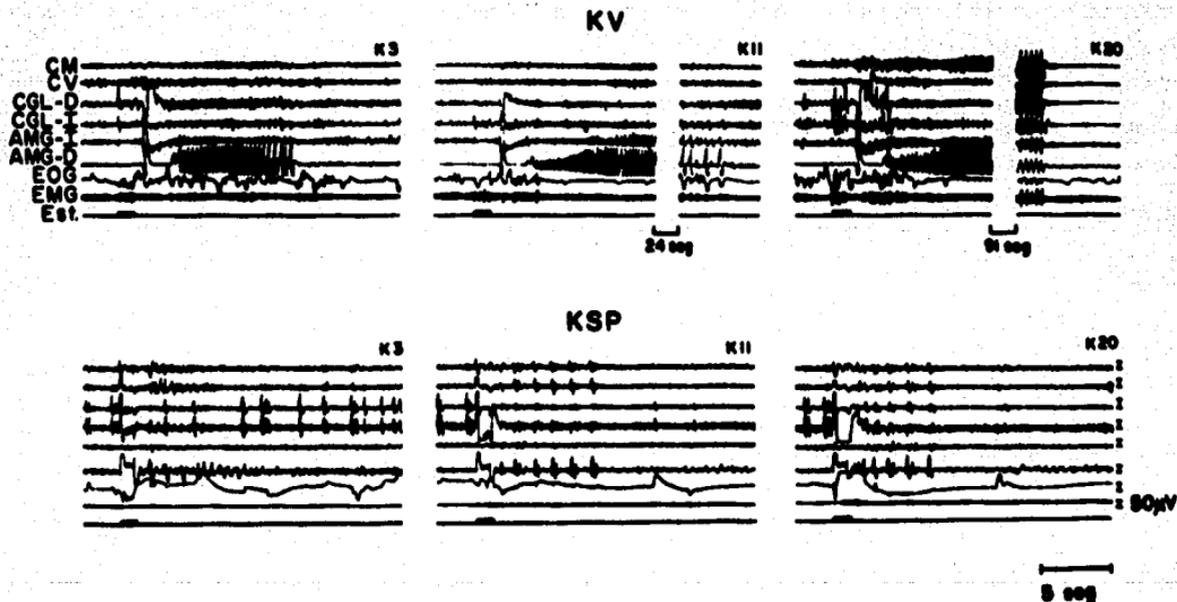


Figura 3. Trazos poligráficos que muestran la aplicación del estímulo a través del proceso del kindling amigdalino. Abreviaturas: ver figura 2. A la duración de la postcarga de los estímulos 11 (K11) y 20 (K20) se les quitó 24 y 91 seg. respectivamente; Se puede observar que los trazos poligráficos del vigésimo estímulo del grupo KV muestran el silencio electrocortical postcrisis, en cambio, en el grupo KSP la postcarga, aunque propagada, permanece de menor duración y baja frecuencia.

El incremento en la duración de las posdescargas de los gatos del grupo KV fue más rápido y más uniforme que en los animales del grupo KSP. En este último grupo se dejó de estimular a un animal en el estímulo número 74, ya que sus posdescargas, aunque presentes, no se incrementaron ni en duración ni en frecuencia. La duración promedio de las posdescargas del grupo KSP fue significativamente menor que la del grupo KV, a través del desarrollo del kindling amigdalino (Figura 4).

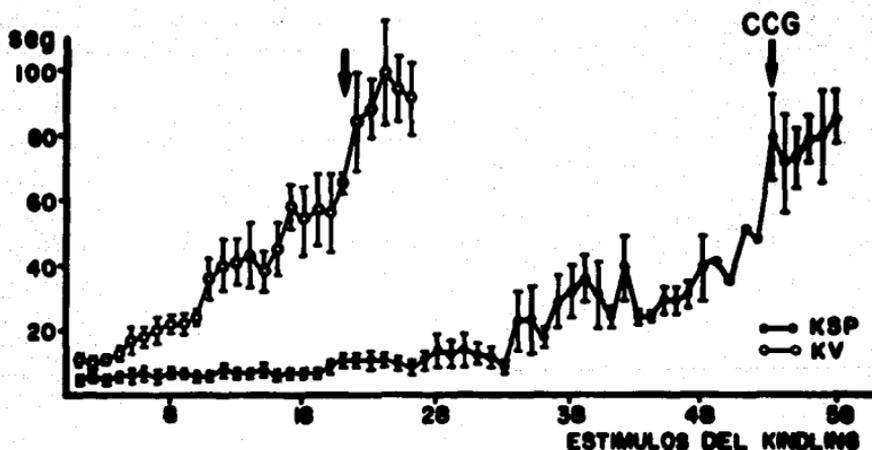


Figura 4. Valores promedio (\pm error estándar, EE) de la duración de las posdescargas durante la evolución diaria del kindling en ambos grupos de animales. Las flechas indican el número promedio de estimulaciones para provocar la primera crisis convulsiva generalizada (CCG) en cada grupo de animales. En esta figura se puede apreciar que la duración de las posdescargas es menor cuando se estimula durante el SP. La diferencia entre los valores de los dos grupos es estadísticamente significativa desde el primer día ($p < 0.01$) y se hace mayor en los días siguientes ($p < 0.001$).

El incremento en la frecuencia de las posdescargas, también fue más lento en el grupo KSP que en el grupo KV y las diferencias fueron estadísticamente significativas desde el primer día de estimulación (Figura 5).

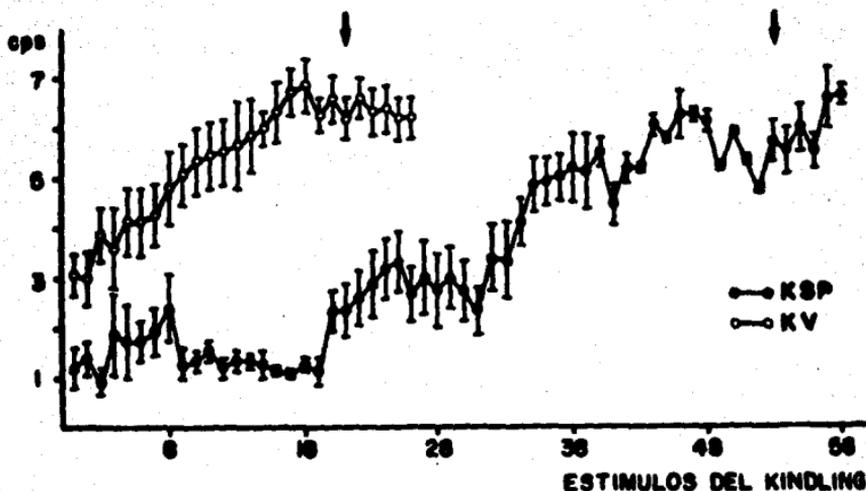


Figura 5. Valores promedio (\pm EE) de la frecuencia (en los 10 primeros segundos) de las posdescargas durante la evolución diaria del kindling en ambos grupos de animales. Las flechas indican el número promedio de estimulaciones para provocar la primera crisis convulsiva generalizada en cada grupo de animales. La diferencia entre los valores de los dos grupos es estadísticamente significativa desde el primer día ($p < 0.01$) y se hace mayor en los días siguientes ($p < 0.001$).

El análisis de la duración de las posdescargas mediante curvas exponenciales de ajuste mostró diferencias entre los dos grupos de animales. La línea de mejor ajuste para los valores del grupo KV fue una exponencial de se-

gundo orden, en cambio, la línea de mejor ajuste para el grupo KSP fue una exponencial de tercer orden (Figura 6).

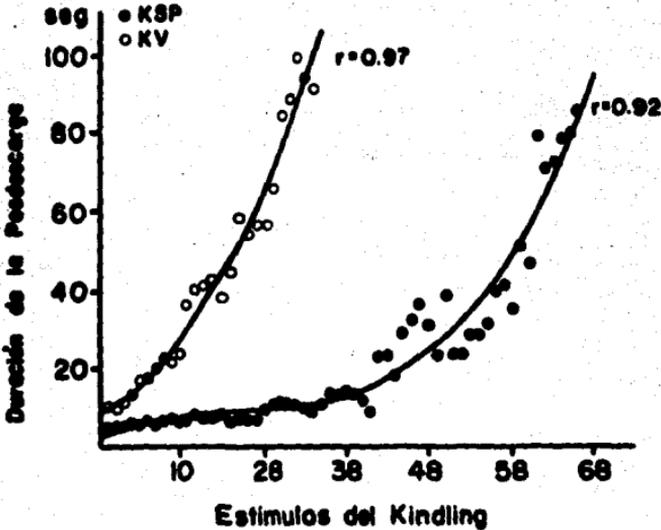


Figura 6. Análisis de la evolución de la duración de las postdescargas mediante curvas exponenciales de ajuste. El valor de r es significativo a $p < 0.001$.

Al aplicar este análisis a los valores de la frecuencia de las postdescargas, también se encontraron diferencias, principalmente a través del desarrollo del kindling del grupo KV. La línea de mejor ajuste para el grupo KV fue una exponencial de segundo orden y la de mejor ajuste para el grupo KSP fue una línea exponencial de tercer orden. En la figura 7, además se puede obser-

var que el incremento en la frecuencia siguió un curso diferente en cada grupo de animales.

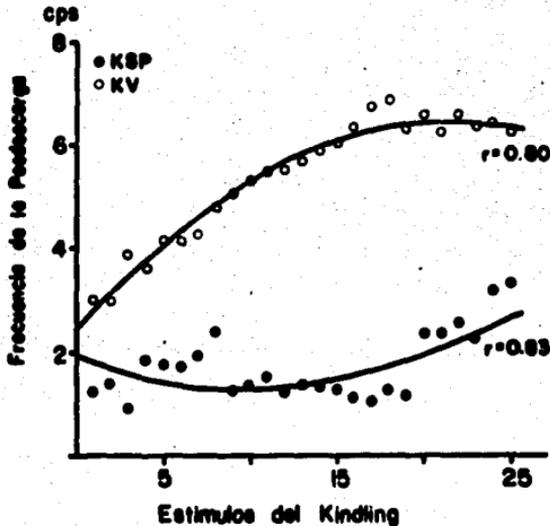


Figura 7. Análisis de la evolución de la frecuencia de las posdescargas mediante curvas exponenciales de ajuste de ambos grupos durante el desarrollo del kindling del grupo KV. El valor de r es significativo a $p < 0.001$.

Al analizar el número de estímulos necesarios para que las posdescargas amigdalinas se propagaran hacia la amígdala contralateral, se encontró que en el grupo KSP se necesitó un número de estímulos significativamente mayor que en el grupo KV (21.00 ± 4.55 y 2.17 ± 0.40 , EE). Asimismo, se necesitó un número significativamente mayor en el grupo KSP que en el grupo KV (23.17 ± 4.30 y 7.67 ± 2.19 , EE), para que las posdescargas se propagaran hacia la corteza mo-

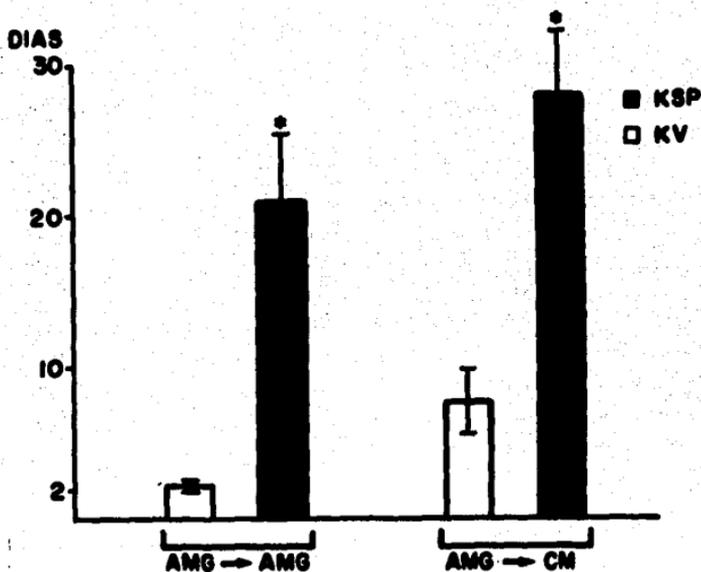


Figura 8. Número promedio (\pm EE) de días para que la posdescarga se propagase hacia la amígdala contralateral (AMG \rightarrow AMG) y hacia la corteza motora (AMG \rightarrow CM) en el grupo KV y en el grupo KSP. *, $p < 0.002$. La significancia es intergrupo.

tora (Figura 8).

También, el número promedio de estimulaciones que requirieron los animales del grupo KSP para presentar la primera crisis convulsiva generalizada fue significativamente mayor que el del grupo KV (53.5 ± 8.20 y 21.00 ± 0.82 , EE) (Figura 9).

La duración promedio de las crisis convulsivas también fue menor en el grupo KSP que en el grupo KV (77.68 ± 4.17 y 88.74 ± 3.00 , EE), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 10).

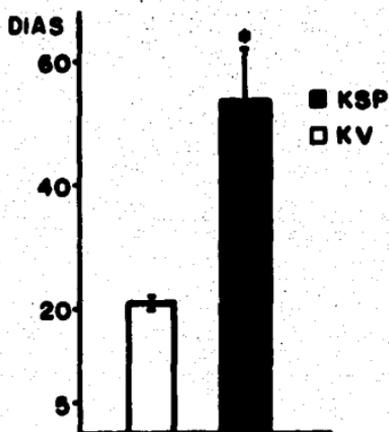


Figura 9. Número promedio (\pm EE) de días de estimulación requeridos para provocar la primera crisis convulsiva generalizada durante la vigilia y durante la fase de SP. *, $p < 0.003$.

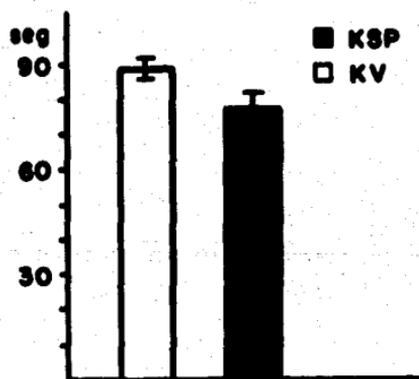


Figura 10. Valores promedio (\pm EE) de la duración de las crisis convulsivas generalizadas de los dos grupos de animales.

Evolución de los estadios conductuales del kindling

Las manifestaciones conductuales que presentaron los animales estimulados durante el SP fueron las mismas que las de los animales estimulados durante la vigilia, pero evolucionaron de manera diferente. Los animales del grupo KV presentaron todos los estadios conductuales descritos por Wada y Sato en 1974, mientras que en el grupo KSP, nada más un animal los presentó. Dos de los animales de este último grupo, del estadio conductual III pasaron al estadio VI, es decir, no presentaron los estadios conductuales IV y V. Otro de los animales de este mismo grupo, no presentó el estadio V, otro gato no presentó el estadio conductual III, presentando los demás estadios y por último, el otro gato del grupo KSP nada más presentó los estadios conductuales I y II del kindling.

Los valores promedio del número de días que permanecieron en cada estadio conductual (previos al estadio VI) los integrantes de ambos grupos mostraron que el grupo KSP permaneció más días en los primeros dos estadios conductuales y menos días en los últimos estadios. Estas diferencias son significativas estadísticamente (Figura 11).

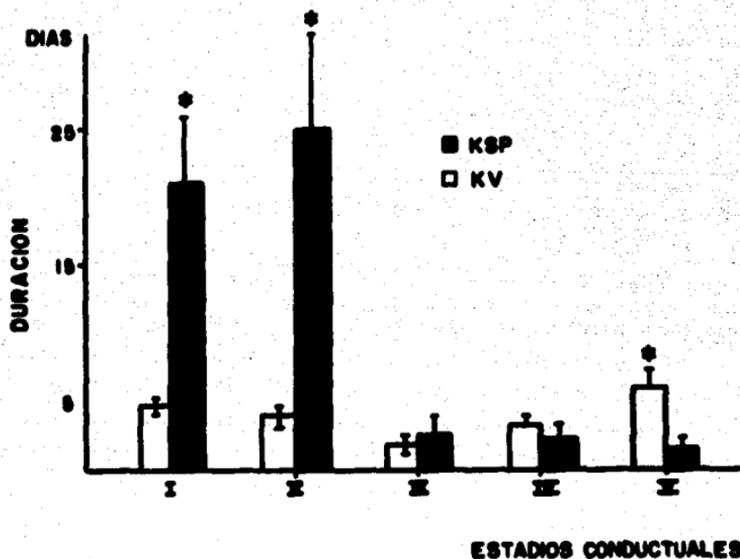


Figura 11. Valores promedio (\pm EE) de la duración de cada estadio conductual del kindling amigdalino de los gatos del grupo KV y del grupo KSP. *, $p < 0.01$.

El análisis de la duración y frecuencia de las podedescargas según el estado conductual mostró que la duración y la frecuencia es menor en el grupo KSP siendo significativa esta diferencia en el estadio conductual I, tanto para la duración como para la frecuencia (Figura 12).

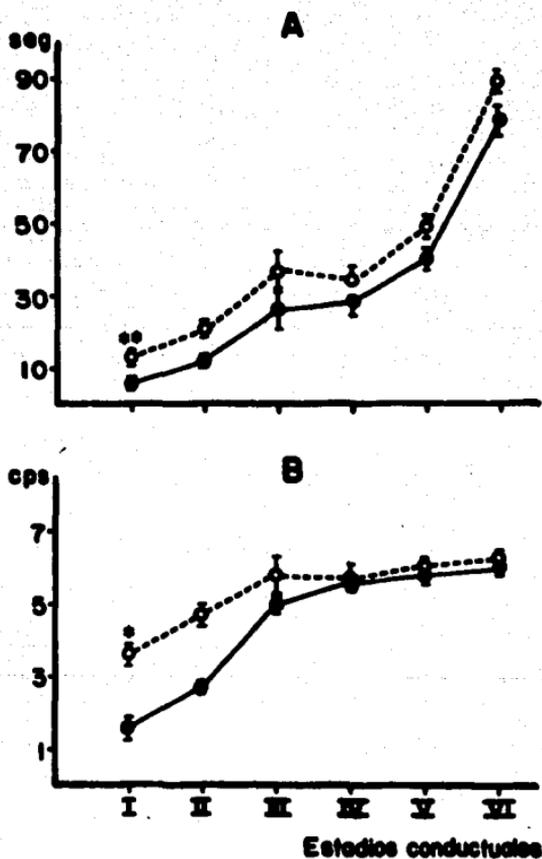


Figura 12. Valores promedio (\pm EE) de la duración en segundos (A) y la frecuencia en ciclos por segundo (B) de las posdescargas durante los diferentes estadios conductuales de ambos grupos de animales. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$.

Histología

El lugar donde se localizaron los electrodos de estimulación se puede observar en la figura 13. Nótese que los electrodos se localizaron en los núcleos amigdalinos, principalmente en el núcleo central y lateral.

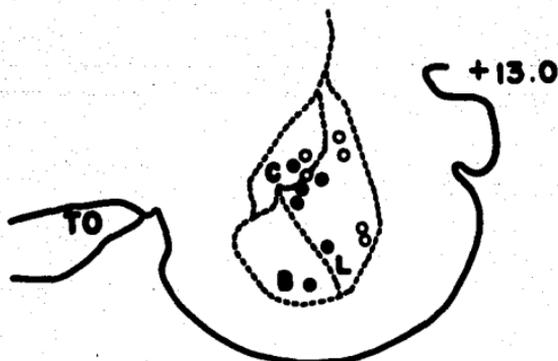


Figura 13. Diagrama de los núcleos amigdalinos que muestran la localización de los electrodos de estimulación de los animales estimulados durante la vigilia (círculos blancos) y durante la fase de SP (círculos negros). Abreviaturas: C, núcleo central; B, núcleo basal; L, núcleo lateral; TO, tracto óptico. Nótese que en ambos grupos la distribución de los electrodos es semejante.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que el SP ejerce una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis.

El número de estímulos necesarios para provocar la primer crisis convulsiva generalizada del kindling fue mayor en el grupo de gatos estimulados durante el SP que en los animales estimulados durante la vigilia. La propagación de las ponedescargas amigdalinas provocadas por el kindling, hacia la amígdala contralateral y la corteza motora, fue significativamente más lenta al aplicar los estímulos durante el SP y concomitantemente, la duración de los dos primeros estadios conductuales del kindling fueron más duraderos en los animales estimulados durante el SP. Asimismo, la duración y la frecuencia de las ponedescargas fueron menores durante los dos primeros estadios conductuales del kindling.

El proceso del kindling como modelo experimental de epilepsia (Goddard et al., 1969) ha sido utilizado en el gato por numerosos autores. Los resultados obtenidos con la estimulación amigdalina diaria durante el estado de vigilia muestran que para establecer el kindling amigdalino se requiere un promedio de 18 (Tanaka y Naquet, 1975) o 25 estímulos (Sato y Nakashima, 1975; Wada y Sato, 1974). Los resultados de la presente tesis, muestran que se requirieron 21 estimulaciones en promedio durante la vigilia, lo cual, por una parte, indica que estos resultados concuerdan con los descritos por otros autores y por otra parte, confirma la consistencia de la evolución del kindling.

Ha quedado bien demostrado que el umbral electroconvulsivo (Cohen et al., 1970) o el umbral a las crisis generalizadas del kindling ya establecido (Sato

y Nakaahima, 1975; Rondouin et al., 1980; Shouse, 1986) es más elevado durante el SP que durante la vigilia. Sin embargo en el presente trabajo, al determinar el umbral a las posdescargas iniciales del proceso del kindling, no se encontraron diferencias significativas entre el umbral de las posdescargas provocadas durante el SP y las provocadas durante la vigilia. El hecho de que no haya diferencias en el umbral, explicaría que durante el SP pueden aparecer solamente descargas focales (predominantemente de origen temporal) y no crisis convulsivas generalizadas, como ha sido descrito en pacientes epilépticos (Cadilhac et al., 1965; Gastaut et al., 1965; Broughton, 1984; Passouant, 1984). Por otro lado, estos resultados apoyan aún más la inhibición del SP sobre la epileptogénesis encontrada en el presente trabajo ya que en ambos grupos de gatos, el proceso del kindling amigdalino se inició con estímulos de intensidad semejante. Asimismo, sugieren entonces que la influencia inhibitoria del SP sobre la evolución del kindling amigdalino, se ejerce principalmente sobre la propagación y la generalización de las descargas focales, como es demostrado en el presente estudio.

Existen evidencias del papel inhibitorio de la formación reticular sobre la actividad epiléptica. Arduini et al. (1952) y Fernández-Guardiola et al. (1961) encontraron que la estimulación de la formación reticular bulbar (FRB) o de la formación reticular mesencefálica (FRM) ventral respectivamente, inhibe las crisis inducidas por estricnina o por metrazol. Libet et al. (1977) han mostrado en la rata que la estimulación eléctrica unilateral del núcleo locus coeruleus o de su vecindad, suprime bilateralmente las descargas epileptiformes corticales provocadas por una dosis subconvulsiva de metrazol. Asimismo, la es-

estimulación eléctrica del locus coeruleus suprime la actividad epiléptica producida por la aplicación tópica de cobalto (Fischer et al., 1983) o de penicilina (Newman, 1984). Por otro lado, la destrucción bilateral del locus coeruleus incrementa la susceptibilidad a la crisis, como lo ha demostrado Bourn (1975). Ehlers et al. (1980) encontraron que la sección de la región caudal del tegmento mesencefálico, donde se encuentra la vía noradrenérgica ascendente, facilita el kindling amigdalino en ratas. A su vez, Jiménez-Rivera et al. (1987) encontraron que la estimulación del locus coeruleus durante 20 o 30 minutos antes de la aplicación de cada estímulo del kindling amigdalino en la rata, alargó el primer estadio conductual y acortó la duración de la primera crisis convulsiva generalizada.

Las regiones correspondientes a la formación reticular bulbar y mesencefálica, contienen a los núcleos locus coeruleus, locus coeruleus alfa, subcoeruleus, núcleo parabrachialis lateralis, área X, el campo tegmental gigante-celular, núcleo reticular tegmental, núcleo reticularis mega-celularis y a los núcleos reticularis pontis oralis y caudalis, que participan en la instalación y mantenimiento del SP y en la generación de sus fenómenos fásicos (actividad PGO) (Jouvet, 1972; Hobson et al., 1974; McCarley e Ito, 1983; Sakai, 1985). El hecho de que la estimulación de la FRM, FRB y del locus coeruleus o su vejeidad inhiba la actividad convulsiva o retrase el proceso del kindling, apoya la participación de las estructuras donde se integran los mecanismos responsables del SP, en la inhibición de las crisis.

El hecho de que las descargas focales límbicas o corticales, que aparecen durante el SP, sean suprimidas durante los movimientos oculares rápidos de es-

ta fase del sueño, también apoya la participación de los mecanismos del SP en la inhibición de las crisis (Montplaisir et al., 1982). Se ha demostrado en el gato que la amígdala envía fibras hacia la FRM y hacia las estructuras pontinas generadoras de los potenciales FGO: el núcleo locus coeruleus, el núcleo subcoeruleus, el núcleo parabrachialis lateralis y el campo tegmental lateral. De modo recíproco, estas estructuras envían fibras hacia el complejo nuclear amigdalino, principalmente al núcleo central (Hopkins y Holstege, 1978).

En el presente trabajo, los animales del grupo KSP fueron estimulados durante o inmediatamente después de una salva de potenciales FGO del SP, lo cual apoya la idea de que los mecanismos responsables de los fenómenos físicos de esta fase del sueño ejercen también una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis. Calvo y Fernández-Guardiola (1984) mostraron que la actividad FGO se propaga hacia la amígdala del lóbulo temporal. Probablemente, esta propagación provoque la despolarización de sus células, lo cual restaría eficacia al estímulo amigdalino y explicaría en parte la menor duración y frecuencia de la posdescargas observadas durante las etapas iniciales del kindling. Por otra parte, la propagación de la actividad FGO hacia varias regiones del cerebro anterior se ha relacionado con un incremento en el disparo neuronal (Jouvet, 1972; Callaway et al., 1987) y con la inhibición de la información sensorial aferente a nivel de los primeros núcleos de relevo, como consecuencia de una despolarización neuronal (Malcom et al., 1970; Laurent et al., 1974b). De esta manera, la menor duración y la baja frecuencia de las posdescargas en los animales del grupo KSP pueden ser explicadas en parte por los cambios en la excitabilidad neuronal de la amígdala provocados por la propagación de la activi-

dad PGO hacia esta estructura.

Desde el punto de vista neuroquímico se han involucrado a las catecolaminas y a la 5-HT en los mecanismos de mantenimiento e instalación del SP respectivamente (Jouvet, 1972). Existen trabajos experimentales donde se han relacionado el nivel de catecolaminas cerebrales con la susceptibilidad a las crisis. Sato y Nakashima (1975), encontraron que los niveles de catecolaminas están disminuidos significativamente una semana después de la última estimulación del kindling hipocámpico en gatos. Engel y Sharpless (1977) también encontraron una reducción significativa de los niveles de catecolaminas en la amígdala estimulada, hasta un mes después del establecimiento del kindling amigdalino. Farjo y Blackwood (1978) encontraron un decremento significativo en la actividad de la tirosina hidroxilasa en la amígdala estimulada, un mes después del kindling amigdalino. En un trabajo reciente, Lewis et al. (1987) examinaron los efectos del kindling amigdalino a corto (2 semanas) y a largo plazo (4 semanas) sobre las concentraciones de catecolaminas cerebrales y encontraron que los niveles cerebrales de noradrenalina disminuyen significativamente en la corteza frontal a las dos semanas. A las cuatro semanas encontraron que las concentraciones de noradrenalina estaban disminuidas significativamente en la amígdala y el hipotálamo. Otros estudios también apoyan la influencia inhibitoria catecolaminérgica sobre el desarrollo del kindling. La aplicación de 6-OHDA en una o ambas amígdalas (McIntyre, 1980), en las fibras noradrenérgicas ascendentes (Corcoran y Mason, 1980), o en los ventrículos cerebrales (Arnold et al., 1973; Corcoran et al., 1974; McIntyre y Edson, 1981), facilita el kindling. Asi-

mismo, Westerberg et al. (1984) encontraron que la noradrenalina participa inhibiendo los primeros estadios del kindling, hecho que coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo. Recientemente, Carre y Harley (1986) encontraron que la administración intraperitoneal de N-(2-chloroethyl)-N-ethyl bromobenzylamina (DSP-4), neurotoxina que destruye a las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, facilita el kindling.

Con base en los datos anteriores, el retraso en el desarrollo del kindling encontrado al aplicar el estímulo durante el SP, puede ser debido a la influencia de los componentes noradrenérgicos intrínsecos del SP sobre la amígdala del lóbulo temporal. Esto se ve apoyado por los trabajos de Libet et al. (1977), Fischer et al. (1983) y Newman (1984) quienes encontraron la supresión de descargas epilépticas provocadas por metrazol, cobalto o penicilina, respectivamente, cuando estimularon al locus coeruleus. La estimulación eléctrica de esta estructura, de los núcleos adyacentes y de sus fibras ascendentes provoca el aumento en la liberación y recambio de norepinefrina en estructuras del cerebro anterior (Anlezark et al., 1975). Como se mencionó el locus coeruleus y núcleos adyacentes participan en la integración del SP.

La disminución de los niveles cerebrales de 5-HT por la administración de reserpina o bien, por la destrucción de los núcleos del rafo, acelera el proceso del kindling (Arnold et al., 1973; Racine y Coscina, 1979). En cambio, el aumento de la liberación de 5-HT en el cerebro anterior, mediante la estimulación eléctrica del rafo, bloquea el proceso del kindling (Kovacs y Zool, 1974). Se ha mostrado que la 5-HT juega un papel importante en la instalación del SP. Fernández-Guardiola et al. (1981) encontraron que el kindling del nú-

cio rafe dorsalis provoca el acortamiento progresivo de la latencia al SP. Es de interés hacer notar que aunque la estimulación provocó posdescargas de larga duración en el núcleo del rafe, nunca culminó en crisis convulsivas generalizadas. Caspuglio et al. (1979) encontraron que el congelamiento de los núcleos rafe centralis, magnus, obscurus y pontis, impiden la instalación del SP. Caspuglio et al. (1981) también encontraron que las células serotoninérgicas del núcleo rafe magnus aumentan su frecuencia de descarga durante el SP. Probablemente, los componentes serotoninérgicos del SP también juegan un papel en el retraso del kindling.

Recientemente se ha destacado el papel de factores proteínicos, aún no determinados, en los mecanismos del SP. Estos factores participan en la regulación de la ocurrencia del SP a largo plazo y se ha mostrado que se acumulan en el líquido cefalorraquídeo (Jouvet, 1982; Sallanon et al., 1983; Petitjean et al., 1985). Sin embargo, actualmente es difícil interpretar su papel, pues la administración de inhibidores de la síntesis proteínica impide el desarrollo del kindling (Morrel et al., 1975; Cain et al., 1980) y también suprime la ocurrencia del SP (Petitjean et al., 1979; Jouvet, 1982). Por otro lado, esto apunta hacia la participación de los componentes catecolaminérgicos de los mecanismos del SP como candidatos para la inhibición del desarrollo de crisis convulsivas.

Por otra parte, se ha destacado la participación del sistema encefalinérgico en el proceso del kindling. La administración de naloxona facilita el kin-

ding amigdalino en ratas (Corcoran y Wada, 1979; Hardy et al., 1980) y gatos (Fernández-Guardiola et al., 1986). La administración de esta droga a humanos les reduce significativamente el SP (Atkinson et al., 1985). Resultados preliminares, de nuestro laboratorio, muestran que la administración de naltrexona alarga la latencia al SP y tiende a disminuir esta fase de sueño. Estos hechos indican que probablemente las encefalinas también podrían jugar un papel en los mecanismos del SP y a su vez en la influencia inhibitoria del SP sobre la epileptogénesis.

En la rata, Mohri y Sato (1982) analizaron la evolución del kindling amigdalino durante la vigilia, el SOL y el SP. Estos autores encontraron que el kindling se establece con un menor número de estimulaciones durante la fase de SP que durante el SOL o durante la vigilia, proponiendo que el SP facilita al proceso del kindling. Los resultados de Mohri y Sato no concuerdan con los obtenidos en la presente tesis. Una probable explicación de esta discrepancia sería que dichos autores estimularon un núcleo diferente, el núcleo amigdalino cortical. Se ha demostrado que el kindling evoluciona con mayor o menor velocidad dependiendo del núcleo amigdalino estimulado (Le Gal La Salle, 1981). A la fecha no ha sido analizada la evolución del kindling amigdalino en gatos durante las diferentes fases del sueño. Otra probable explicación sería la diferencia entre las especies utilizadas por estos autores y en el presente trabajo. Además, se ha demostrado que la cepa Sprague Dewley, utilizada por Mohri y Sato es donde se desarrolla el kindling con un menor número de estimulaciones (Racine et al., 1973).

Durante los experimentos se pudo observar que cuando la posdescarga amigdalina solamente ocurría de manera ipsilateral, esto coincidía con el primer estadio conductual. Asimismo, cuando la posdescarga amigdalina se propagaba hacia la amígdala contralateral, esto coincidía con la instalación del segundo estadio conductual y la propagación de la posdescarga hacia la corteza sensitivomotora era concomitante con los demás estadios (III, IV, V y VI), que se acompañan de componentes motores del cuello y las extremidades. El hecho de que las posdescargas se propagaran más lentamente en los animales estimulados durante el SP, explica la mayor duración de los primeros estadios conductuales.

Es de interés hacer notar, que algunos gatos estimulados durante el SP no presentaron los estadios conductuales IV o V. Aunque los animales ya se despertaban después del estímulo en estos estadios, probablemente, el sistema motor no se encuentra en las mismas condiciones de funcionamiento que en la vigilia, pues durante el SP hay una atonía muscular, principalmente de los músculos antigravitatorios. Otra explicación sería que probablemente la propagación de la posdescarga hacia la corteza sensitivomotora sea más restringida en estos animales que en los estimulados durante la vigilia. El hecho de que la propagación de las posdescargas de una amígdala hacia la otra y hacia la corteza motora sea más lenta en los gatos del grupo KSP, apoya esta idea.

Otro hecho que podría explicar la ausencia de algunos estadios conductuales en el grupo KSP es que la evolución de la duración de las posdescargas en estos gatos no fue de manera uniforme, como la observada en los animales estimulados durante el estado de vigilia, sino que el incremento en la duración de las posdescargas, en cada gato, en un principio fue lento y de pronto mostró

un incremento más acelerado que el mostrado por los animales del grupo KV.

El kindling además de ser un modelo experimental de epilepsia, se ha propuesto como un modelo de aprendizaje y memoria, lo cual implica cambios plásticos del sistema nervioso central. Por otro lado, se ha propuesto que una de las funciones del SP es la de favorecer la consolidación de la memoria. Sin embargo, los resultados obtenidos indicarían lo contrario, que la fase de SP lentifica los cambios plásticos en el sistema nervioso central. Esto último, permite pensar o proponer que una de las funciones del SP sería entonces, la de proteger al sistema nervioso de cambios bruscos de la excitabilidad neuronal y de esta manera, impedir la actividad convulsiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Albright, P.S., Burnham, W.M. and Okazaki, M., Effects of atropine sulfate on amygdaloid kindling in the rat, *Exp. Neurol.*, 66 (1979) 409-412.
- 2 Alonso-de-Florida, F. and Delgado, J.M.R., Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of amygdala, *Am. J. Physiol.*, 193 (1958) 223-229.
- 3 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 (1975) 677-681.
- 4 Arduini, A. and Lairy-Bounes, G.C., Action de la stimulation électrique de la formation reticulatoire du bulbe et des stimulations sensorielles sur les ondes strychniques corticales chez le chat encéphale isolé, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 4 (1952) 503-512.
- 5 Arnold, P.S., Racine, R.J. and Wise, R.A., Effects of atropine, reserpine, 6-hydroxydopamine and handling on seizure development in the rat, *Exp. Neurol.*, 40 (1973) 457-470.
- 6 Aserinsky, E. and Kleitman, N., Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep, *Science*, 118 (1953) 273-274.
- 7 Atkinson, R.L., Suratt, P.M., Wilhoit, S.C. and Recant, L., Maloxone improves sleep apnea in obese humans, *International Journal of Obesity*, 9 (1985) 233-239.
- 8 Baghdoyan, H.A., Monaco, A.P., Rodrigo-Angulo, M.L., Assens, F., McCarley, R.W. and Hobson, J.A., Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 231 (1984b) 173-180.
- 9 Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. and Hobson, J.A., Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions, *Brain Res.*, 306 (1984a) 39-52.
- 10 Baldy-Moulinier, M., Touchon, J., Besset, A., Billiard, M., Cadilhac, J. and Passouant, P., Sleep architecture and epileptic seizures. In R. Degon and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 109-118.

- 11 Benedek, G., Synchronizing mechanisms in the basal forebrain area: distribution and characteristics, Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research, (1987) 436.
- 12 Berger, H., Über das elektroencephalogramm des menschen, Arch. Psychiatr. Nervenkr., 87 (1929) 527-570.
- 13 Bergonzi, P., Chiurulla, C., Cianchetti, C. and Quattrini, A., Effetti della "REM-deprivation" negli epilettici (attivata patologica EEG, fasi e cicli del sonno), Riv. Pat. Nerv. Ment., 93 (1972) 49-59.
- 14 Bergonzi, P., Mazza, S., Mennuni, G. and Zolo, P., Selective sleep deprivation (stage IV) in epileptic patients with partial seizures, Arch. Psicol. Neurol. Psichiatr., 36 (1975) 313-318.
- 15 Besset, A., Influence of generalized seizures on sleep organization. In M.B. Sterman, M.W. Shouse, and P. Passouant (eds.), Sleep and Epilepsy, Academic Press, New York, 1982, pp. 339-346.
- 16 Bizzi, E. and Brooks, D.C., Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during sleep, Arch. Ital. Biol., 101 (1963) 666-680.
- 17 Blackwood, D.H.R., Martin, M.J. and Howe, J.G., A study of the role of the cholinergic system in amygdaloid kindling in rats, Psychopharmacology, 76 (1982) 66-69.
- 18 Bliss, T.V.P. and Gardner-Medwin, A.R., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path, J. Physiol., 232 (1973) 357-373.
- 19 Bliss, T.V.P. and Lomo, T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path, J. Physiol., 232 (1973) 331-356.
- 20 Bourn, W.M., Modulation of audiogenic seizures by cortical norepinephrine in the rat, Neurosci. Abstr., 1 (1975) 710.
- 21 Bremer, F., Cerveau "isole" et physiologie du sommeil, C. R. Soc. Biol. (Paris), 118 (1935) 1235-1241.
- 22 Briones, R. and Fernández-Guardiola, A., Efecto de la Levo-DOPA mes un inhibidor de la descarboxilasa, sobre la activación cerebral paroxística progresiva ("Kindling") de la amígdala central del lóbullo temporal, en el gato, XXV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, (1982) 67.

- 23 Droughton, R.J., Epilepsy and sleep: a synopsis and prospectus. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 317-356.
- 24 Burnham, W.M., Primary and "transfer" seizure development in the kindled rat, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) 417-428.
- 25 Cadilhac, J., Vlahovitch, B. and Delange-Walter, M., Considerations sur les modifications des décharges épileptiques au cours de la période des mouvements oculaires. In H. Fischgold (ed.), *Sommeil de nuit normal et pathologique*, Masson, Paris, 1965, pp. 275-282.
- 26 Cain, D.P., Seizure development following repeated electrical stimulation of central olfactory structures, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 290 (1977) 200-216.
- 27 Cain, D.P. and Corcoran, M.E., Intracerebral B-endorphin, met-enkephalin and morphine: kindling of seizures and handling-induced potentiation of epileptiform effects, *Life Sci.*, 34 (1984) 2535-2542.
- 28 Cain, D.P. and Corcoran, M.E., Epileptiform effects of met-enkephalin, B-endorphin and morphine: kindling of generalized seizures and potentiation of epileptiform effects by handling, *Brain Res.*, 336 (1985) 327-336.
- 29 Cain, D.P., Corcoran, M.E. and Staines, W.A., Effects of protein synthesis inhibition on kindling in the mouse, *Exp. Neurol.*, 68 (1980) 409-419.
- 30 Callaway, C. W., Lydic, R., Baghdoyan, H. A. and Hobson, J. A., Pontogeniculoccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep, *Cal. Mol. Neurobiol.*, 7 (1987) 105-149.
- 31 Calvo, J.M., "Estudio de la actividad eléctrica del sueño paradójico en el gato (*Felis catus*): procesos de generación rombencefálica y propagación a los sistemas talámico, visual y límbico". Tesis de doctorado. UNAM, México, D.F., 1983.
- 32 Calvo, J.M. and Fernández-Guardiola, A., Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat., *Sleep*, 7 (1984) 202-210.
- 33 Carre, G. and Harley, C., DSP-4 treatment accelerates kindling, *Exp. Neurol.*, 94 (1986) 812-816.

- 34 Cespuglio, R., Faradji, H., Gomez, M.E. and Jouvet, M., Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats, *Neurosci. Lett.*, 24 (1981) 133-138.
- 35 Cespuglio, R., Faradji, H. and Jouvet, M., Detection voltamétrique des composés 3-hydroxyindols extracellulaires au niveau des corps cellulaires et des terminaisons du système du raphe: variations pendant le cycle veille-sommeil chez le rat en expérimentation chronique, *C. R. Acad. Sc. Paris.*, 296 (1983) 611-616.
- 36 Cespuglio, R., Gomez, M.E., Walter, E. and Jouvet, M., Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphe sur les états de vigilance chez le chat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 47 (1979) 289-306.
- 37 Cespuglio, R., Laurent, J.P. and Jouvet, M., Etude des relations entre l'activité ponto-geniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous reserpine, *Brain Res.*, 83 (1975) 319-335.
- 38 Cohen, H. and Dement, W.C., Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock, *Science*, 154 (1966) 396-398.
- 39 Cohen, H., Thomas, J. and Dement, W.C., Sleep stages, REM deprivation and electroconvulsive threshold in the cat, *Brain Res.*, 19 (1970) 317-321.
- 40 Cohen, H.B. and Dement, W.C., Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase, *Science*, 150 (1965) 1318-1319.
- 41 Corcoran, M.E., Fibiger, H.C., McCaughran, J.A. and Wada, J.A., Potentiation of amygdaloid kindling and metrazol-induced seizures by 6-hydroxydopamine in rats, *Exp. Neurol.*, 45 (1974) 118-133.
- 42 Corcoran, M.E. and Mason, S.T., Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling, *Brain Res.*, 190 (1980) 473-484.
- 43 Corcoran, M.E. and Wada, J.A., Naloxone and the kindling of seizures, *Life Sci.*, 24 (1979) 791-795.
- 44 Corcoran, M.E., Wada, J.A., Wake, A. and Urstad, H., Failure of atropine to retard amygdaloid kindling, *Exp. Neurol.*, 51 (1976) 271-275.

- 45 Delgado, J.M.R. and Sevillano, M., Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 13 (1961) 722-733.
- 46 Delorme, F., Fromet, J.L. and Jouvet, M., Suppression du sommeil par la p-chlorométhamphetamine et p-clorophénylalanine, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 160 (1966) 2347-2351.
- 47 Douglas, R.M. and Goddard, G.V., Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus, *Brain Res.*, 86 (1975) 205-215.
- 48 Drucker-Colin, R., Protein molecules and the regulation of REM sleep: possible implications for function. In R. Drucker-Colin, M. Shkurovich, and M.B. Sterman (eds.), *The Functions of Sleep*, Academic Press, New York, 1979, pp. 99-111.
- 49 Dusan-Peyrethon, D. and Froment, J.L., Effets du disulfiram sur les états de sommeil chez le chat, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162 (1968) 2141-2145.
- 50 Dusan-Peyrethon, D., Peyrethon, J. and Jouvet, M., Suppression élective du sommeil paradoxal chez le chat par alpha méthyl-dopa, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162 (1968) 116-118.
- 51 Echeverría, M.C., De l'épilepsie nocturne, *J. Ann. Med. Psychol.*, 6 (1879) 177-197.
- 52 Ehlers, C.L., Clifton, D.K. and Sawyer, C.H., Facilitation of amygdala kindling in the rat by transecting ascending noradrenergic pathway, *Brain Res.*, 189 (1980) 274-276.
- 53 Engel, J. and Sharpless, M., Long lasting depletion of catecholamines in the rat amygdala induced by kindling stimulation, *Brain Res.*, 136 (1977) 381-386.
- 54 Farjo, I.B. and Blackwood, D.H.R., Reduction in tyrosine hydroxylase activity in the rat amygdala induced by kindling stimulation, *Brain Res.*, 153 (1978) 423-426.
- 55 Fere, L., *Les épilepsies et les épileptiques* Alcan, Paris, 1890.
- 56 Fernández-Guardiola, A., Alcaraz, M.V. and Guzmán, F.C., Inhibition of convulsive activity by the reticular formation, *Acta Neurol. Latinoam.*, 7 (1961) 30-36.

- 57 Fernández-Guardiola, A. and Ayala, F., Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 30 (1971) 547-555.
- 58 Fernández-Guardiola, A., Calvo, J.M. and Pellicer, F., Long-term synaptic potentiation and burst response increment could be due to enkephalinergic disinhibition. Experiments on the spinal cord and amygdaloid kindling. In J.A. Wada (ed.), *Kindling 3*, Raven Press, New York, 1986, pp. 157-172.
- 59 Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L. and Calvo, J.M., Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. In J.A. Wada (ed.), *Kindling 2*, Raven Press, New York, 1981, pp. 123-135.
- 60 Fernández-Guardiola, A., Okujava, V. and Guma, E., Peripheral and central phenomena of post-epileptic extinction, *Epilepsia*, 9 (1968) 303-310.
- 61 Fischer, W., Kastner, I., Lasek, R. and Muller, M., Wirkung der reizung des locus coeruleus auf kobalt-induzierte soukoatufirne aktivitat bei der ratte, *Biomed. Biochim. Acta*, 42 (1983) 1179-1187.
- 62 Fonberg, E. and Delgado, J.M.R., Avoidance and alimentary reactions during amygdala stimulation, *J. Neurophysiol.*, 24 (1961) 651-664.
- 63 Freeman, F.G., Development of kindled seizures and circadian rhythms, *Behav. Neural Biol.*, 30 (1980) 231-235.
- 64 Fujimori, M. and Himwich, H.E., The effect of alpha methyl p-tyrosine on sleep in rabbits, *Fed. Proc.*, (1971) 541.
- 65 Gastaut, H., Batini, C., Fressy, J., Broughton, R., Tassinari, C.A. and Vittini, F., Etude electroencephalographique des phenomenes episodiques epileptiques au cours du sommeil. In H. Fischgold (ed.), *Sommeil de nuit normal et pathologique*, Masson, Paris, 1965, pp. 239-254.
- 66 Gee, K.W., Hollinger, M.A., Bowyer, J.F. and Killam, E.K., Modification of dopaminergic receptor sensitivity in rat brain after amygdaloid kindling, *Exp. Neurol.*, 66 (1979) 771-777.
- 67 Gnadt, J.W. and Pegrum, V., Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat, *Brain Res.*, 384 (1986) 29-41.
- 68 Goddard, G.V. and Douglas, R.M., Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory?, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) 385-394.

- 69 Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K., A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, *Exp. Neurol.*, 25 (1969) 295-330.
- 70 Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive diseases. Their causes, symptoms and treatment* Churchill, London, 1901.
- 71 Guzmán, F.C., Alcares, M. and Fernández-Guardiola, A., Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology, *Bol. Estud. Med. Biol.*, 16 (1958) 29-31.
- 72 Hardy, C., Panksepp, J., Rossi, J. and Zolovick, J., Naloxone facilitates amygdaloid kindling in rats, *Brain Res.*, 194 (1980) 293-297.
- 73 Hazra, J., Effect of hemicholinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat, *Europ. J. Pharmacol.*, 11 (1970) 395-397.
- 74 Henriksen, S.J., Jacobs, B.L. and Dement, W.C., Dependence of REM sleep PGO waves on cholinergic mechanisms, *Brain Res.*, 48 (1972) 412-416.
- 75 Hernández-Peón, R., Chavez-Ibarra, G., Morgane, P.J. and Timo-Iaria, C., Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior, *Exp. Neurol.*, 8 (1963) 93-111.
- 76 Hess, W.R., Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 2 (1944) 305-344.
- 77 Hobson, J.A., McCarley, R.W., Pivik, R.T. and Freeman, R., Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep, *J. Neurophysiol.*, 37 (1974) 497-511.
- 78 Hobson, J.A., McCarley, R.W. and Wyzinski, P.W., Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups, *Science*, 189 (1975) 55-58.
- 79 Hopkins, D.A. and Holstege, G., Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat, *Exp. Brain Res.*, 32 (1978) 529-547.
- 80 Jacobs, J.A., Henriksen, S.J. and Dement, W.C., Neurochemical bases of the PGO wave, *Brain Res.*, 48 (1972) 406-411.
- 81 Janz, D., The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle, *Epilepsia*, 3 (1962) 69-109.
- 82 Jimenez-Rivera, C., Voltura, A. and Weiss, G.K., Effect of locus ceruleus stimulation on the development of kindled seizures, *Exp. Neurol.*, 95 (1987) 13-20.

- 83 Jouvét, M., Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique, *Arch. ital. Biol.*, 100 (1962) 125-206.
- 84 Jouvét, M., The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. In M. Jouvét and G. Moruzzi (eds.), *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Reviews of Physiology*, Heidelberg, New York, 1972, pp. 166-307.
- 85 Jouvét, M., Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound. In W.P. Koella (ed.), *Sleep 1982. Physiology, Pharmacology, Sleep Factors, Memory, Sleep Deprivation, Hypnotics*, Karger, Basel, New York, 1982, pp. 2-18.
- 86 Jouvét, M. and Michel, F., Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésoencéphalique chronique, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 153 (1959) 422-425.
- 87 Jouvét, M., Michel, F. and Courjon, J., Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 153 (1959) 1024-1028.
- 88 Joy, R.N., The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5 (1985) 41-65.
- 89 Joy, R.N., Albertson, T.E. and Stark, L.G., Anticonvulsant properties of the GABA receptor agonist, progabide, in the kindled amygdaloid seizure model of epilepsy, *Fed. Proc.*, 42 (1983) 362.
- 90 Joy, R.N., Stark, L.G., Gordon, L.S., Peterson, S.L. and Albertson, T. E., Chronic cholinesterase inhibition does not modify amygdaloid kindling, *Exp. Neurol.*, 73 (1981) 588-594.
- 91 King, C.D. and Jewett, R.E., The effects of alpha-methyltyrosine on sleep and brain norepinephrine in cats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 177 (1971) 188-195.
- 92 Kostopoulos, G. and Gloor, P., A mechanism for spike-wave discharge in feline penicillin epilepsy and its relationship to spindle generation. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 11-27.
- 93 Kovacs, D.A. and Zoll, J.G., Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat, *Brain Res.*, 70 (1974) 165-169.

- 94 Lanfumev, L., Dugovic, C. and Adrien, J., B1 and B2 adrenergic receptors: The role in the regulation of paradoxical sleep in the rat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 60 (1985) 558-567.
- 95 Laurent, J.P., Caspuglio, R. and Jouvet, M., Delimitation des voies ascendantes de l'activite ponto-geniculo-occipitale chez le chat, *Brain Res.*, 65 (1974a) 29-52.
- 96 Laurent, J.P., Caspuglio, R. and Jouvet, M., Reversible suppression of the geniculate FGO waves and of the concomitant increase of excitability of the intrageniculate optic nerve terminals, *Brain Res.*, 81 (1974b) 558-563.
- 97 Le Gal La Salle, G., Amygdaloid kindling in the rat: regional differences and general properties. In J.A. Wada (ed.), *Kindling 2*, Raven Press, New York, 1981, pp. 31-48.
- 98 Leech, C.K. and McIntyre, D.C., Kindling rates in inbred mice: an analog to learning?, *Behav. Biol.*, 16 (1976) 439-452.
- 99 Leviel, V. and Naquet, R., A study of the action of valproic acid on the kindling effect, *Epilepsia*, 18 (1977) 229-234.
- 100 Lewis, J., Westerberg, V. and Corcoran, M.E., Monoaminergic correlates of kindling, *Brain Res.*, 403 (1987) 205-212.
- 101 Libet, B., Bleason, C.A., Wright, E.W. and Feinstein, B., Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat by stimulation in the vicinity of locus coeruleus, *Epilepsia*, 18 (1977) 451-462.
- 102 Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobert, G., Further observations on the rhythms of the cerebral cortex during sleep, *Science*, 82 (1935) 198-200.
- 103 Malcom, L.J., Bruce, I.S.C. and Burke, W., Excitability of the lateral geniculate nucleus in the alert, non-alert and sleeping cat, *Exp. Brain Res.*, 10 (1970) 283-297.
- 104 Maru, E. and Goddard, G.V., Alteration in dentate neuronal activities associated with perforant path kindling. I. Long-term potentiation of excitatory synaptic transmission, *Exp. Neurol.*, 96 (1987) 19-32.
- 105 Matsumoto, J. and Jouvet, M., Effets de reserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux etats de sommeil, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 158 (1964) 2137-2140.

- 106 Matsuyama, S., Coindet, J. and Mouret, J., 6-hydroxydopamine intracisternale et sommeil chez le rat, *Brain Res.*, 57 (1973) 85-95.
- 107 McCarley, R.W. and Ito, K., Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO waves generation., *Brain Res.*, 280 (1983) 343-348.
- 108 McIntyre, D.C., Amygdala kindling in rats: facilitation after local amygdala norepinephrine depletion with 6-hydroxydopamine, *Exp. Neurol.*, 69 (1980) 395-407.
- 109 McIntyre, D.C. and Edson, N., Facilitation of amygdala kindling after norepinephrine depletion with 6-hydroxydipamine in rats, *Exp. Neurol.*, 74 (1981) 748-757.
- 110 McNamara, J.O., Muscarinic cholinergic receptors participate in the kindling model of epilepsy, *Brain Res.*, 154 (1978) 415-420.
- 111 McNamara, J.O., Byrne, M.C., Dasheiff, R.M. and Fitz, J.G., The kindling model of epilepsy: a review, *Prog. Neurobiol.*, 15 (1980) 139-159.
- 112 Mendelson, W.B., Gillin, J.C., Dawson, S.D., Levy, A.J. and Wyatt, R.J., Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat, *Brain Res.*, 201 (1980) 240-244.
- 113 Mikiten, T., Niebyl, P. and Hendley, C., EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat, *Fed. Proc.*, 20 (1961) 327.
- 114 Mohri, Y. and Sato, S., Kindling during wakefulness and sleep in rats. In H. Akimoto, H. Kazamatsuri, M. Seino, and A.A. Ward (eds.), *Advances in epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York, 1982, pp. 474-480.
- 115 Monti, J.M., Fernandez, M., Jantos, H. and Hawkins, M., Modulation of sleep and wakefulness by dopamine D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 409.
- 116 Montplaisir, J., Laverdiere, M. and Saint-Hilaire, J.M., Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 301-314.
- 117 Morrel, P., Tsuru, N., Hoepfner, T.J., Morgan, D. and Harrison, H., Secondary epileptogenesis in frog forebrain: effect of inhibition of protein synthesis, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) 407-416.

- 118 Moruzzi, G. and Magoun, H.W., Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1 (1949) 455-473.
- 119 Muret, J.R., Jeannerod, M. and Jouvet, M., L'activite electrique du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat, *J. Physiol. (Paris)*, 55 (1963) 305-306.
- 120 Myslobodsky, M.S. and Valenstein, E.S., Amygdaloid kindling and the GABA system, *Epilepsia*, 21 (1980) 163-175.
- 121 Kauta, W.J.H., Hypothalamic regulation of sleep in rats. Experimental study, *J. Neurophysiol.*, 9 (1946) 283-316.
- 122 Newman, R.S., Suppression of penicillin induced epileptiform activity by locus coeruleus (LC) or noxious stimulation, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10 (1984) 406.
- 123 Niedermeyer, E., Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 191-207.
- 124 Owen, M. and Bliss, E.L., Sleep loss and cerebral excitability, *Am. J. Physiol.*, 218 (1970) 171-173.
- 125 Passouant, P., Historical views on sleep and epilepsy. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 1-6.
- 126 Passouant, P., Historical aspects of sleep and epilepsy. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep Deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 67-73.
- 127 Peterson, S.L., Albertson, T.E., Stark, L.G., Joy, R.M. and Gordon, L. S., Cumulative after-discharge as the principal factor in the acquisition of kindled seizures, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 51 (1981) 192-200.
- 128 Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., David, M. and Jouvet, M., Effets du chloramphenicol sur le sommeil du chat- Comparaison avec le thiamphenicol, l'erythromycine et l'oxytetracycline, *Psychopharmacology*, 66 (1979) 147-153.
- 129 Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., Sallanon, M. and Jouvet, M., Insomnie par administration de parachlorophenylalanine: reversibilite par injection peripherique ou centrale de 5-hydroxytryptophane et de serotonine, *Sleep*, 8 (1985) 56-67.

- 130 Pinel, J.P.J., Mucha, R.F. and Phillips, A.G., Spontaneous seizures generated in rats by kindling: a preliminary report, *Physiol. Psychol.*, 3 (1975) 127-129.
- 131 Racine, R., Kindling: the first decade, *Neurosurgery*, 3 (1978) 234-252.
- 132 Racine, R. and Coscina, D.V., Effects of midbrain raphe lesions or systemic p-chlorophenylalanine on the development of kindled seizures in rats, *Brain Res.*, 4 (1979) 1-7.
- 133 Racine, R., Kairiss, E. and Smith, G., Kindling mechanisms: the evolution of the burst response versus enhancement. In J.A. Wada (ed.), *Kindling 2*, Raven Press, New York, 1981, pp. 15-29.
- 134 Racine, R., Livingston, K. and Joaquin, A., Effects of procaine hydrochloride, diazepam, and diphenylhydantoin on seizure development in cortical and subcortical structures in rats, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 38 (1975) 355-365.
- 135 Racine, R. and Zaide, J., A further investigation into the mechanisms underlying the kindling phenomenon. In K.E. Livingston and O. Hornykewicz (eds.), *Limbic Mechanisms*, Plenum, New York, 1978, pp. 457-493.
- 136 Racine, R.J., Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. After-discharge threshold, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 32 (1972a) 269-279.
- 137 Racine, R.J., Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 32 (1972b) 281-294.
- 138 Racine, R.J., Modification of seizure activity by electrical stimulation: cortical areas, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39 (1975) 1-12.
- 139 Racine, R.J., Burnham, W.M., Gartner, J.G. and Levitan, D., Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulations: strain and interstimulation interval effects, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 35 (1973) 553-556.
- 140 Rechtschaffen, A. and Kales, A., A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects N.I.H. Publication, Washington, D.C., 1968.
- 141 Rodin, E., Sleep deprivation and epileptological implications. In R. Dogen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 293-301.

- 142 Rodin, E.A., Luby, E.D. and Gottlieb, J.S., The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 14 (1962) 544-551.
- 143 Roffwarg, H.P., Adrian, J., Marks, G. and Farber, J., Central and peripheral REM sleep activity in the auditory system of the cat. In M. H. Chase, D.F. Kripke, and P.J. Walter (eds.), *Sleep Research*, U.C.L.A., Los Angeles, 1979, p. 35.
- 144 Rondouin, G., Kindling and sleep: an overview. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 141-149.
- 145 Rondouin, G., Baldy-Moulinier, H. and Passouant, P., The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of alpha-methylparatyrosine., *Brain Res.*, 181 (1980) 413-424.
- 146 Rossi, G.F., Colicchio, G., Pola, P. and Roselli, R., Sleep and epileptic activity. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 35-46.
- 147 Sakai, K., Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In D.J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, and P.L. Parmeggiani (eds.), *Brain mechanisms of sleep*, Raven Press, New York, 1985, pp. 111-137.
- 148 Sallanon, M., Janin, M., Buda, C. and Jouvet, M., Serotonergic mechanisms and sleep rebound, *Brain Res.*, 268 (1983) 95-104.
- 149 Sallanon, M., Kitahama, K., Denoyer, M. and Jouvet, M., Long lasting insomnia induced by destruction of paramedial preoptic area neurons, in the cat, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 438.
- 150 Sato, M. and Nakashima, T., Kindling secondary epileptogenesis sleep and catecholamines, *Can. J. Neurol. Sci.*, 5 (1975) 439-446.
- 151 Schwark, W.S., Frey, H.H. and Czuczvar, S.J., Effect of opiates on the parameters of seizures in rats with full amygdaloid-kindled convulsions, *Neuropharmacology*, 25 (1986) 839-844.
- 152 Shouse, M.N., State disorders and state-dependent seizures in amygdala-kindled cats, *Exp. Neurol.*, 92 (1986) 601-608.
- 153 Shouse, M.N. and Sterman, M.B., Sleep and kindling: II. Effects of generalized seizure induction, *Exp. Neurol.*, 71 (1981) 563-580.

- 154 Shouse, M.N. and Serman, M.B., Acute sleep deprivation reduces amygdala-kindled seizure threshold in cats, *Exp. Neurol.*, 78 (1982) 716-727.
- 155 Siegel, J. and Murphy, G.J., Serotonergic inhibition of amygdala-kindled seizures in cats, *Brain Res.*, 174 (1979) 337-340.
- 156 Sitaram, N., Wyatt, R.J., Dawson, S. and Gillin, J.C., REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep, *Science*, 191 (1976) 1281-1283.
- 157 Snider, R.S. and Niemer, W.T., A stereotaxic atlas of the cat brain Chicago Press, Chicago, 1961.
- 158 Steriade, M., The genesis of synchronized thalamocortical oscillations during sleep, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research, (1987) 442.*
- 159 Serman, M.B. and Clement, C.D., Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation, *Exp. Neurol.*, 6 (1962) 91-102.
- 160 Serman, M.B., Szymusiak, R. and McGinty, D.J., Quantitative analysis of basal forebrain stimulation effects: sleep induction, sleep conditioning and state distribution, *Proceedings, 5th International congress of Sleep Research, (1987) 439.*
- 161 Stevens, J.R. and Livermore, A., Kindling of meso-limbic dopamine system: animal model of psychosis, *Neurology*, 28 (1978) 36-46.
- 162 Szymusiak, R. and McGinty, D., Sleep-active neurons in the basal forebrain area, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research, (1987) 440.*
- 163 Tanaka, T. and Lange, H., L'effet d'embrassement (kindling effect) par stimulation amygdalienne chez le chat et le rat: approche neurophysiologique et neuropharmacologique, *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. clin.*, 5 (1975) 41-44.
- 164 Tanaka, T., Lange, H. and Naquet, R., Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) 447-455.
- 165 Tanaka, T. and Naquet, R., Kindling effect and sleep organization in cats, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39 (1975) 449-454.

- 166 Tanska, T. and Naquet, R., Epilepsy and sleep organization in the baboon papio papio, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 41 (1976) 580-586.
- 167 Tsuru, N., Neuronal firing pattern following amygdaloid kindling in unrestrained rats, *Epilepsia*, 26 (1985) 488-492.
- 168 Van Dongen, P.A.M., Locus ceruleus region: effects on behavior of cholinergic, noradrenergic, and opiate drugs injected intracerebrally into freely moving cats, *Exp. Neurol.*, 67 (1980) 52-78.
- 169 Vindrola, O., Briones, R., Asai, N. and Fernández-Guardiola, A., Brain content of leu- and met-enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat, *Neurosci. Lett.*, 26 (1981) 125-130.
- 170 Vosu, H. and Wise, R.A., Cholinergic seizure kindling in the rat: comparison of caudate, amygdala and hippocampus, *Behav. Biol.*, 13 (1975) 491-495.
- 171 Wada, J.A., The clinical relevance of kindling: species, brain sites and seizure susceptibility. In K.E. Livingston and O. Hornykewicz (eds.), *Limbic Mechanisms*, Plenum, New York, 1978, pp. 369-388.
- 172 Wada, J.A. and Sato, M., Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala. Correlative electrographic and behavioral features, *Neurology*, 24 (1974) 565-574.
- 173 Wasterlain, C.G. and Jonec, V., Muscarinic kindling: Transsynaptic generation of a chronic seizure focus, *Life Sci.*, 26 (1980) 387-391.
- 174 Watanabe, E., Experimental study on pathogenesis of epileptic convulsive seizure, *Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 40 (1936) 11-36.
- 175 Weitzman, E.D., McGregor, P., Moore, C. and Jacoby, J., The effect of alpha-methyl-paratyrosine on sleep patterns of the monkey, *Life Sci.*, 8 (1969) 751-758.
- 176 Westerberger, V., Lewis, J. and Corcoran, M., Depletion of noradrenaline fails to affect kindled seizures, *Exp. Neurol.*, 84 (1984) 237-240.
- 177 Whieldon, J.A. and Van Harreveld, A., Cumulative effects of minimal cortical stimulations, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 2 (1950) 49-57.

- 178 Wise, R.A. and Chinerman, J., Effects of diazepam and phenobarbital on electrically-induced amygdaloid seizures and seizure development, *Exp. Neurol.*, 45 (1974) 355-363.
- 179 Yoshii, N. and Yamaguchi, Y., Conditioning of seizure discharges with electrical stimulation of the limbic structures in cats, *Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 17 (1963) 269-286.