



104 2d
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**INFLUENCIA DEL KINDLING AMIGDALINO
SOBRE LA ORGANIZACION DEL SUEÑO**

FALLA DE LA GEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

MARIA GUADALUPE NORIEGA NORIEGA

Director de Tesis: Dr. José María Calvo y Otalora



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.

INDICE

1	Resumen	1
2	Introducción	3
3	Antecedentes	6
	El sueño y la vigilia	6
	Aspectos poligráficos del sueño en el hombre	8
	Aspectos poligráficos del sueño en el gato	10
	Mecanismos del sueño	11
	Mecanismos del sueño de ondas lentas	12
	Mecanismos neurofisiológicos del sueño paradójico	17
	Mecanismos de la actividad PGO	18
	Mecanismos de la atonía muscular	21
	Mecanismos de la actividad EEG desincronizada	21
	Mecanismos neuroquímicos del sueño paradójico	22
	Factores endógenos responsables de la regulación del sueño	24
	El fenómeno del "Kindling"	27
	Mecanismos del kindling	32
	Sueño y Epilepsia	37
4	Planteamiento del problema	46
5	Hipótesis	47
6	Método	48
	Sujetos experimentales	48
	Calibración de los electrodos	48
	Intervenciones quirúrgicas	49
	Registros poligráficos y estimulación amigdalina	50
	Análisis histológico	50
	Análisis de los resultados	51
7	Resultados	53
	Kindling amigdalino	53
	Análisis de la organización del sueño	57
	Análisis del sueño durante las 23 horas de registro poligráfico	58
	Análisis del sueño durante los periodos de luz y obscuridad	67
8	Discusión	79
9	Bibliografía	89

RESUMEN

En estudios clínicos y experimentales se ha investigado el efecto de las crisis epilépticas focales y generalizadas sobre la organización del sueño.

En animales ha sido utilizado el modelo del "kindling" o encendido para estudiar la epileptogénesis. El kindling amigdalino se produce por la estimulación eléctrica repetida y de baja intensidad de la amígdala del lóbulo temporal. Representa un modelo experimental que permite determinar con exactitud la instalación, la propagación y la generalización de crisis epilépticas focales, que culminan en crisis convulsivas generalizadas.

Se ha mostrado que la inducción de crisis epilépticas por electrochoque o por el desarrollo del kindling amigdalino o hipocámpico produce un decremento en el porcentaje de SOL y SP. Se ha propuesto que este efecto es permanente, ya que al interrumpir la estimulación durante varias semanas, el porcentaje de la fase de SP permanece significativamente bajo.

Contrariamente a los datos mostrados en estos estudios, en nuestro laboratorio no se encontraron cambios significativos en la organización del sueño, al llevar a cabo registros poligráficos de 8 horas en el gato, durante el desarrollo del kindling amigdalino, ni después del establecimiento de crisis convulsivas generalizadas. En cambio, los resultados mostraron que conforme evoluciona el kindling amigdalino probablemente ocurra un desfase circádico del SP en relación al momento de las crisis.

Para corroborar dicho desfase circádico, en la presente investigación se llevaron a cabo registros poligráficos diarios de 23 horas en el gato. Se implantaron 16 gatos en preparación crónica: 10 para el grupo control y 6 con electrodos para el registro del sueño y la estimulación amigdalina.

Los animales se sometieron a un ciclo de luz (7:30 a 20:30) oscuridad (20:30 a 7:30) constante. Para valorar las diferentes fases del sueño los animales del grupo control (C) se registraron durante 23 horas ininterrumpidamente. En el otro grupo, se registró a los animales también 23 horas primerero en situaciones de control, despertandolos cada dos horas durante el periodo de luz (CD). Posteriormente, durante el desarrollo del kindling amigdalino, los animales se estimularon cada 2 horas durante el periodo de luz, hasta que presentaran crisis convulsivas generalizadas.

A partir de los registros poligráficos, se cuantificó la duración y la frecuencia de las post-descargas (PDs) y el número de estimulaciones necesarias para producir la primera crisis convulsiva generalizada. Por otra parte, para el análisis de la organización del sueño se cuantificó el tiempo total de sueño y el porcentaje, tiempo total, número y duración media de las diferentes fases del sueño y la vigilia, así como el intervalo promedio del SP y la acumulación de la tasa diaria de esta fase, durante las 23 horas de registro poligráfico. Asimismo se cuantificaron estas mismas variables durante el periodo de luz y oscuridad.

Los resultados mostraron que los parámetros de estimulación utilizados permiten el desarrollo del kindling amigdalino y es semejante al desarrollo de este proceso, al aplicar los estímulos cada 24 horas.

Con respecto a la organización del sueño se encontró que no existe un deterioro de las diferentes fases del sueño durante el desarrollo y establecimiento del kindling, sino que tanto el despertar a los animales como los estímulos amigdalinos provocan un cambio en la distribución de las diferentes fases del sueño y la vigilia.

El análisis de las 23 horas de registro poligráfico no mostró diferencias significativas en el porcentaje ni en el tiempo total de ninguna de las fases del sueño, al comparar los diferentes días de estimulación con ambos controles (C y CD).

Al comparar los valores obtenidos durante el periodo de luz con los obtenidos durante el periodo de oscuridad, se encontró un porcentaje significativamente más alto de la fase de vigilia durante el periodo de luz, tanto en el CD como durante el kindling, al ser comparado con el porcentaje del grupo C. En cambio, el porcentaje de las fases de SOL-II y de SP, disminuyó significativamente durante el periodo de luz pero se incrementó durante el periodo de oscuridad, tanto en el CD como en los días del kindling, sin afectarse el porcentaje total de las 23 horas de registro. El análisis de la acumulación por hora de la fase de SP mostró diferencias significativas tanto en el CD como durante el kindling al compararse con el grupo C. Durante los días de estimulación se presentó un mayor número de horas con un menor tiempo de acumulación de esta fase, pero este tiempo se recuperó durante las últimas horas del periodo de oscuridad. Por lo tanto, existe un desfase circádico de la fase de SP hacia el periodo de oscuridad, en el CD (cuando se despertó a los animales durante el periodo de luz) y durante el kindling, pero dicho desfase fue más marcado en los días de estimulación.

En conclusión, el kindling amigdalino no provoca un deterioro de las diferentes fases del sueño en el gato. En cambio, tanto el despertar a los animales como la estimulación amigdalina, provocan un corrimiento de la fase de SP hacia el periodo en que se deja de estimular a los animales.

INTRODUCCION

Desde la edad antigua, comenzando por los griegos, ha existido el interés por el estudio del sueño, sin embargo, aún no es posible dar una definición precisa de este estado fisiológico. Esto se debe a que el sueño no es un fenómeno biológico homogéneo y pasivo como fue definido en un principio, sino que son muchos los procesos neuronales y neurohumorales los que intervienen dinámicamente en su instalación y mantenimiento, además de varios factores ambientales que pueden modificarlo.

El interés por la ocurrencia de crisis epilépticas en relación al sueño y la vigilia, también se remonta a las observaciones de los griegos, quienes describieron que frecuentemente se inicia durante el dormir.

El estudio de la relación entre el sueño y la epilepsia fue estudiada más a fondo a partir del siglo XIX. En 1890 Feré y en 1901 Gowers (1901), encontraron una relación entre las crisis epilépticas y el ciclo sueño vigilia. Janz en 1962, clasificó las epilepsias de tipo gran mal en: epilepsias de la vigilia, epilepsias del sueño y epilepsias difusas de acuerdo al momento del día en que ocurren y encontró un mayor porcentaje de pacientes con ataques durante el sueño (45%) que de pacientes con epilepsia de la vigilia (34%) o con epilepsia difusa (21%).

Más tarde, el descubrimiento del Sueño Paradójico (SP) (Aserinski y Kleitman, 1953) permitió a otros investigadores analizar la ocurrencia de crisis focales o generalizadas, según las diferentes fases del sueño y encontraron que el Sueño de Ondas Lentas (SOL) facilita las descargas paroxísticas focales y las crisis epilépticas generalizadas. En cambio, el SP suprime las crisis generalizadas tónico clónicas mientras que las descargas paroxísticas focales persisten (Cadilhac y col., 1965; Gastaut y col. 1965; Besset, 1982; Rossi y col., 1984). Montplaisir y col. (1982) encontraron en pacientes epilépticos, que durante la fase de SP, la frecuencia de la actividad interictal es igual o menor a la observada durante la vigilia y que en algunos pacientes, las espigas interictales son suprimidas durante las salvas de movimientos oculares rápidos del SP.

En experimentos realizados en animales se ha demostrado que el umbral a las crisis convulsivas generalizadas es más alto durante el SP, que durante la vigilia o el SOL (Cohen y col., 1970; Sato y Nakashima, 1975; Rondouin y col., 1980; Shouse; 1986).

En nuestro laboratorio se han realizado estudios para investigar la influencia del SP, sobre la generación, propagación y generalización de las descargas epilépticas provocadas por el kindling, encontrando un retraso significativo de este proceso en los animales estimulados durante el SP (Calvo, 1982; Palacios-Salas, 1988).

Todos estos resultados apoyan el hecho de que el SP, ejerce un efecto depresor sobre la epileptogénesis y sobre la actividad epiléptica establecida.

Por otra parte, también se ha investigado el efecto de las crisis epilépticas focales y generalizadas sobre la organización del sueño.

En pacientes epilépticos se ha encontrado que las crisis generalizadas que ocurren durante el dormir, provocan un incremento de la vigilia e inestabilidad en el sueño. Las crisis epilépticas generalizadas que ocurren al inicio o durante el sueño provocan el decremento del tiempo total de sueño y por lo tanto el incremento de la vigilia, el SOL no presenta grandes cambios y el SP disminuye. La latencia al primer episodio de SP se alarga cuando la crisis ocurre en el primer ciclo de sueño (Besset, 1982; Baldy-Moulinier y col., 1984). En cambio, en pacientes con epilepsia focal no se encontró un deterioro de la fase de SP (Montplaisir, 1982).

En estudios realizados 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 y col., 1975; Shouse y Sterman, 1981; Shouse, 1986) o del hipocampo (Rondouin y col., 1980) en gatos, se ha descrito un decremento progresivo del porcentaje 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 de 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 bajo durante varias semanas (Rondouin y col., 1980). Además, se ha descrito un incremento progresivo de la vigilia y un decremento también progresivo del SOL durante el desarrollo del kindling (Tanaka y col., 1975; Tanaka y Naquet, 1976; Shouse y Sterman, 1981; Shouse, 1986).

En nuestro laboratorio, no se encontraron cambios significativos en el porcentaje, en el número y en la duración media de las diferentes fases del sueño, al realizar registros poligráficos diarios de 8 horas durante el desarrollo del kindling amigdalino, ni después del establecimiento de las crisis convulsivas generalizadas, sino que se encontró que conforme evoluciona el kindling amigdalino probablemente ocurre un desfaseamiento circádico del SP en relación al momento de las crisis (Morales-Ramírez, 1982).

El objetivo de la presente investigación fue corroborar dicho desfaseamiento del SP, a partir de registros poligráficos diarios de 23 horas, durante el desarrollo del kindling amigdalino en gatos en preparación crónica.

ANTECEDENTES

EL SUEÑO Y LA VIGILIA.

El hombre se ha interesado en el estudio del sueño, ya que lo reconoce como un estado que implica una pérdida de conciencia, que puede experimentar en sí mismo y percibir en otras especies.

En la antigüedad, se le dio mayor importancia al contenido onírico de las ensomnaciones que a los mecanismos del dormir en sí. A finales del s.XIX y principios del XX, los intentos que hizo Freud por establecer las funciones del sueño, se basaron en la introspección y en la observación clínica de sujetos sanos y enfermos.

Posteriormente, los estudios sobre el sueño fueron dirigidos hacia el análisis de variables tales como, la temperatura corporal, el diámetro pupilar, la presión arterial y las frecuencias cardíaca y respiratoria, pero carecieron de un criterio mensurable para determinar si el sujeto estaba despierto o dormido (Corsi-Cabrera, 1983).

Gracias al descubrimiento del electroencefalograma (EEG) hecho por Berger en 1929, fue posible correlacionar la actividad bioeléctrica del SNC con los diferentes estados del sueño y de la vigilia.

Loomis y col. (1935) descubrieron que durante el dormir, el EEG no es uniforme y clasificaron al sueño en diferentes fases, de la A a la E. La fase A, según estos autores, se caracteriza por la desaparición intermitente del ritmo alfa. Durante la fase B, el ritmo alfa desaparece por completo y es remplazado por un ritmo irregular de bajo voltaje. Al pasar a la fase C, aparece una actividad lenta en forma de huso de 14 cps, por lo que estos investigadores los llamaron "husos del sueño". En la fase D la actividad cortical es aún más lenta (1.5 a 1 cps), y se acentúa llegando hasta 0.6 a 1.5 cps en la fase E (Loomis, 1937).

Más tarde, Arserinsky y Kleitman (1953) y Dement y Kleitman (1957) observaron en el ser humano, que estas fases de ondas lentas eran interrumpidas periódicamente por episodios de movimientos oculares rápidos, acompañados por una actividad EEG rápida y de bajo voltaje, encontrando además, que esta fase estaba relacionada con recuerdos oníricos.

En 1959, Jouvet y col., encontraron en el gato que los periodos de movimientos oculares rápidos y la actividad EEG rápida, eran acompañados, además por la presencia de atonía muscular. Esto último se encontró posteriormente en el hombre.

Esta fase ha sido denominada de varias maneras; Sueño activo (Dement, 1958), Fase Romboencefálica o Sueño Paradójico (Jouvet y col., 1959), Sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement) y sueño con ensoñaciones o estado D (del inglés Dream State) (Dement y Kleitman, 1957). En esta tesis se empleará la denominación de Sueño Paradójico (SP).

El SP aparece en todos los mamíferos estudiados y en algunas aves, y esta ligado a la aparición de mecanismos homeotérmicos, a la formación de un corazón de cuatro cavidades y al desarrollo progresivo del SNC. Hartman (1967), encontró que los ciclos de SP (del inicio de una fase de SP a la siguiente) en diferentes animales, aumenta en relación directa al tamaño del animal e inversa a su metabolismo. Así el ciclo dura aproximadamente 4 min. en el ratón, de 7 a 13 en la rata, 24 en el conejo, de 20 a 40 en el gato, de 40 a 60 en el mono, de 80 a 90 en el ser humano y 120 min en el elefante.

Así como existe un ciclo entre las diferentes fases del sueño, existe también un ciclo entre el sueño y la vigilia. Actualmente se sabe que el sueño y la vigilia, son estados fisiológicos de interacción dinámica entre lugares específicos del SNC, que se suceden de manera cíclica. Estos estados son dependientes entre sí, pues la alteración del curso normal de uno puede repercutir en la fisiología del otro.

El ciclo sueño-vigilia, varía de acuerdo a la escala filogenética. Aparece desde las aves y los reptiles, en los cuales al igual que en los mamíferos inferiores se presenta más de una vez al día, y por lo tanto tiene un carácter ultradiano, mientras que en el hombre a partir de los 6 a 8 meses de edad adquiere un carácter circadiano (Kleitman, 1963; Hassenberg, 1965; Karmanova, 1982).

Aspectos poligráficos del sueño en el hombre.

Después de los trabajos de Berger, se hicieron varios intentos por clasificar el sueño.

El sueño se acompaña de cambios en la actividad EEG cortical, en los movimientos oculares (EOG) y en la actividad muscular (EMG). Para distinguir y cuantificar con precisión cada una de las fases del sueño son indispensables estas tres variables poligráficas (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Actualmente gracias a un comité de investigadores, encabezado por Rechtschaffen y Kales en 1968, se logró establecer un criterio universal para la clasificación de las diferentes fases del sueño.

De acuerdo a dicha clasificación, se pueden distinguir, la fase de la vigilia, cuatro fases de sueño de ondas lentas (SOL) y la fase de SP que a continuación se describen.

Fase de la vigilia (V).

Cuando el sujeto se encuentra relajado con los ojos cerrados, muestra en el EEG la presencia de ritmo alfa (8 a 13 cps), en las regiones parieto-occipitales, que puede alternar con ritmos beta (14 a 26 cps). El EOG puede o no mostrar movimientos oculares y la actividad EMG muestra la presencia de tono muscular con variaciones de alto voltaje.

Fase I del SOL (SOL-I).

Cuando el sujeto inicia el sueño, desaparece el ritmo alfa en el EEG y aparecen actividades esporádicas de la banda theta (5 a 7 cps) de bajo voltaje. Los movimientos oculares y el tono muscular disminuyen.

Fase II del SOL (SOL-II).

Esta fase se caracteriza por la presencia en el EEG de los husos del sueño, que son actividades fusiformes (14 a 16 cps), que alternan con actividad beta. Aparecen también, potenciales de alto voltaje denominados complejos "K" o puntas del vertex. El tono muscular disminuye y aparecen un 20% de ondas lentas (delta), en una época de registro, entendiéndose por época, una hoja de papel para registros poligráficos que corre a una velocidad de 10 o 15 mm/seg y corresponde a 30 o 20 seg. respectivamente.

Fase III de SOL (SOL-III).

Durante esta fase, se presenta en el EEG entre el 20 y el 50% de una "época" de ritmo delta (0.5 a 2 cps), que alterna con frecuencias rápidas y de bajo voltaje. Pueden aparecer también husos de sueño y la relajación muscular aumenta.

Fase IV del SOL (SOL-IV).

El ritmo delta se torna más constante (más de 50% de una época) y se acompaña de una actividad muscular muy disminuida y de movimientos oculares lentos.

Actualmente existe la tendencia a reunir las fases III y IV en una sola denominada fase delta.

Fase de Sueño Paradójico (SP).

Durante esta fase aparece actividad EEG rápida y de bajo voltaje semejante a la que acompaña al estado de atención. El EOG muestra la aparición de movimientos oculares rápidos, aislados u organizados en salvas de hasta 50 movimientos. Se presenta atonía muscular, en ocasiones interrumpida por breves contracciones musculares que pueden coincidir con los movimientos oculares.

Los componentes poligráficos que caracterizan al SP han sido clasificados en dos tipos según su ocurrencia en el tiempo; fenómenos tónicos y fenómenos fásicos.

Los fenómenos tónicos, ocurren de manera continua durante toda la fase de SP, como la atonía muscular y la actividad electroencefalográfica rápida.

Los fenómenos fásicos ocurren de manera episódica durante la fase de SP, y los más característicos son; los movimientos oculares rápidos, las contracciones musculares de extremidades y musculatura facial y las irregularidades cardiorespiratorias. (Jouvet, 1967; Dement, 1969).

Aspectos poligráficos del sueño en el gato.

La presente investigación se llevó a cabo en el gato, por lo que a continuación se describen las características poligráficas del sueño en esta especie (Ursin y Sterman, 1980).

La vigilia en alerta se caracteriza por la aparición de actividad rápida (15-30 cps) y de bajo voltaje. Durante la vigilia en reposo se presenta el EEG una actividad de 5-8 cps de bajo voltaje. En ambos estados de vigilia, el tono muscular se encuentra elevado y los movimientos oculares son irregulares.

En el gato, el SOL se divide solamente en dos fases. Durante la fase SOL-I aparecen en el EEG, los husos de sueño (7 a 10 cps) mezclados con ondas lentas (3 a 4 cps) de alto voltaje y con frecuencias rápidas (13 a 26 cps). Los husos de sueño también pueden ser registrados en la for-

mación reticular mesencefálica y en el tracto piramidal. Los movimientos oculares desaparecen y el tono muscular disminuye en relación a la vigilia. La fase II del SOL, se caracteriza por la aparición de actividad delta (0.5 a 4 cps) constante y de alto voltaje, que en ocasiones alterna con husos de sueño. Algunas veces durante esta fase se observan potenciales ponto-geniculo-occipitales (PGO), generalmente unos segundos antes de la instalación del SP, a estos periodos se les denomina Sueño Fásico de Ondas Lentas (SFOL) (Thomas y Benoit, 1967).

Durante la fase de SP, al igual que en el hombre, la actividad EEG es rápida y de bajo voltaje, aparecen movimientos oculares rápidos aislados y en salvas, y se acompaña de atonía de los músculos antigravitatorios con breves mioclonias. Por medio de electrodos de profundidad, se han registrado en el gato otros fenómenos fásicos, como es la actividad PGO y otros fenómenos tónicos como la actividad theta en las porciones dorsal y ventral del hipocampo, en la sustancia gris periacueductal, en la región anterior del puente y en el área límbica mesencefálica.

Mecanismos del sueño.

El estudio científico del sueño a nivel del SNC es muy reciente, se inició en 1930, cuando Von Economo estableció a través de relaciones anatomopatológicas en casos de hipersomnia y de agitación con insomnio, "centros" para el sueño.

El estudio de los mecanismos neurofisiológicos del sueño se inició en 1935, cuando Bremer relacionó los efectos de las secciones transversales del tallo cerebral con el EEG cortical del gato. Este investigador utilizó dos tipos de preparaciones. La preparación "cerebro aislado", que consiste en seccionar totalmente el tallo cerebral, realizada a nivel de la unión mesodiencefálica, interrumpiendo todas las aferentes sensoriales a excepción de los nervios olfatorio y óptico. Esta sección provoca que el animal presente un estado de coma irreversible, con actividad EEG delta, no reactivo a estímulos sensoriales. La preparación "encéfalo aislado", que consiste en seccionar a nivel de la unión medular con el tallo cerebral. Este tipo de sección permite la ocurrencia de perio-

dos espontáneos y alternantes de sueño y despertar, y el cerebro responde a estímulos sensoriales.

En 1949, Moruzzi y Magoun, demostraron que la estimulación de la formación reticular con pulsos eléctricos de alta frecuencia (50 a 300 pulsos/seg.) y de bajo voltaje, bloquea la actividad lenta de alto voltaje y la suple con ritmos rápidos y desincronizados característicos de la vigilia. En cambio, la lesión de la zona rostral al sitio de estimulación, provoca que este efecto activador desaparezca, indicando que se trata de una influencia caudorostral o ascendente. Debido a esto, lo llamaron Sistema Reticular Activador Ascendente.

Los descubrimientos de Bremer y de Moruzzi y Magoun, dieron origen a la hipótesis de la "desafrentación", que propone al sueño como un fenómeno pasivo, producto de una falta de estimulación sensorial.

Por otra parte, desde 1913, Pierón suponía que el inicio del sueño se debía a la acumulación de factores humorales (hipnotoxinas). La hipótesis de los autores que han seguido esta línea de investigación es que dichos factores hipnógenos se acumulan en la sangre, en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo durante la vigilia.

Estas investigaciones y los trabajos de Hess (1944), quién encontró que era posible inducir el sueño por medio de la estimulación de los núcleos de la línea media del tálamo, abrieron un nuevo campo en el estudio del sueño proponiéndolo como un proceso activo.

Mecanismos del SOL.

Dentro de los mecanismos del SOL, se han involucrado varias estructuras del tallo cerebral, del diencefalo y de la región basal del cerebro anterior.

En lo que concierne a los mecanismos del SOL a nivel del tallo cerebral, la región que se encuentra en la línea media a lo largo del puente que incluye los núcleos del rafe, parece desempeñar un papel decisivo.

Jouvet y Renault (1966) encontraron en experimentos realizados en gatos, que la destrucción subtotal del sistema del rafe, desde la parte superior del bulbo raquídeo hasta la unión ponto mesencefálica producía insomnio en los animales, aunque esta alteración no es permanente y el SOL tiende a restablecerse. La destrucción restringida de las neuronas serotoninérgicas del rafe (Jouvet, 1967) permitió una división funcional en relación al sueño entre sus diferentes núcleos. Se ha propuesto que los núcleos situados en la región anterior pontina (rafe dorsalis y rafe centralis) son los responsables de la instalación y mantenimiento del SOL, ya que la lesión de éstos induce un estado de alerta durante dos o tres días.

Jouvet (1967), propone la hipótesis de que la activación de los núcleos del rafe, inhibe el efecto de despertar del sistema reticular activador, descrito por Moruzzi y Magoun (1949) permitiendo al tálamo medial inducir los husos y ondas lentas corticales.

Sin embargo Cespuglio y col. (1981), han encontrado que la desactivación de los núcleos rafe centralis, magnus, obscurus y pontis, mediante la técnica de congelamiento reversible, provoca la abolición del SOL y del SP, lo cual sugiere que estos núcleos están directamente involucrados en los mecanismos del sueño, mientras que la desactivación del núcleo rafe dorsalis, provoca la instalación del SOL y del SP, sugiriendo que este núcleo juega un papel importante en la desincronización cortical de la vigilia. Además, estos mismos autores, demostraron que la actividad neuronal y la actividad serotoninérgica (medida por medio de la voltametría) del núcleo rafe dorsalis, alcanzan sus niveles más elevados durante el estado de vigilia y se deprimen o llegan a desaparecer durante el SOL y el SP (Cespuglio y col., 1983).

A partir de estos datos, se ha postulado que el núcleo rafe dorsalis desempeña un papel importante en la generación de la actividad EEG desincronizada de la vigilia, y que a la vez parti-

clpa en los mecanismos de instalación del SOL, interviniendo en la generación de un factor inductor del sueño a través de sus conexiones con los núcleos hipotalámicos periventriculares y con los plexos coroides (Jouvet, 1984). Esta hipótesis encuentra apoyo en el trabajo de Fernández Guardiola y col. (1981), quienes han mostrado que la estimulación eléctrica repetida (kindling) del núcleo *retus dorsalis* durante la vigilia, disminuye la latencia a la aparición del SOL y del SP.

Entre las estructuras diencefálicas se ha involucrado la participación del tálamo en la inducción de los husos del sueño. Hess (1944), encontró que la estimulación eléctrica con bajas frecuencias de los núcleos de la línea media del tálamo, producían signos conductuales de somnolencia en el gato.

Recientemente, se ha encontrado que al desafrentar el núcleo reticular talámico, los husos del sueño siguen apareciendo en este núcleo y dejan de aparecer en los demás núcleos talámicos. A partir de esto, se ha propuesto al núcleo reticular talámico como el marcapaso de los husos del sueño (Steriade, 1987).

También se han involucrado estructuras de la región basal del cerebro anterior, la cual contiene numerosas vías que conectan el cerebro anterior con la corteza y el tallo cerebral. Estas vías contienen Acetilcolina, GABA y varios péptidos que juegan un papel importante en la instalación y mantenimiento del SOL. Desde 1946, Nauta, encontró que la lesión de la región preóptica y supraquiasmática provoca un estado de insomnio. Esto concuerda con los resultados de Serman y Clemente (1962), quienes lograron producir sincronía cortical y sueño conductual con la estimulación eléctrica de una área específica de la región preóptica del hipotálamo.

Asimismo, Benedeck (1987), intentó delimitar las características topográficas y fisiológicas de la sincronización cortical a partir de la posible relación del sueño con la región basal del cerebro anterior. Al estimular diferentes estructuras de esta región, en el gato, encontró dos áreas involucradas en la sincronización. La primera, incluye el hipotálamo lateral, la comisura anterior, el núcleo anteroventral talámico, la cápsula interna y partes del sistema pálido estriatal. La estimulación con

bajas frecuencias en esta area, causa sincronización cortical, mientras que la estimulación con altas frecuencias produce desincronización cortical. En la segunda area, se encuentran la parte basolateral de la región preóptica, la banda diagonal de Broca y la parte caudal del tubérculo olfatorio. La estimulación a frecuencias tanto altas, como bajas en estas estructuras, produce sincronización cortical e hipocámpal similar a la que aparece durante el SOL. Estos experimentos fueron corroborados al lesionar electrolíticamente la región basal del cerebro anterior, que provocó un insomnio que se prolongó por varios meses.

Recientemente, Jian-Sheng Lin y col. (1989), encontraron que la aplicación de microinyecciones de musimol (agonista gabaérgico) en el área preóptica y anterior del hipotálamo y en el tegmento rostral mesencefálico, provocan un incremento de la vigilia e insomnio. En cambio, la aplicación de esta misma sustancia en regiones medias y anteriores del hipotálamo posterior, provoca en el EEG signos de sueño con una corta latencia.

Además, a partir del registro de la actividad unitaria de la región lateral y media del área preóptica, la sustancia inominata y el globus pallidus ventral, se han identificado grupos de neuronas promotoras del sueño que manifiestan frecuencias bajas de disparo durante la vigilia y elevadas durante el sueño. Dentro del área ventromedial de la región basal del cerebro anterior, existen neuronas que tienen una tasa elevada de descarga durante la vigilia y otras que exhiben una frecuencia de disparo extremadamente baja y que alcanzan su máxima frecuencia de disparo durante el SOL-2. La descarga de estas neuronas anticipa la transición de la vigilia al sueño y se incrementa de 1 a 5 seg. antes de la sincronización. Por otro lado, la lesión de las áreas donde se localizan estas neuronas, produce una reducción dramática del SOL-II y del SP que persiste por seis semanas (Szymusiak y McGinty, 1987). Sallanon y col. (1987), llevaron a cabo lesiones restringidas de la región preóptica del hipotálamo por medio de la aplicación tópica de ácido iboténico y encontraron una disminución significativa del SOL y del SP durante varias semanas. Esta región tiene conexiones con la región ventromedial del hipotálamo posterior, que ha sido involucrada con el

mantenimiento de la vigilia, por lo que estos autores proponen que el ciclo sueño-vigilia es el resultado de la interacción de ambas regiones.

Desde el punto de vista neuroquímico, se ha destacado la participación de la serotonina, neurotransmisor que se encuentra en la mayoría de las células del complejo nuclear del rafe. Existe una correlación significativa entre el decremento de la concentración de la serotonina y el decremento del SOL (Matsumoto y Jouvet, 1964; Delorme et al. 1966; Mouret et al, 1968; Koella, 1968).

Se ha mostrado, que la reserpina, sustancia que depleta las catecolaminas e indolaminas, suprime el SOL por 10 a 12 horas y el SP por lo menos 24 horas. Si se restauran los niveles normales de serotonina cerebral inyectando 5-hidroxitriptofano, reaparece el SOL, mientras que la administración de dopamina conduce a la reinstalación del SP. A partir de esto se ha sugerido que la serotonina puede estar involucrada en los mecanismos de instalación del SOL y las catecolaminas en los del SP (Matsumoto y Jouvet, 1964).

La administración de paraclorofenilalanina (PCPA) que decrementa los niveles de serotonina cerebrales, a través de la inhibición de la enzima triptofano hidroxilasa, sin alterar las concentraciones de noradrenalina y dopamina, decrementa el SOL y el SP, y después de 30 horas de su aplicación, provoca un insomnio total. El sueño reaparece después de 60 horas, pero los patrones normales de éste se observan hasta después de 200 horas.. Este efecto puede ser revertido por medio de la aplicación de dosis únicas intraperitoneales o intravenosas de serotonina, que al administrarse después de 30 horas , cuando el animal se encuentra en un insomnio total, restaura ambas fases del sueño (Delorme et al., 1966; Mouret et al., 1968; Koella, 1968; Jouvet, 1972).

Recientemente, se ha encontrado que la lesión de fibras nerviosas serotoninérgicas y de terminales del tracto solitario, producen un decremento del SOL y un incremento significativo del SP, a largo plazo. Asimismo, estas lesiones producen un incremento significativo en el nivel y variabilidad de la presión arterial durante las tres etapas del ciclo sueño-vigilia. Estos datos sugieren

que algunos mensajes viscerales que provienen de algunas vías del tracto solitario, participan en el control homeostático de funciones cardiovasculares y en el ciclo sueño vigilia (Laguzzi, 1987).

Sin embargo, por otro lado se ha encontrado que existe un aumento en la liberación de serotonina durante la vigilia (Puizillout y col., 1979) y que las neuronas serotoninérgicas del sistema del rafe, como fue mencionado, están más activas durante la vigilia que durante el sueño (Cespuglio y col., 1987). Debido a esto se ha sugerido que la serotonina sintetizada durante la vigilia puede inducir la producción o liberación de un factor hipnagénico (Jouvet, 1982).

Mecanismos neurofisiológicos del SP.

El sueño paradójico se diferencia electrofisiológica y neuroquímicamente de las demás fases del sueño. Los componentes característicos de esta fase del sueño se han clasificado en dos tipos; los ascendentes, como son la desincronización cortical, los movimientos oculares rápidos y la actividad PGO, y los descendentes, como la atonía muscular y las contracciones musculares fásicas.

Varios experimentos han demostrado que ambos componentes del SP tienen un origen pontino.

La destrucción de la región dorso-lateral de la formación reticular pontina, suprime completamente esta fase del sueño, sin modificar significativamente el SOL. (Jouvet y Mounier, 1960; Carli y Zanchetti, 1965).

La aparición de atonía muscular se suprime al seccionar el tallo cerebral al nivel del tercio caudal del puente (Jouvet, 1962).

Más específicamente, una de las estructuras involucradas en los mecanismos del SP es el sistema del rafe, localizado en la formación reticular. La lesión total de este sistema, disminuye de manera importante el SOL y suprime por completo el SP, mientras que la destrucción de la región

caudal del rafe a nivel del bulbo (núcleo rafe pontis y magnus) provoca una desaparición casi total del SP, mientras que el SOL disminuye un 40%. Esto sugiere que las neuronas de la región caudal del rafe, participan en los mecanismos del SP.

Existen estudios se han encaminado a buscar los mecanismos neurofisiológicos del SP, tomando en cuenta las principales características de esta fase del sueño, como son; la presencia de actividad PGO, la atonía muscular y la desincronización cortical.

Mecanismos de la actividad PGO.

Jouvet y Michel (1959), observaron la aparición de potenciales monofásicos de alto voltaje (200-300 microvoltios) y de corta duración (100 milisegundos) en la región pontina, que ocurrían de manera aislada o en salvas.

El mismo tipo de potenciales fueron registrados más tarde en el cuerpo geniculado lateral (CGL) (Mikiten et al, 1961) y en la corteza occipital (Mouret et al, 1963). Debido a esta distribución anatómica, se les dio el nombre de actividad fásica ponto-geniculo-occipital o actividad PGO (Jeannerod et al, 1965).

La actividad PGO, no solo se manifiesta en estos sitios, sino que es donde se observa con mayor amplitud al registrarse con macroelectrodos. Se ha descrito la propagación de estos potenciales hacia los núcleos oculomotores III, IV y VI (Costin y Hafemann, 1970; Cespuglio y col, 1976), corteza auditiva (Roffwarg y col, 1979), corteza cerebral (Pellet, 1973), estructuras talámicas como el núcleo pulvinar, habenua, núcleo ventral posteromedial, núcleo central lateral y núcleo lateral posterior (Hobson, 1964), y hacia estructuras límbicas como el giro cinguli, hipocampo y amígdala (Calvo y Fernández Guardiola, 1984).

La actividad PGO, nunca ocurre durante el estado de vigilia en condiciones normales. Además de acompañar al SP, ésta puede presentarse durante la fase II del SOL, en la cual ocurre de manera aislada, con una frecuencia promedio de 10 potenciales por minuto. Usualmente pre-

cede a la activación cortical y a la atonía muscular del SP por 30-60 seg. Durante el SP aumenta su frecuencia a un promedio de 60 potenciales por minuto. Los potenciales PGO pueden presentarse aislados, en pares y en salvas de más de cinco potenciales separados por intervalos de 100 mseg. La frecuencia promedio de estos potenciales es muy constante de una fase de SP a otra y no depende de la duración de la fase ni del intervalo entre una y otra. En el gato, el número total de potenciales PGO es muy estable (13,000 +- 1500). Esta cantidad diaria de potenciales aparentemente esta sujeta a mecanismos regulatorios a largo plazo, ya que cuando el SP es suprimido por tres días a partir de métodos instrumentales, una menor cantidad de potenciales se presentan durante el SOL (700/24 horas.), mientras que durante la recuperación o "rebote" del SP durante los días siguientes a la privación, las espigas PGO aparecen durante el SOL y el SP con una mayor frecuencia y el déficit de los potenciales PGO, se recupera casi totalmente (75 a 90 %), tomando en cuenta la "cuota" diaria de 13,000. (Dusan-Peyrethon, 1968).

Cada potencial de la actividad PGO de la formación reticular pontina, corresponde a una contracción fásica del músculo lateral recto del globo ocular, lo cual indica que la actividad PGO está directamente relacionada con los movimientos oculares rápidos del SP. (Michel et al., 1963; Cespuglio et al., 1975). Además las espigas PGO del CGL preceden o coinciden con el movimiento ocular. (Kiyono y Jeannerod, 1967).

Entre las regiones generadoras de los potenciales PGO, se ha propuesto la participación de diferentes estructuras pontinas. McCarley y col. (1978), encontraron por medio del registro de la actividad unitaria, que las neuronas del Campo Tegmental Gigatocelular (CTG) aumentan su frecuencia de disparo durante el SP y propusieron a estas neuronas como responsables del SP y de los potenciales PGO. Posteriormente, McCarley e Ito (1983) al realizar registros intracelulares en la porción medial de la formación reticular pontina y en el Núcleo Reticular Tegmental (NRT) del gato, encontraron que las descargas neuronales de estas regiones preceden a los potenciales PGO del CGL por 50 a 100 mseg.

Por otra parte, Sakai(1980), mostró que la lesión del CTG con ácido kaínico no altera la aparición de potenciales PGO durante la fase de SP, y en cambio, encontró que los núcleos relacionados con los mecanismos generadores de la actividad PGO, son el área X (alrededor del *brachium conjunctivum*), el núcleo parabrancial lateral (PbL), núcleo latero dorsalis tegmenti (LDT) y el núcleo locus coeruleus alfa (LC alfa), ya que al lesionar de manera bilateral estas áreas, se suprimen las espigas PGO. En 1985, Sakai propuso que durante la actividad PGO, la corteza cerebral, recibe impulsos ascendentes que se originan en el CGL, el complejo pulvinar lateral posterior y en el núcleo intralaminar. Estos núcleos a su vez reciben aferencias excitatorias que se originan en el mesencéfalo caudal, en el tegmento pontino rostral y la formación reticular mesencefálica, particularmente del "área X", de el núcleo PbL, del núcleo LDT de la región rostral del núcleo LC alfa. A estas estructuras las denominó neuronas "PGO ejecutivas" y son colinérgicas, aunque reciben aferencias serotoninérgicas, que se originan principalmente en el núcleo rafe dorsalis y aferentes noradrenérgicas del tegmento pontino dorsolateral, principalmente de los núcleos LC y LC alfa. Estas neuronas monoaminérgicas ejercen un efecto tónico inhibitorio sobre el sistema ejecutivo PGO, y la suspensión de este efecto inhibitorio da lugar a la excitación de las neuronas ejecutoras de la actividad PGO (Sakai, 1985).

Existen algunas evidencias que apoyan esta hipótesis. La estimulación eléctrica de las estructuras del tegmento dorsal que contienen neuronas PGO ejecutivas, puede inducir actividad PGO (Sakai y col., 1976), mientras que su destrucción por coagulación lleva a la abolición de esta actividad (Sakai et al, 1976; Sakai, 1980). Por otra parte, la estimulación eléctrica del núcleo rafe dorsalis durante el SP, suprime la aparición de actividad PGO (Jacobs et al, 1973), lo cual apoya la idea de que las neuronas monoaminérgicas desempeñan un papel inhibitorio en la generación de la actividad PGO.

Mecanismos de la Atonía Muscular del SP.

Jouvet (1962) encontró que el tegmento mediodorsal pontino, especialmente el complejo locus coeruleus esta involucrado en los mecanismos de la generación del SP. La lesión bilateral de esta área, produce episodios normales de SP, con desincronización cortical, movimientos oculares rápidos, potenciales PGO y actividad theta hipocámpica, pero sin la atonía muscular característica de esta fase del sueño (Jouvet, 1962; Jouvet y Delorme, 1965; Henley y Morrison, 1974). La presencia de tono muscular durante el SP, provoca que los animales se levanten con los ojos cerrados y presenten movimientos de orientación de la cabeza y conductas de ataque y huida, pero no responden a estímulos medioambientales.

Sakai (1980, 1985) sugirió que las neuronas localizadas en el puente, en el peri LC alfa, ejercen una influencia excitatoria sobre las neuronas localizadas en la formación reticular bulbar (núcleo magnocelular), las cuales a su vez tienen una influencia inhibitoria sobre las motoneuronas espinales. De este modo, la atonía muscular durante el SP, depende de las excitaciones tónicas de un sistema supraespinal inhibitorio, el cual induce por turno, la inhibición tónica post-sináptica en neuronas extensoras y flexoras.

Mecanismos de la actividad EEG desincronizada del SP.

En relación a la generación de la desincronización cortical durante el SP, se ha sugerido que están involucradas regiones pontobulbares como el tegmento magnocelular o el núcleo reticularis magnocelularis. La lesión electrolítica bilateral de los núcleos reticularis pontis oralis y caudalis, incluyendo la vía ascendente del núcleo magnocelularis y las vías descendentes del peri LC alfa que van hacia el núcleo magnocelularis, producen una supresión de la desincronización del EEG cortical durante el SP. (Sakai y col. , 1979).

Por otro lado, la actividad de la mayoría de las neuronas del campo tegmental gigantocelular (CTG) (dentro del cual se encuentran los núcleos reticularis pontis oralis y cauda-

lis) y del núcleo reticularis magnocellularis es de naturaleza tónica y la mitad de estas neuronas exhiben una descarga altamente selectiva al SP (Sakai, 1985). A partir de estos hallazgos, Sakai (1985), propone que los impulsos excitatorios ascendentes provocan una desincronización generalizada de la actividad neocortical originada en la formación reticular caudal pontina y rostral bulbar, en particular en el núcleo magnocellularis.

Mecanismos Neuroquímicos del SP.

Desde el punto de vista neuroquímico, el SP parece ser el resultado de una sucesión de fenómenos que incluyen mecanismos serotoninérgicos preparativos y mecanismos catecolaminérgicos, colinérgicos y proteínicos de instalación y mantenimiento.

La mayor parte de la serotonina del SNC, la contienen las células del sistema del rafe (Anden et al, 1963). El aumento en los niveles de serotonina en el tallo cerebral se relaciona con el aumento en la frecuencia de los episodios de SP (Mouret et al, 1968) y con una disminución en la duración promedio de los episodios de esta fase (Jouvet, 1972). Esto sugiere que la frecuencia de aparición del SP depende de mecanismos serotoninérgicos preparativos. Se han realizado varios estudios sobre la inhibición de la serotonina por medio de la administración de paraclorofenilalanina (PCPA) (Delorme et al, 1966; Jouvet, 1972; Mouret et al., 1968; Koella, 1968;) y se ha encontrado que este fármaco disminuye de manera importante el SOL y por lo tanto el SP.

La serotonina se encuentra disminuida durante el SOL y principalmente durante el S1', con respecto a la vigilia. Esto podría deberse a que la serotonina se libera como un neurotransmisor durante la vigilia y actúa como una neurohormona haciendo la síntesis y liberación de factores hipnóticos responsables del SOL y del SP. (Jouvet, 1972).

Por otra parte, existen datos que apoyan la participación de mecanismos catecolaminérgicos en la instalación del SP. La disminución de los niveles de catecolaminas cerebrales, mediante la administración de reserpina (0.5-1 mg / kg), provoca un estado de insomnio prolongado con abu-

lición del SP durante 24 horas., mientras que la administración de DOPA a animales pretratados con reserpina, causa la reinstalación del SP en un periodo de 1 a 3 horas. (Matsumoto y Jouvet, 1964). . El núcleo LC, constituye el principal grupo de neuronas noradrenérgicas, y como se mencionó anteriormente, su lesión provoca la supresión permanente de la atonía muscular durante el SP. Por otra parte se ha encontrado que la administración intraperitoneal de propranolol, bloqueador de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos, reduce el porcentaje de SP en la rata. Esta inhibición, puede revertirse por la administración de isoproterenol, agonista de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos (Lanfume y col., 1985). Sin embargo Sakai (1985) demostró en el gato, que las células catecolaminérgicas de las regiones pontinas involucradas en los mecanismos del SP, detienen su actividad durante esta fase del sueño, lo cual concuerda con los resultados de Delling y col. (1988), quienes encontraron que la administración tópica de propranolol en el campo tegmental gigantocelular, induce la instalación de signos característicos del SP.

También existen evidencias que sugieren la participación de la acetilcolina en los mecanismos de instalación y mantenimiento de esta fase del sueño. Su administración en varias regiones del cerebro anterior y del cerebro medio, provoca la aparición de signos conductuales y electrofisiológicos del SP. (Hernández Peon et al, 1963). La administración sistémica de atropina (Jouvet, 1972) y la inyección intraventricular de hemicolina-3, inhibidora de la captura de colina (Hazra, 1970) suprimen selectivamente el SP. Por otro lado, la aplicación de un agonista colinérgico como la eserina o carbacol en la formación reticular, induce la aparición de SP, (George y col., 1964) o el aumento de esta fase (Baghdoyan y col., 1984), lo cual no sucede si se aplica la misma sustancia en el mesencéfalo o en el bulbo raquídeo. Recientemente Ghadl y Pegram (1986), encontraron que la administración de carbacol en la parte caudal de la región pontina y en la unión del puente y el mesencéfalo provocan el aumento significativo del SP y la disminución de la latencia al primer episodio de esta fase.

Sakai (1985), muestra que existen neuronas localizadas en el puente, que exhiben una activación tónica específica durante el SP. Estas neuronas se localizan principalmente en el núcleo

perí LC alfa, en la parte medial del núcleo LC y en el bulbo, particularmente en los núcleos reticularis magnocellularis. Los núcleos reticularis magnocellularis, así como el perí LC alfa y el LC alfa, también contienen neuronas colinérgicas. Por otro lado, existen neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas cercanas a estas neuronas que dejan de disparar selectivamente durante esta fase. Los núcleos reticularis magnocellularis reciben aferentes colinérgicas del perí LC alfa, aferentes serotoninérgicas del núcleo rafe dorsalis y aferentes noradrenérgicas del complejo LC.

La integración de la actividad neural puede ser excitada por las neuronas colinérgicas e inhibida por las neuronas monoaminérgicas, lo cual parece ser esencial para la generación del SP.

Sin embargo todavía se desconoce si la excitación de las neuronas colinérgicas produce la inhibición de las neuronas monoaminérgicas, o bien si existe algún factor humoral que pueda actuar simultáneamente en estas dos diferentes poblaciones de neuronas.

Factores endógenos responsables de la regulación del sueño.

A principios de siglo Pieron (1913), mostró que el líquido cefalorraquídeo (LCR) extraído de perros privados de sueño, inducía somnolencia y sueño en perros no privados al ser inyectado en el IV ventrículo. Con base en estos resultados, concluyeron que durante la vigilia se lleva a cabo la acumulación de la sustancia del sueño en el cerebro.

A partir de entonces, varios investigadores han seguido esta línea de trabajo utilizando métodos más refinados. En 1967, Pappenheimer y col. lograron inducir signos de sueño en gatos y ratas con el LCR de cabras privadas de sueño.

En la actualidad han sido aislados varios factores hipnogénicos, de la sangre, del LCR, y del tejido cerebral. Todos estos experimentos están de acuerdo en que el factor hipnogénico es de naturaleza proteínica.

Monnier y Hosli (1964), estudiaron la transmisión del factor humoral del sueño a través del sistema circulatorio. En sus experimentos, encontraron que al conectar a dos animales (conejos) a través de la vena yugular y estimular a uno de ellos en el tálamo intralaminar medio-central, se provoca la instalación del sueño, en ambos animales. Estos autores propusieron entonces que la sustancia del sueño se incrementa en la sangre y penetra en el animal receptor a través del sistema circulatorio. A partir de estos experimentos se logró aislar un nonapéptido que fue denominado péptido inductor de sueño delta (DSIP, del inglés delta sleep inducing peptide).

Drucker Colín y col. (1970,1973), realizaron experimentos, utilizando cánulas push-pull, que permiten hacer perfusiones de áreas específicas del SNC en animales libres de movimiento. Por medio de esta técnica, encontraron que los perfusados obtenidos de la formación reticular mesencefálica (FRM) durante el sueño de gatos donadores, son capaces de inducir sueño en animales receptores.

Además, se ha encontrado que la concentración de proteínas varía a lo largo del ciclo sueño-vigilia, alcanzando su máxima concentración durante el SP (Drucker Colín y col., 1979) y que la privación de SP en la rata, provoca un decremento en la síntesis de proteínas. (Bobillier y col.,1974).

Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en otros experimentos en los que se utilizan inhibidores de la síntesis de proteínas. Pegram y col. (1973) mostraron que la administración de cicloheximida en el ratón, provoca un decremento en la cantidad y la frecuencia de S1 y bloquea la recuperación de esta fase. Asimismo, la administración de anisornisina en la rata impide la aparición de SP (Drucker Colín y col., 1975) y la aplicación de cloranfenicol en el gato suprime esta fase de sueño durante 11 a 28 horas e impide su recuperación o rebote (Petitjean y col., 1979).

Más tarde, Riou y col. (1982), encontraron en la rata que el Polipéptido Vasoactivo Intestinal (VIP) produce un incremento en la duración del SP (65 %) y del SOL (18 %) y un decremento

en la duración de la vigilia. Asimismo mostraron que el insomnio provocado por PCPA o por cloranfenicol era revertido al administrar VIP y que la inyección de anticuerpos específicos de este péptido produce una disminución en la duración del SP y un incremento de la vigilia. Estos datos fueron confirmados por Próspero García y col. (1986).

Por otro lado, Sallanon y col. (1983), relacionaron la acumulación de un factor humoral probablemente de origen proteínico con el metabolismo de la 5-HT. La supresión del sueño por medio de la inhibición de la síntesis de 5-HT, inducida por la administración de PCPA, nunca es seguida por el rebote de SOL II o de SP. Estos autores administraron PCPA, durante o inmediatamente después, de la privación instrumental de sueño, y encontraron que la PCPA no afecta el rebote de SOL II y de SP, cuando se administra al final de la privación de sueño, mientras que si se administra desde el primer día de privación de sueño, suprime el SOL y el rebote de este, en cambio permite la aparición de SP en porcentajes iguales a los controles. A partir de estos datos, los autores concluyen que la desaparición de la 5-HT bloquea la biosíntesis de los factores inductores del sueño. Entonces, la presencia de SP, cuando se administra la PCPA durante la privación de sueño, podría ser el resultado de la acumulación del factor del SP, en el período en que la PCPA no ha hecho completamente su efecto.

Recientemente Cespuglio (1987), analizó el efecto de varios péptidos derivados de la Proopiomelanocortina (POMC, de síntesis hipotálamo hipofisiaria) sobre la organización del sueño y encontró que la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y sus péptido derivados como el Desacetil-alfa-estimulante del melanocito (MSH) y el péptido corticotrófico del lóbulo intermedio (CLIP), desempeñan un papel determinante en la regulación del sueño y de la vigilia. La administración de ACTH (1 ng) en la rata produce un incremento de 30 % del estado de vigilia, durante 4 horas., mientras que la administración del péptido Desacetil-alfa-MSH (1 ng) provocan un incremento del 31 % del SOL y el CLIP (10 ng) produce un incremento significativo del SP.

EL FENOMENO DEL "KINDLING".

Se han utilizado varios métodos para provocar crisis convulsivas como el electrochoque, la inyección de pentilinetetrazol y la aplicación tópica cerebral de penicilina . Todos estos modelos, si bien son utilizables para ciertos fines de investigación, no permiten la determinación precisa de la generación, la propagación y la generalización de las crisis epilépticas como lo permite el modelo del kindling.

El fenómeno del kindling representa un modelo experimental de epilepsia y plasticidad neuronal. Se produce por la estimulación eléctrica, repetida y de baja intensidad de estructuras cerebrales, que provoca postdescargas (PDs) que incrementan progresivamente su duración, frecuencia y amplitud, se propagan hacia otras áreas cerebrales y culminan en crisis convulsivas generalizadas (Goddard et al., 1969). El efecto del kindling es permanente, debido a que cuando se deja de estimular a los animales por algunos meses, después de que se ha consolidado el proceso, los animales presentan crisis convulsivas generalizadas cuando vuelven a ser estimulados (Goddard, 1969; Wada y Sato, 1974).

Algunos investigadores ya habían descrito fenómenos semejantes al del kindling al provocar descargas epilépticas mediante la estimulación eléctrica de sitios específicos en el cerebro. En 1958, Alonso de Florida y Delgado mostraron que la estimulación diaria de la amígdala del lóbulo temporal en el gato, incrementa las conductas agresivas y sexuales. Estos cambios conductuales se acompañan de crisis epilépticas focales o generalizadas. Más tarde, Delgado y Sevillano (1961) demostraron que la aplicación repetida de corriente eléctrica de baja intensidad en el hipocampo, induce PDs que se van intensificando progresivamente hasta la aparición de crisis generalizadas.

Sin embargo, no fue hasta 1969 cuando Graham Goddard, caracterizó cuidadosamente el efecto del kindling en la rata y lo propuso como un modelo experimental de epilepsia, de aprendizaje y memoria.

Las características de la estimulación eléctrica son importantes en el desarrollo del kindling. Los parámetros de estimulación para llevar a cabo este proceso consisten en la aplicación de pulsos eléctricos rectangulares de baja intensidad (50 uA 150 uA), de 1 mseg de duración, durante 1 seg y con una frecuencia de 25, 60 o 150 Hz, a intervalos que pueden ir desde 20 min hasta 7 días. Los estímulos de 25, 60 y 150 Hz., son igualmente efectivos, pero una vez establecido el proceso, el estímulo de 60 Hz es mucho más eficaz para producir la instalación de crisis convulsivas (Goddard, 1969). La estimulación repetida que se utiliza en este modelo, produce una disminución progresiva en el umbral para producir PDs que se estabiliza al alcanzar las crisis convulsivas generalizadas, momento en el cual permanece bajo, aun si la estimulación se suspende por más de una semana (Racine, 1972 a, 1978). La morfología de las espigas que constituyen a las PDs cambia durante el desarrollo del kindling. Estas son inicialmente bifásicas o complejos onda espiga y llegan a ser complejas con la estimulación sucesiva, incrementando además su frecuencia y amplitud (Racine, 1972 b, 1978).

El fenómeno del kindling puede ser establecido en numerosas especies como la rana, el lagarto, el ratón, la rata, el conejo, el gato, el perro, el mono rhesus, y el mono babuino (McNamara et al., 1980).

El número de estimulaciones necesarias para provocar la primera crisis convulsiva generalizada varía según la región estimulada, existen sitios más sensibles y otros donde este fenómeno no puede ser inducido. Goddard (1969), descubrió que el efecto del kindling se produce principalmente en el sistema límbico, en estructuras cercanas asociadas a este y en la región posterior de la corteza frontal. Asimismo, encontró que la amígdala del lóbulo temporal es la región más responsiva para el desarrollo de este proceso y le siguen el globus pallidus, la corteza piriforme, el área olfatoria, la corteza entorrinal, el bulbo olfatorio, el área septal, el área preóptica, el putamen el núcleo caudado y el hipocampo. Contrariamente, mostró que en el cerebelo, tálamo, núcleo rojo, sustancia nigra, formación reticular, núcleo tegmental ventral y en el tectum, no es posible el desarrollo del kindling.

Otros investigadores han mostrado que existen regiones donde la estimulación eléctrica repetida no culmina en crisis convulsivas generalizadas, pero provoca cambios progresivos de las funciones en las que participa la región estimulada. Stevens y Livemore (1978), mostraron que la estimulación repetida del área tegmental ventral, provoca la aparición progresiva de conductas de huida y miedo en el gato, proponiendo a esta manipulación experimental como un modelo de psicosis. Fernández Guardiola y col. (1981), encontraron que la estimulación del núcleo rafe dorsalis disminuye la latencia al SP y la amplitud de los potenciales PGO del SP.

Otro parámetro importante del kindling es el intervalo interestímulo que puede variar desde 20 min hasta 7 días, siendo el de 24 horas el intervalo óptimo, debido a que se requiere un menor número de estímulos para provocar crisis convulsivas generalizadas. Los intervalos menores de 20 min retardan o suprimen el establecimiento de crisis convulsivas y la administración de pulsos de 1 msec a 60 Hz aplicados continuamente por algunas horas, no produce el efecto kindling (Goddard, 1969).

Sainsbury y col. (1978), mostraron que después de una crisis convulsiva generalizada provocada por el método del kindling, se presenta un periodo de inhibición de nuevas crisis, al aplicar estímulos subsecuentes. Esta inhibición se disipa gradualmente y después de un intervalo de 70 min., las crisis pueden aparecer nuevamente con la misma duración e intensidad.

Por otra parte, Goddard (1969) encontró que en este fenómeno existe el efecto de transferencia, es decir, que el desarrollo del kindling es más rápido al realizarse en un foco secundario, ya sea ipsilateral o contralateral al sitio primeramente estimulado. Este aumento en la responsividad del foco secundario, quizá se debe a un incremento en la excitabilidad de las conexiones monosinápticas y polisinápticas con el sitio primario (Racine y col., 1972). El efecto de transferencia ocurre en todos los sitios límbicos analizados (amígdala, área septal, hipocampo dorsal y ventral) sin importar la estructura escogida como sitio primario o secundario (Burnham, 1975).

A partir de las observaciones que se han realizado en registros electroencefalográficos de personas con epilepsia y en numerosos modelos de epilepsia en animales, se ha destacado la aparición de espigas interictales espontáneas. Utilizando el modelo del kindling, se ha observado que durante el intervalo entre un estímulo y otro, se presentan estas espigas, primero en el sitio estimulado y después en las otras estructuras. Wada y Sato (1974) y Tanaka y col. (1975), mostraron que la frecuencia de las espigas interictales aumenta progresivamente durante las etapas iniciales y disminuye gradualmente antes de completar el proceso del kindling. En la rata, estas espigas frecuentemente desaparecen pocos días después de la última estimulación, pero en el gato y en los primates pueden continuar indefinidamente. (Tanaka y col. , 1975).

Existen estudios que relacionan los cambios electroencefalográficos con las manifestaciones conductuales que se presentan durante la evolución del kindling. Estos eventos conductuales son diferentes en la rata, el gato y los primates. En el cuadro 1 se puede observar que las conductas de la rata y los primates se han clasificado en cinco estadios (Racine, 1972 b; Wada, 1978 y las del gato en seis (Wada y Sato, 1974).

Es importante hacer notar que durante cada estadio, a partir del II, se reproducen las conductas de las etapas anteriores.

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 nasotabiales ipsilaterales al sitio estimulado, seguidos por automatismos
III	Mioclónias de los miembros anteriores	Movimientos verticales de la cabeza masticatorios y salivación	Mioclónias del hemicuerpo 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	

Mecanismos del kindling.

Utilizando técnicas histológicas estandar y microscopía electrónica, no se han observado anomalías como daño, edema o gliosis en el tejido del sitio estimulado (Goddard y Douglas, 1975; Racine y col., 1975).

Los cambios provocados por el kindling en la función neuronal son permanentes. Algunos investigadores proponen que estos cambios se deben al incremento de la eficacia sináptica o de la respuesta postsináptica. Se ha mostrado que existen alteraciones duraderas de los potenciales postsinápticos y de las respuestas en salva de las células estimuladas (Racine y col., 1972,) y se ha propuesto que estos cambios probablemente involucren los mismos mecanismos que la potenciación sináptica a largo plazo, contribuyendo a la propagación de la postdescarga. La potenciación sináptica a largo plazo se refiere al aumento en la respuesta neuronal, evocada sinápticamente por trenes repetitivos de estimulación eléctrica subumbral a las crisis epilépticas.

Se ha observado que el fenómeno del kindling y la potenciación sináptica a largo plazo tienen algunas características comunes. Las frecuencias del tren de estimulación más eficaces para producir el fenómeno del kindling son similares a las que producen el fenómeno de potenciación sináptica a largo plazo (Goddard, 1969). Además si se lleva a cabo un procedimiento de potenciación a largo plazo en una estructura como la amígdala, el kindling subsecuente en esta estructura se facilita (Racine, 1975). La estimulación tetanizante de la vía perforante provoca una potenciación a largo plazo de los potenciales post-sinápticos excitatorios de las células granulares del hipocampo (Bliss y Gardner, 1973; Bliss y Lomo, 1973) y el kindling de la vía perforante produce estos mismos cambios (Douglas y Goddard, 1975; Goddard y Douglas, 1975). Sin embargo, parece haber algunas diferencias entre la potenciación sináptica a largo plazo y las salvas epileptiformes. Si se desarrolla el proceso del kindling en una estructura cerebral, se observa un incremento sustancial de la amplitud de las respuestas evocadas en los sitios secundarios, esto no siempre ocurre con el fenómeno de potenciación sináptica a largo plazo. (Racine y col., 1973).

Asimismo, si se utilizan trenes de estimulación no epileptizante en el hipocampo, se observa un efecto de potenciación muy intenso, mientras que si se aplica el proceso del kindling en esta misma estructura, el desarrollo es muy lento. Por el contrario, si se lleva a cabo el proceso del kindling en el bulbo olfatorio el proceso es muy rápido, mientras que la potenciación a largo plazo no se presenta en sus estructuras blanco. (Racine y col., 1973).

Desde el punto de vista neuroquímico, se ha encontrado que uno de los métodos más efectivos para inducir actividad epiléptica, es mediante la aplicación de agentes que interfieren en la inhibición gabaérgica. Se ha encontrado que las benzodiacepinas que son agonistas del GABA, bloquean o retardan las crisis provocadas por el kindling (Racine y col. , 1975). Asimismo los barbitúricos que incrementan el ionóforo asociado al GABA, suprimen efectivamente las crisis y el desarrollo del kindling (Babington y Wedeking, 1973). Además Loscher y Schwark (1985), mostraron que la administración de progabide, un agonista gabaérgico, ejerce un efecto anticonvulsivo en ratas con kindling amigdalino establecido, sin embargo no encontraron este efecto al utilizar otros agonistas como el mucimol o TPH. Más tarde Schwark y Halusa (1986), mostraron que la administración de ácido nipecótico, un inhibidor de la recaptura de GABA, impide la evolución del kindling amigdalino.

Con respecto a los cambios provocados por el kindling sobre los niveles cerebrales de GABA, Loscher y Schwark (1985) mostraron en el cerebro de la rata, que después de diez crisis convulsivas generalizadas, las concentraciones de GAD (enzima sintetizadora del GABA), disminuyen en el cuerpo estriado, amígdala y la sustancia negra, siendo significativa la diferencia únicamente en la última estructura. A partir de estos resultados, sugieren que la disminución de las funciones gabaérgicas en la sustancia negra, podría ser un factor importante en la iniciación y propagación de las crisis convulsivas provocadas por el kindling amigdalino. Sin embargo Lerner Natoli y col. (1985), concluyen que no existen alteraciones a largo plazo del kindling sobre el metabolismo del GABA, ya que no encontraron cambios en las concentraciones de GAD, siete días después de

la última crisis convulsiva generalizada en el estriado, hipocampo, amígdala, corteza III en el bulbo olfatorio de la rata.

Otro sistema que ha recibido considerable atención en el contexto del kindling, es el sistema monoaminérgico. El trabajo de Amokj y col. (1973), demostró que la disminución en los niveles de catecolaminas, inducida por reserpina o 6-hidroxidopamina (6-OHDA), facilita el desarrollo del kindling amigdalino. Más tarde, Cocoran y Mason (1980), encontraron que la disminución selectiva de norepinefrina en el cerebro anterior, inducida por la inyección bilateral de 6-OHDA en las fibras noradrenérgicas ascendentes, provoca una aceleración del kindling amigdalino. De hecho la disminución selectiva de norepinefrina en el área amígdala piriforme, da como resultado una facilitación del kindling amigdalino, (Mc Intyre, 1980) así como también la sección de las vías noradrenérgicas ascendentes (Ehlers y col., 1980).

Asimismo, la estimulación eléctrica del núcleo locus coeruleus, de los núcleos vecinos a este y de sus fibras ascendentes, provoca la liberación y el aumento de la recaptura de norepinefrina en estructuras del cerebro anterior (Anlezark y col., 1975) y la supresión de descargas epilépticas corticales provocadas por el metrazol (Libet y col., 1977).

En cuanto a los cambios provocados por el kindling sobre los niveles de catecolaminas cerebrales, se ha mostrado que los niveles de norepinefrina disminuyen significativamente hasta una semana después de la última crisis provocada por el kindling hipocámpico en el gato (Sato y Nakashima, 1975). Sin embargo, no se encontraron cambios en los niveles de norepinefrina en la amígdala o el hipocampo, en ratas sometidas al proceso del kindling, un mes después de establecido el fenómeno, pero si se encontró una disminución significativa en los niveles de dopamina, en la amígdala estimulada, hasta un mes después de la última crisis convulsiva generalizada (Engel y Sharpless, 1977). Asimismo Lewis y col. (1987), encontraron que los niveles de noradrenalina disminuyen significativamente en la corteza frontal (dos semanas después del establecimiento

del kindling) y en la amígdala y el hipotálamo (cuatro semanas después de la última crisis convulsiva generalizada).

En cuanto al sistema serotoninérgico, se ha encontrado, que la lesión del rafe (núcleos rafe medialis y dorsalis), favorece el desarrollo de las crisis producidas por el kindling (Racine y Coscina, 1979), mientras que la estimulación prolongada del rafe, bloquea el desarrollo del kindling amigdalino (Kovacs y Zoll, 1974) o incrementa el umbral para inducir crisis convulsivas generalizadas una vez establecido el kindling amigdalino, sin embargo el umbral para producir crisis también se eleva después de administrar fluoxetina un inhibidor de la recaptura de serotonina (Siegel y Murphy, 1979). Por otro lado, Lewis y col. (1987), encontraron que el kindling provoca la disminución de los niveles de serotonina en la amígdala, hipotálamo e hipocampo, dos o cuatro semanas después de la última crisis convulsiva generalizada.

Algunos autores han encontrado que la acetilcolina, juega un papel facilitatorio en el desarrollo del kindling. La aplicación directa de acetilcolina a la corteza de mamíferos puede causar descargas epileptiformes las cuales pueden revertirse por antagonistas muscarínicos. (Daniels y Spehlmann, 1973). Asimismo la aplicación sistémica de atropina en la rata (25mg/kg) una hora antes de cada estimulación, retarda la evolución del kindling (Arnold y col., 1973) y la aplicación repetida de carbacol en la amígdala, provoca crisis generalizadas semejantes a las provocadas por la estimulación eléctrica (Vosu y Wise, 1975). Este efecto, puede suprimirse por la administración simultánea de atropina pero el curare no antagoniza este efecto (Wasterlain y Jonec, 1980). Esto sugiere que la activación de los receptores muscarínicos y no la de los nicotínicos, participa en la producción de las crisis provocadas por el carbacol. Por otro lado, se ha encontrado que las enzimas que participan en la síntesis (colina acetiltransferasa) y degradación (acetilcolinesterasa) de la acetilcolina no se afectan por el kindling (McNamara, 1980), pero el número de receptores muscarínicos se reduce en la amígdala estimulada y en el hipocampo de ratas, 15 horas después de una crisis generalizada, aunque no se observaron cambios en las ratas sacrificadas 3 días o un mes después de la crisis generalizada (Mc Namara y col., 1980; Blackwood y col., 1982).

Los datos experimentales del efecto de los opioides endógenos sobre el kindling son contradictorios. Frenk y col. (1978), encontraron que la inyección intraventricular de encefalinas produce crisis convulsivas en la rata.

Sin embargo, Albertson y col. (1983), realizaron un estudio sobre el efecto de agonistas opiáceos sobre el kindling amigdalino en la rata, y encontraron que los agonistas mu (morfina, meperidina) tendieron a reducir la duración de las postdescargas, incrementando el número de espigas post-ictales y el tiempo de silencio post-convulsivo, efectos que fueron revertidos por naloxona, mientras que los agonistas kappa (etilcetociclazocina, cetociclazocina) redujeron la duración de la postdescarga así como también el tiempo de silencio post-convulsivo. Estos resultados, concuerdan con los encontrados por Schwark y col. (1986), quienes mostraron que la administración sistémica de agonistas opioides como meperidina, pentazocina, morfina y fentanil a ratas previamente sometidas al proceso del kindling amigdalino, disminuye la duración de las crisis. Además, varios autores han encontrado que la naloxona facilita el desarrollo del kindling (Corcoran y Wada, 1979; Hardy y col., 1980; Fernández Guardiola y col., 1986). Fernández Guardiola y col. (1986), encontraron que la administración intravenosa de esta sustancia (2 a 4 y 8 mg/kg) 5 min antes de cada estimulación, produce una facilitación dosis respuesta del desarrollo del kindling. Asimismo, estos investigadores encontraron en gatos sometidos al proceso del kindling, que las dosis bajas de naloxona (0.8 mg/kg), inducen una disminución inicial en la duración y frecuencia de la de la postdescarga amigdalina, pero la respuesta epiléptica se facilita después de la tercera dosis, en cambio, las dosis altas de naloxona (10 mg/kg) provocan crisis convulsivas generalizadas desde la primera dosis y "estatus epilepticus" en el gato.

En cuanto al efecto del kindling sobre los niveles cerebrales de encefalinas, se ha encontrado en la rata, que el contenido cerebral de leu-encefalinas se incrementa progresivamente durante el desarrollo y establecimiento del kindling, mientras que los niveles de met-encefalinas se incrementan hasta después de que los animales presentan 5 o más crisis convulsivas generalizadas (Vindrola, 1981 a,b).

SUEÑO Y EPILEPSIA.

El término epilepsia, se aplicó desde la antigüedad a un grupo de reacciones convulsivas a las que se daban múltiples interpretaciones místicas. El nombre ha persistido aunque en la actualidad es considerada como un complejo de síntomas que se caracteriza por episodios periódicos y transitorios de alteración en el estado de la conciencia. La Organización Mundial de la Salud la define como una afección crónica recurrente, con varias etiologías que se caracteriza por descargas excesivas de las neuronas cerebrales asociadas a una variedad de manifestaciones clínicas.

Fisiológicamente, la epilepsia puede considerarse como un trastorno en la actividad electrofisiológica de las células neuronales, que puede ser producido por una gran variedad de estímulos irritativos que afectan dichas células (Ajmone Marsan y Gurnit, 1974).

A partir del análisis de registros electroencefalográficos es posible observar que durante los ataques epilépticos se presentan descargas paroxísticas de las células cerebrales, que dan como resultado cambios en el patrón rítmico cortical que consisten en anomalías tanto en la frecuencia como en el voltaje de dicha actividad (Ajmone Marsan, 1974).

El interés por la ocurrencia de crisis epilépticas en relación al sueño y la vigilia, se remonta a las observaciones de Aristóteles y de Hipócrates, quienes describieron que la epilepsia frecuentemente se inicia durante el sueño.

El estudio de la relación entre el sueño y la epilepsias fue estudiada más a fondo cuando Feré (1890), realizó un estudio en pacientes epilépticos hospitalizados y encontró que de un total de 1985 crisis analizadas, 1285 ocurrían entre las 8 de la noche y las 8 de la mañana. Poco después Gowers (1901), describió la existencia de dos periodos en los cuales las crisis epilépticas nocturnas se presentan con mayor frecuencia; al inicio y al final del sueño. Asimismo, diferenció tres tipos de epilepsia: diurnas, nocturnas y difusas, que son las que se presentan indistintamente durante el día y durante la noche.

Más tarde, con el descubrimiento del EEG, Gibbs y Gibbs (1947), describieron una activación paroxística del EEG durante el registro poligráfico del sueño, encontrando que estas descargas son más frecuentes durante el sueño que durante la vigilia.

En 1962, Janz desarrolló un estudio muy completo sobre la influencia del ciclo sueño-vigilia en las epilepsias generalizadas, basado en las observaciones de 2110 casos de pacientes epilépticos. A partir de este análisis encontró que existe un mayor porcentaje de casos de epilepsias del sueño (45%) que de la vigilia (34%), ocupando al menor número de casos las epilepsias difusas.

A partir del descubrimiento del SP, hecho por Arserinsky y Kleitman (1953), varios investigadores establecieron la relación entre las epilepsias y los dos principales estados del sueño. Los estudios sobre la distribución de las crisis en el hombre y en los animales, sugiere que la ocurrencia de las crisis esta mediada por ciclos endógenos que regulan la excitabilidad del SNC.

Se ha encontrado, que el SOL facilita las descargas paroxísticas así como también las crisis generalizadas y que en cambio durante el SP se suprimen las descargas generalizadas mientras que las descargas paroxísticas persisten y en ocasiones aumentan (Cadilhac y col., 1965; Gastaut y col., 1965).

Bessel (1982) y Baldy-Moulinier (1982), observaron en pacientes epilépticos que las crisis generalizadas de tipo gran mal, se facilitan durante la fase SOL-II y no se presentan durante la fase de SP, asimismo en las epilepsias parciales secundariamente generalizadas, las crisis también se facilitan durante la fase SOL-II y disminuyen durante la fase de SP, aunque pudieron observarse 2 crisis de un total de 23 en esta fase (Bessel, 1982).

Algunos autores han encontrado que las crisis parciales que están asociadas con el lóbulo temporal se facilitan durante el SP (Cadilhac, 1982; Baldy-Moulinier et al., 1984). Sin embargo Montplaisir y col. (1980, 1982) no encontraron un aumento de la activación de focos hipocámpicos y amigdalinos en pacientes epilépticos durante el SP.

Por otra parte, varios autores han observado en pacientes epilépticos que la frecuencia de las espigas interictales se incrementa durante el SOL y disminuye o bien desaparecen estas espigas durante el SP (Rossi y col., 1984; Montplaisir y col., 1982).

En pacientes epilépticos registrados con electrodos de profundidad en varias estructuras corticales y subcorticales, se encontró que la frecuencia de las espigas interictales se incrementa durante la fase SOL-II y regresa a la frecuencia observada en la vigilia durante el SP e incluso en algunos casos se suprimen completamente durante las salvas de movimientos oculares rápidos. Además la fase de SP fue la fase de menor propagación de la actividad epiléptica del foco primario a otras regiones cerebrales (Montplaisir y col., 1982).

En pacientes con epilepsia de pequeño mal de epilepsia generalizada se han relacionado las descargas paroxísticas con los complejos K del sueño que representan pequeños despertares de los que el sujeto no guarda memoria. Estos complejos K que aparecen en los pacientes epilépticos se han denominado "complejos K epilépticos" y se han relacionado con un aumento en la excitabilidad neuronal (Nidermeyer, 1982).

Estos resultados concuerdan con los datos encontrados en animales. Tanaka y Naquet (1975) encontraron en gatos sometidos al proceso del kindling amigdalino, que las espigas, poliespigas y espigas punta-onda, se presentan durante todas las fases excepto durante la fase de SP. Estas espigas interictales alcanzan su máxima frecuencia de disparo durante el SOL, principalmente dos o tres días antes de establecido el kindling. Una vez establecido el kindling, la frecuencia de las espigas interictales disminuye drásticamente durante la vigilia, pero no durante el SOL.

Otros autores, encontraron los mismos resultados en el gato al aplicar el proceso del kindling hipocámpico. La frecuencia de las espigas interictales se incrementa significativamente durante el SOL, especialmente en la fase II, y desaparecen (Sato y Nakashina, 1975) o disminuyen (Rondouin y col., 1980) durante el SP.

Por otro lado, se ha encontrado que el umbral para provocar crisis por electrochoque disminuye durante el SOL y aumenta durante el SP (Cohon y col., 1970) y que el umbral para producir crisis generalizadas en gatos sometidos al proceso del kindling hipocámpico, es más bajo durante el SOL que durante el SP (Sato y Nakashima, 1975; Rondouin y col., 1980). Asimismo Shouse (1986), encontró en gatos sometidos al proceso del kindling amigdalino que la fase de SOL y el estado de transición del SOL al SP son las etapas más susceptibles a las crisis convulsivas generalizadas y que por el contrario el SP es la etapa menos susceptible, ya que durante esta fase se alcanzaron los umbrales más altos tanto a la PD como a las crisis generalizadas. En 1982, Calvo y col., realizaron un estudio en el cual desarrollaron el proceso del kindling amigdalino en el gato, durante la vigilia y durante el SP y encontraron un retraso significativo de este proceso en los animales estimulados durante la fase de SP.

Todos estos resultados sugieren que el SP juega un papel inhibitorio sobre la actividad convulsiva.

Por otra parte, Fernández Guardiola y col. (1971) describieron la presencia de signos centrales y periféricos (actividad rápida del núcleo rojo, depresión electromiográfica, movimientos oculares rápidos) similares a los de la fase de SP al final de las crisis convulsivas generalizadas y durante el silencio electrocortical postcrítico, y proponen que los mecanismos neurofisiológicos responsables del SP, pudieran ser semejantes a los mecanismos responsables de la detención de las crisis.

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

Janz (1962), observó que los pacientes con ataques diurnos experimentan gran dificultad para despertar y les cuesta trabajo iniciar el sueño, mientras que los pacientes con ataques nocturnos despiertan fácilmente en la mañana y usualmente duermen temprano y sin dificultad. Según este autor, las diferencias fundamentales entre estos dos tipos de epilepsia es que cualitativa-

mente, ambas presentan un período máximo de SP a diferente tiempo en el curso del dormir, y cuantitativamente, los pacientes con epilepsia del sueño presentan una mayor cantidad de SP.

Más tarde, otros autores encontraron que las crisis generalizadas que ocurren al inicio o al final del sueño, producen una disminución en el tiempo total de sueño y por lo tanto un incremento de la vigilia. Este decremento en el tiempo total de sueño se debe básicamente a que el SP disminuye significativamente (Besset, 1982; Baldy-Moulinier y col., 1984). Este mismo efecto se observó en pacientes con epilepsias parciales secundariamente generalizadas que presentaron crisis durante el dormir (Besset, 1982). Además, en los pacientes epilépticos con crisis de tipo gran mal, la latencia al SP se alarga cuando las crisis ocurren durante el primer ciclo de sueño y no hay rebote de esta fase.

Resultados similares fueron encontrados por Hamel y Sterman (1982) en pacientes con crisis parciales con síntomas motores, en los cuales la cantidad de SP disminuyó significativamente y las latencias a las fases 3 y 4 del SOL y al SP fueron significativamente mayores.

El efecto de las crisis del lóbulo temporal sobre la organización del sueño es menor que el observado en las epilepsias generalizadas. El SP disminuye solamente con la aparición de crisis multirrecurrentes durante el dormir, pero esta reducción no es proporcional con el número o la duración de las crisis (Baldy Moulinier y col., 1984).

Montplaisir y col. (1982), llevaron a cabo experimentos en pacientes con epilepsia focal registrados con electrodos de profundidad, cuyo foco epiléptico se localizó en la amígdala, el hipocampo, circunvolución del cíngulo y corteza cerebral. A partir de este estudio, se encontró un incremento no significativo de la fase I del SOL y una reducción de las fases profundas del SOL (III y IV). A diferencia de otros autores en el SP no se encontraron diferencias significativas con respecto a los controles.

La influencia de las crisis epilépticas sobre la organización del sueño también se ha estudiado a partir de modelos experimentales en animales. Cohen y Dainant (1966), mostraron en el gato que las crisis convulsivas generalizadas provocadas por electrochoque producen un decremento significativo del SP y una disminución en la frecuencia de los movimientos oculares rápidos de esta fase del sueño.

Tanaka y Naquet (1975), encontraron en monos babuinos papio papio que las crisis generalizadas inducidas por la estimulación fólica produce un decremento del SP. Estos mismos autores, llevaron a cabo registros poligráficos diarios de 5 horas con un seguimiento de un año aproximadamente, en gatos sometidos al proceso del kindling amigdalino. Los resultados de este análisis mostraron un incremento de la vigilia y un decremento del SP durante el desarrollo del kindling, y una vez consolidado el proceso la vigilia se incrementó aún más (del 28% en los registros control al 45%) y el SP disminuyó en una mayor proporción (del 15% en los registros control al 4.5%) (Tanaka y Naquet, 1975).

Asimismo, Shouse y Sterman (1981) utilizando este mismo modelo de epilepsia llevaron a cabo registros poligráficos aislados de 12 horas, al inicio, durante un estadio intermedio y al final del proceso del kindling en el gato y encontraron que existe un incremento significativo de la vigilia y un decremento progresivo y significativo del SOL y del SP a través del desarrollo del kindling.

Resultados similares se han encontrado al aplicar el proceso del kindling en el hipocampo ventral, Rondouin y col. (1980), observaron un decremento progresivo del SP que persistió aun si la estimulación era suspendida. Esta disminución se debe a una reducción en la duración media de los periodos y no al número de episodios. Por otro lado en las fases de vigilia y SOL, no encontraron cambios significativos.

Más tarde, Shouse (1986) llevó a cabo el proceso del kindling amigdalino y el paradigma de estimulación múltiple en el gato, y nuevamente encontró una reducción significativa del SOL y del SP una vez establecidos estos dos procesos. Contrariamente a lo encontrado por Rondouin

(1980), este decremento en el SP, se debió a una disminución en el número de episodios de SP y no a la duración media que se mantuvo similar a los controles. Sin embargo, en este estudio sólo se realizaron tres registros poligráficos aislados de 12 horas.; uno control, otro una vez establecido el kindling y otro, una vez que se aplicó el paradigma de estimulación múltiple.

A partir de estos datos se ha propuesto que este efecto deletéreo sobre el SP es permanente, ya que al interrumpir la estimulación durante varias semanas, el porcentaje de esta fase permanece significativamente bajo (Rondouin y col., 1980) y que existe una asociación progresiva entre los disturbios del sueño y la epileptogénesis (Tanaka y Naquet, 1975; Rondouin, 1980; Shouse, 1986).

Sin embargo, Calvo y col. (1982) analizaron el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño de gatos estimulados durante la fase de SP y encontraron un incremento significativo del tiempo total de sueño durante el desarrollo del kindling, debido a un aumento en el porcentaje de la fase de SOL-I, pero una vez establecido el kindling este incremento ya no fue significativo. Contrariamente, los porcentajes de las fases SOL-II y SP no se modificaron significativamente durante el desarrollo del kindling ni durante el kindling establecido. A partir de estos datos, los autores sugieren que el kindling amigdalino produce un desfaseamiento circádico del SP más que un efecto deletéreo.

En estudios clínicos y experimentales se ha mostrado que la privación de sueño, ya sea total, parcial o selectiva del SP tiene un efecto facilitatorio sobre los fenómenos epilépticos (Bergonzi y col., 1972, 1975; Rodin, 1984; Cohen y Dement, 1965; Shouse y Serman, 1982).

Se ha mostrado que la privación de sueño provoca un incremento de las espigas y poliespigas interictales tanto en los casos de crisis parciales como generalizadas (Bergonzi y col., 1972, 1975). Más específicamente, la privación de SP incrementa las descargas tanto parciales como generalizadas, mientras que la privación de SOL, solamente activa las descargas de las epilepsias parciales (Bergonzi y col. 1972, 1975).

En la clínica se ha utilizado la privación de sueño como método diagnóstico para la activación de descargas epilépticas y la identificación de individuos que tienen un "umbral bajo a las crisis". Rodin (1984), encontró que las anomalías en el EEG se manifiestan durante las primeras 48 horas de privación de sueño.

En animales, también se ha observado que la privación selectiva de SP durante 6 días, disminuye significativamente el umbral para producir crisis por electrochoque. Este efecto es revertido cuando se les permite a los animales recuperar el tiempo perdido de SP (Cohen y Dement, 1965). A partir de esto los autores sugieren que la privación produce un incremento generalizado de la excitabilidad neuronal. Shouse y Sterman (1982), utilizando el modelo del kindling observaron que la privación de SP durante 72 hrs., provoca una disminución significativa en el umbral para producir crisis generalizadas en el gato.

Existen algunas sustancias que tienen algún efecto sobre el fenómeno del kindling y que también modifican la organización del sueño. Se han encontrado datos que apoyan que la disminución de los niveles de catecolaminas cerebrales provoca una disminución del SP. La administración intravenosa o intraperitoneal de reserpina en el gato (0.5 mg/kg) provoca un estado de insomnio prolongado con abolición del SP durante 24 horas (Matsumoto y Jouvet, 1964). Asimismo la administración intracisternal de 6-OHDA provoca una disminución del SP durante 6 a 7 días (Matsuyama, 1973). Por otro lado se ha encontrado que la inyección intraperitoneal de reserpina así como la administración intraventricular de 6-OHDA (Arnold y col., 1973) o la inyección local de esta sustancia en la amígdala (McIntyre, 1980), facilitan el desarrollo de crisis convulsivas. Asimismo, la administración de dosis convulsivas de pentilinetetrazol en ratas pretratadas con 6-OHDA provoca que los animales presenten periodos significativamente más largos de crisis convulsivas generalizadas que los que no fueron tratados con 6-OHDA y del mismo modo el kindling amigdalino se facilita en ratas previamente tratadas con esta sustancia (Corcoran y col., 1974). Ehlers y col., (1980), concluyen que la depleción de norepinefrina del cerebro anterior por medio de la transección de las vías noradrenérgicas ascendentes, facilita el desarrollo del kindling amigdalino

en la rata. La estimulación eléctrica del núcleo locus coeruleus que provoca la liberación y el aumento en la recaptura de norepinefrina en estructuras del cerebro anterior (Anlezark y col., 1975), produce una supresión de las descargas epilépticas corticales provocadas por el metrazol (Libet y col., 1977).

En relación a la acetilcolina, se ha encontrado que la administración sistémica de atropina (Jouvet, 1962) y la inyección intraventricular de hemicolina-3, inhibidora de la captura de colina (Harza, 1970), suprimen selectivamente el SP, mientras que la administración sistémica de atropina en la rata, retarda el desarrollo del kindling (Arnold y col., 1973) o no provoca cambios significativos en este proceso (Corcoran y col., 1976).

Con respecto a la serotonina, se ha mostrado que la administración de para-cloro-fenilalanina que disminuye los niveles de serotonina a través de la inhibición de la triptofano hidroxilasa, provoca un estado de insomnio hasta de 72 horas (Delorme y col., 1966). Esta misma sustancia provoca un retraso significativo del desarrollo del kindling amigdalino en la rata y por el contrario, facilita el kindling cortical (Racine y Coscina, 1979).

También se ha observado que algunos inhibidores de la síntesis de proteínas provocan algún efecto tanto en el sueño como en el proceso del kindling. La administración de cicloheximida en el ratón provoca un decremento en la cantidad y frecuencia de SP y bloquea la recuperación de esta fase (Pegram y col., 1973). Asimismo, la administración de anisomisina impide la aparición de SP (Drucker Colín y col., 1975) y la aplicación de cloranfenicol en el gato suprime esta fase del sueño durante 11 a 28 horas e impide su recuperación (Petitjean y col., 1979). En cuanto al fenómeno del kindling, se ha mostrado que la administración de cicloheximida inhibe significativamente el incremento progresivo en la duración de la postdescarga en la rana (Morrel y col., 1975).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios realizados en pacientes epilépticos, se ha encontrado que las crisis generalizadas que ocurren durante el sueño, provocan la disminución significativa del SP y el aumento de la vigilia, mientras que las crisis locales no provocan cambios en esta fase del sueño.

A partir de estudios donde se utilizan modelos experimentales de epilepsia, varios autores han mostrado que las crisis epilépticas tienen un efecto deletéreo sobre las fases del sueño, principalmente sobre el SP. (Cohen y Dement, 1966; Tanaka y Naket, 1975, 1976; Rondouin y col., 1980; Shouse y Sterman, 1981; Shouse, 1986).

Utilizando el modelo del kindling, algunos autores han concluido que existe una relación progresiva entre los disturbios del sueño y la epileptogénesis. (Tanaka y Naket, 1975; Rondouin y col., 1980; Shouse y Sterman, 1981; Shouse, 1986).

En estudios anteriores realizados en nuestro laboratorio, se realizaron registros poliográficos diarios de 8 horas, para analizar el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño, de gatos estimulados durante la fase de V y de SP y se encontró, que los porcentajes de las fases de V, SOL-I, SOL-II y SP no se modificaron significativamente durante el desarrollo del kindling ni durante el kindling establecido. A partir de estos resultados, se propuso que el kindling, más que un efecto deletéreo sobre el SP, provoca un desfase circádico sobre éste, en relación al momento de la estimulación, ya que se encontró que antes de la estimulación había una mayor cantidad de fases de SP, que después de la estimulación.

Probablemente las discrepancias entre nuestros resultados y los de otros investigadores, se deben a que el efecto del kindling amigdalino sobre las fases del sueño ha sido descrito a partir de registros esporádicos de 12 horas o de registros diarios de 5 horas.

Para aclarar las diferencias antes mencionadas y poner a prueba el desfase circádico del SP provocado por las crisis inducidas por el kindling amigdalino se decidió analizar el

efecto del kindling sobre la organización del sueño, llevando a cabo registros diarios de 23 horas, ya que el ciclo sueño vigilia, es un fenómeno regulado a largo plazo a través de las 24 horas del día.

Hipótesis.

a) Si el KA no provoca cambios en la organización del sueño, entonces no se observaran en registros poligráficos del sueño de 23 horas.

b) Si el desarrollo del kindling amigdalino produce un desfase circádico sobre el SP, entonces, se observará una disminución de esta fase durante el periodo en que los animales son estimulados y un incremento durante el periodo en que se suspende la estimulación.

METODO

Sujetos Experimentales.

Se utilizaron 16 gatos adultos machos con un peso entre 2.5 y 4.5 kg., en preparación crónica con electrodos corticales y subcorticales, así como electrodos para el registro poligráfico de sueño. Los animales del primer grupo (10 gatos), fueron sometidos a los registros del grupo control (C) y los del segundo grupo (6 gatos) fueron registrados en situaciones de control con despertares (CD) y durante todos los días de estimulación.

Procedimiento.

Calibración de los electrodos.

La calibración de los electrodos subcorticales se llevó a cabo de acuerdo a las coordenadas del núcleo amigdalino central y del cuerpo geniculado lateral del atlas de Snider y Neimer (1961).

Núcleo amigdalino central

Antero-posterior (AP) = 11.5 (anterior)

Lateral (L) = 10.0

Vertical (V) = -4.0

Núcleo geniculado lateral

Antero-posterior (AP) = 6.5 (anterior)

Lateral (L) = 9.5

Vertical (V) = 3.5

Intervenciones Quirúrgicas.

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (33 mg/kg) administrado por vía intravenosa. Posteriormente se colocaron en el aparato estereotáxico y se procedió a preparar el campo quirúrgico, rasurando la parte superior de la cabeza y realizando un corte longitudinal medio del cuero cabelludo. Los músculos temporales se retrajeron lateralmente y el perostio fue legrado.

Con el objeto de distinguir las diferentes fases del sueño se colocaron electrodos para el registro del electroencefalograma (EEG), Electrooculograma (EOG) y Electromiograma (EMG). Se colocaron dos electrodos epidurales (agujas de acero inoxidable) de acero inoxidable en la región que corresponde a la corteza sensitivo-motora (un milímetro por delante de la cisura fronto-parietal) y otros dos en la correspondiente a la corteza visual (3 milímetros lateral a la línea media), para el registro del EEG. El registro del EOG se llevó a cabo a partir de la colocación de dos electrodos a nivel de los senos frontales. Para el registro del EMG, se colocaron dos alambres de acero inoxidable en los músculos de la nuca.

Además se colocaron estereotáxicamente electrodos bipolares de profundidad en ambas amígdalas del lóbulo temporal, uno en la amígdala derecha para el registro de la actividad eléctrica y un arreglo de dos electrodos en la amígdala izquierda, uno para el registro y otro para la estimulación. Asimismo, se colocaron electrodos tripolares en ambos cuerpos geniculados laterales para el registro de la actividad PGO. Una vez colocados todos los electrodos, se soldaron a un conector y se fijaron al cráneo con cemento acrílico.

Posteriormente, los animales se sometieron a un periodo de recuperación post-quirúrgica, durante el cual se administraron antibióticos (pemprocilina, 100 000 UI/kg, cada 24 horas, durante 8 días) por vía intramuscular. Los animales fueron habituados a las condiciones experimentales en una cámara sonooamortiguada por lo menos 15 días, sometiéndolos a un ciclo de luz (7:30 a 20:30 horas.) oscuridad (20:30 a 7:30 horas.) constante.

Registros Poligráficos y Estimulación Amigdalina.

Se utilizaron 10 gatos para el grupo control (C). Estos animales fueron sometidos a registros poligráficos ininterrumpidos de 23 horas. La hora restante se utilizó para el aseo de los animales y de la cámara de registro. En el otro grupo de 6 gatos, se realizaron registros en situaciones de control, despertando a los animales cada dos horas durante el periodo de luz (CD). Una vez concluidos estos registros, se procedió a determinar el umbral a la PD amigdalina, para lo cual se aplicaron estímulos eléctricos de intensidad creciente, cada cinco minutos, hasta provocar una breve PD amigdalina (3 a 5 seg.), constituida por 5 a 10 espigas de alto voltaje, concomitantes a una respuesta conductual que consistió en el parpadeo del ojo ipsilateral.

Después se llevaron a cabo diariamente registros poligráficos de la misma duración durante todo el proceso del kindling amigdalino. La estimulación amigdalina consistió en la aplicación de un tran (de un segundo) de pulsos rectangulares de un milisegundo a 60 Hz., con un intervalo de dos horas entre cada estímulo. Los estímulos se aplicaron durante el periodo de luz (a las 8:30, 10:30, 12:30, 14:30, 16:30, 18:30, 20:30) y se suspendieron durante el periodo de oscuridad.

La estimulación amigdalina se aplicó hasta provocar la primera crisis convulsiva generalizada.

Análisis Histológico

Al finalizar las series experimentales, se realizó el análisis histológico de los cerebros con el fin de corroborar el sitio de los electrodos subcorticales. Para esto, se sacrificó a los animales con una sobredosis de pentobarbital y se realizó una perfusión cardiaca con solución isotónica de cloruro de sodio y formaldehído al 20%. Posteriormente se extrajo el cerebro y se colocó en un frasco con formol al 10% durante 8 días. Para realizar el análisis histológico se utilizó la técnica del procedimiento rápido para localizar los electrodos, realizando cortes histológicos seriados de 50 a

70 micras, los cuales fueron utilizados como negativos para obtener impresiones en papel fotográfico (Guzman-Flores y col., 1958).

Análisis de los resultados

Para analizar la evolución del kindling amigdalino se cuantificaron la duración y la frecuencia (número de espigas que aparecieron en los primeros 10 seg.) de cada PD amigdalina. Asimismo, se cuantificó el número promedio de estímulos necesarios para provocar la primera crisis convulsiva generalizada.

Los cambios conductuales provocados por cada estímulo fueron evaluados durante la evolución del kindling, según la clasificación de Wada y Sato (1974). La duración de cada estadio conductual fue determinada a partir del número de estímulos que provocaron la misma fase.

En relación a la organización del sueño, se clasificó y cuantificó cada una de las fases del ciclo sueño-vigilia durante las 23 horas de cada registro poligráfico y se elaboraron hipnogramas. Los análisis cuantitativos se llevaron a cabo mediante la utilización de un programa computacional desarrollado en nuestro laboratorio en colaboración con Rodrigo Fernández Más.

Se cuantificaron el tiempo total de sueño (TTS) y el tiempo total, porcentaje, número y duración media de cada una de las fases de : V, SOL-I, SOL-II y SP, así como también el intervalo promedio de la fase de SP (intervalo promedio entre la aparición de una fase de SP y la siguiente) durante las 23 horas de registro. También se analizaron las latencias a la fase de SP, después de cada despertar y después de cada estimulación. Con los datos obtenidos de cada variable se elaboraron promedios y se compararon los datos del CD con los datos obtenidos en cada uno de los días del proceso del kindling por medio de una prueba de análisis de varianza para muestras repetidas FRIEDMAN y para identificar las comparaciones significativas se empleó la prueba de WILCOXON. Asimismo para comparar los valores obtenidos en el grupo C con los obtenidos en el CD y con cada uno de los días del kindling, se utilizó una prueba t de Student.

Se obtuvieron los promedios del tiempo total, porcentaje, número y duración media de cada una de las fases durante el periodo de luz y de oscuridad. Estos periodos se compararon tanto en el grupo C como en el CD y en cada uno de los días en que se llevó a cabo la estimulación amigdalina, por medio de una prueba t de Student.

Asimismo los valores promedio que se obtuvieron durante el periodo de luz en el CD y durante el proceso del kindling, se compararon a través de una prueba FRIEDMAN y lo mismo se realizó con los valores obtenidos durante el periodo de oscuridad. Finalmente, para comparar los valores promedio que se obtuvieron durante el periodo de luz en el grupo C con los valores del CD y con los valores de cada día de estimulación, se utilizó una prueba t de Student y lo mismo se realizó con los valores obtenidos en el periodo de oscuridad.

Con el objeto de determinar el incremento progresivo de la tasa diaria de SP, se llevó a cabo el análisis de la acumulación por hora de esta fase del sueño. Este análisis se realizó tanto el grupo C como en el CD y durante cada día del proceso del kindling.

Para analizar cualitativamente la ocurrencia de los episodios de SP, se elaboraron computacionalmente gráficas de la distribución temporal de las fases de SP en las 23 horas de registro, en situaciones de control con despertares (CD) y cada día del kindling amigdalino.

RESULTADOS

Kindling Amigdalino

La estimulación amigdalina provocó PDs, que progresaron en duración y frecuencia, se propagaron hacia otras estructuras cerebrales y culminaron en crisis convulsivas generalizadas como se muestra en la figura 1.

En las figuras 2 y 3 puede apreciarse que la duración y la frecuencia de las PDs, se incrementaron progresivamente durante el desarrollo del kindling.

El número promedio de estímulos para provocar la primera crisis convulsiva generalizada fue de 33.66 (5.07, DE).

La duración de cada estadio conductual del kindling, determinada a partir del número promedio de estímulos que provocaron la misma fase, fue la siguiente : estadio 1 = 5.83 1.90, EE; estadio 2 = 8.33 2.89, EE; estadio 3 = 5.33 1.08, EE; estadio 4 = 4.33 1.17,EE; estadio 5 = 9.00 1.98, EE. (Figura 4).

Es de interés el hecho de que estos animales a diferencia de los estimulados cada 24 horas, que es el intervalo comunmente utilizado, no presentaron de manera consecutiva los estadios conductuales mencionados, es decir que cuando se encontraban en los estadios más avanzados del kindling (III, IV, V, VI) podían presentar ocasionalmente estadios previos.

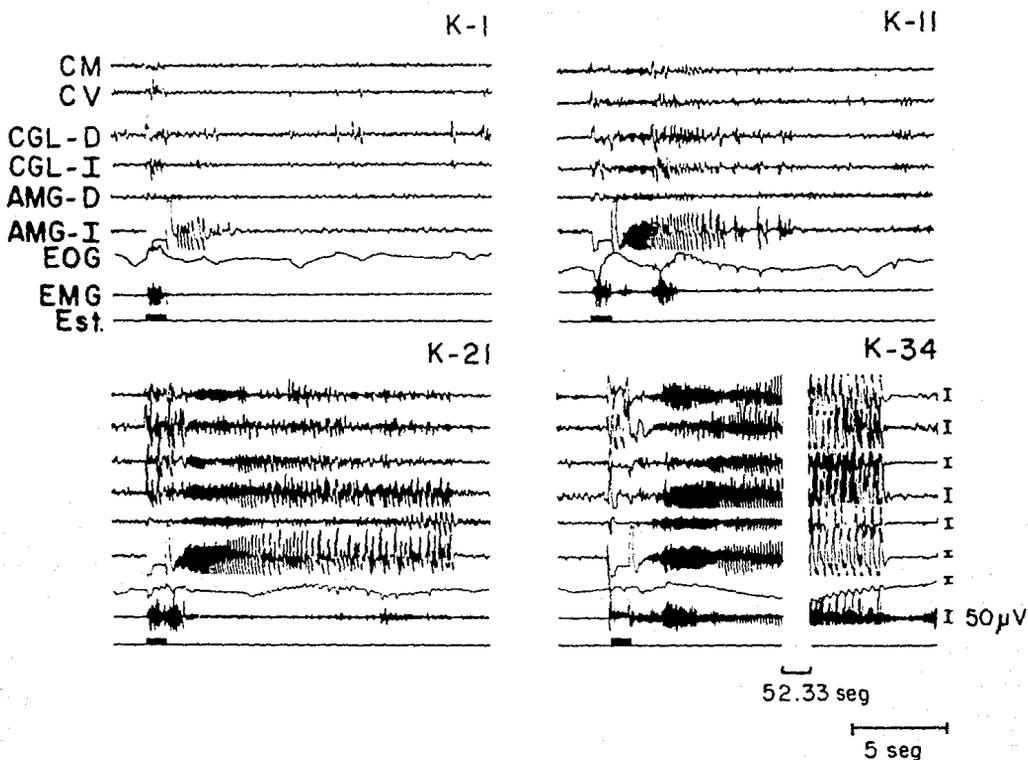


Figura 1. Trazos poligráficos que muestran la evolución de las crisis epilépticas, a través del proceso del kindling. Abreviaturas : CM, corteza motora; CV, corteza visual; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; AMG-D, amígdala derecha; AMG-I, amígdala izquierda; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma; Est., artefacto del estímulo. Al estímulo 34 (K-34) se le quitaron 52.33 seg a la duración de la postdescarga para ajustar al tamaño de la figura.

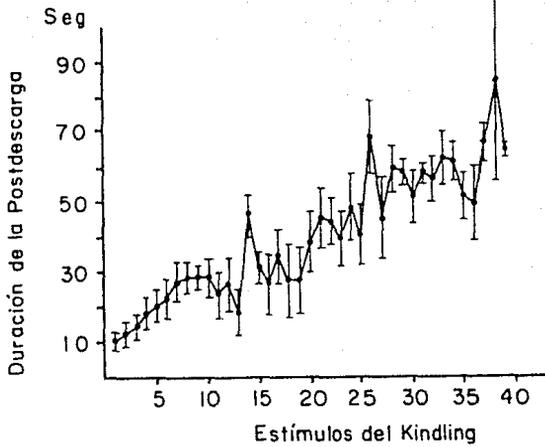


Figura 2. Valores promedio (\pm error estándar, EE) de la duración de las PDs durante la evolución del kindling amigdalino n=6.

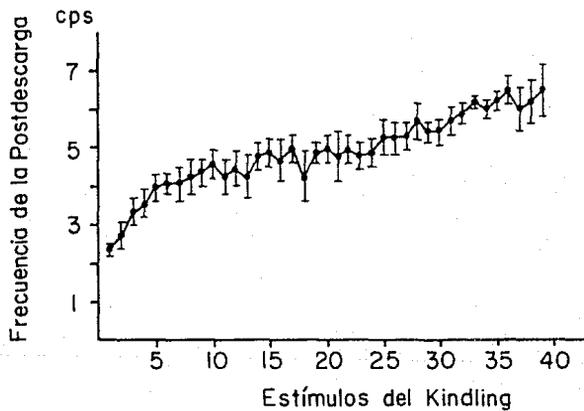


Figura 3. Valores promedio (\pm EE) de la frecuencia en ciclos por segundo de las PDs durante la evolución del kindling amigdalino n=6.

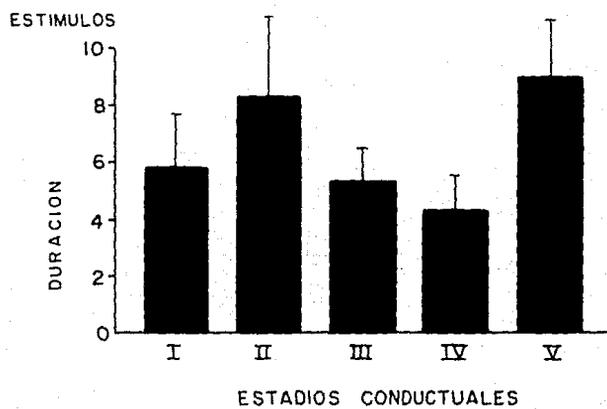


Figura 4. Valores promedio (\pm EE) de la duración de cada estadio conductual del kindling amigdalino n=6 .

ANÁLISIS DE LA ORGANIZACIÓN DEL SUEÑO.

A partir de los registros poligráficos, fue posible distinguir las fases de V, SOL-I, SOL-II y SP, que se muestran en la figura 5.

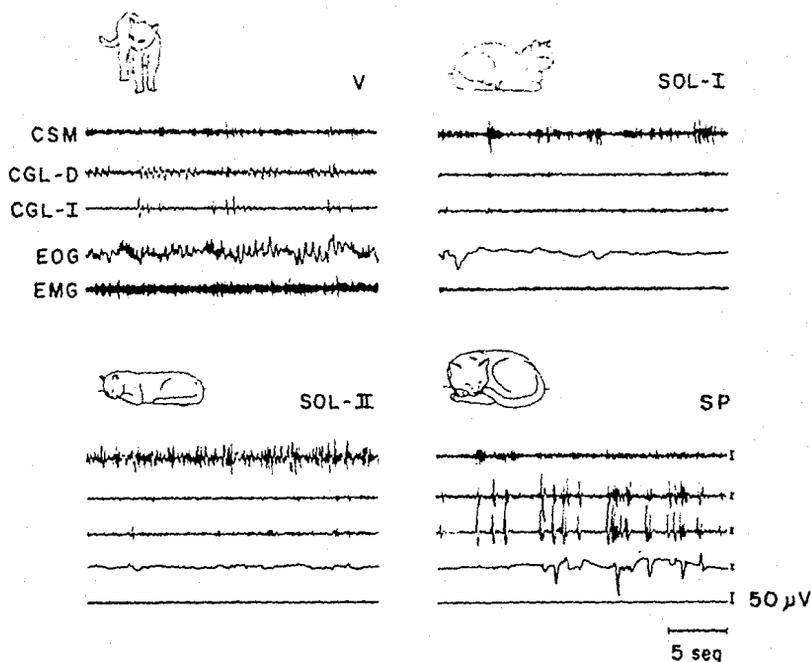


Figura 5. Trazos poligráficos del gato en la vigilia y en las diferentes fases del sueño. Abreviaturas: V, vigilia; SOL-I, fase I del sueño de ondas lentas; SOL-II, fase II del sueño de ondas lentas; SP, sueño paradójico; CSM, corteza sensorio-motora; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma. Notese la aparición de potenciales PGO durante el SP en ambos cuerpos geniculados laterales.

La organización y la distribución de estas fases del sueño, no mostró cambios cualitativos ostensibles durante el desarrollo y establecimiento del kindling amigdalino, al compararse con sus registros control, en los que se les despertó cada dos horas (CD), como puede observarse en la figura 6.

Análisis del sueño durante las 23 horas de registro.

Con el análisis de las 23 horas de registro poligráfico se encontraron los siguientes resultados:

Se observó una disminución del tiempo total de sueño en los primeros dos días del kindling y un aumento de este hacia los últimos días, en relación a sus propios controles, donde se les despertó cada dos horas (CD), pero estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Al comparar los valores obtenidos con los obtenidos a partir del grupo control (C) de gatos que no fueron despertados, solamente la disminución observada en el segundo día de estimulación fue estadísticamente significativa (Figura 7).

La fase de vigilia, mostró un incremento en el porcentaje y el tiempo total (TT) durante los primeros días del kindling, encontrándose diferencias significativas entre el porcentaje del día 2 y ambos controles, sin embargo, se observó que en los últimos días del desarrollo del kindling, los valores regresaron hacia los valores control. Por otro lado, se observó que el número de fases fue significativamente mayor en el CD, día 1 y día 5 que en el grupo C y que la duración media de la vigilia no mostró cambios significativos (Figura 8).

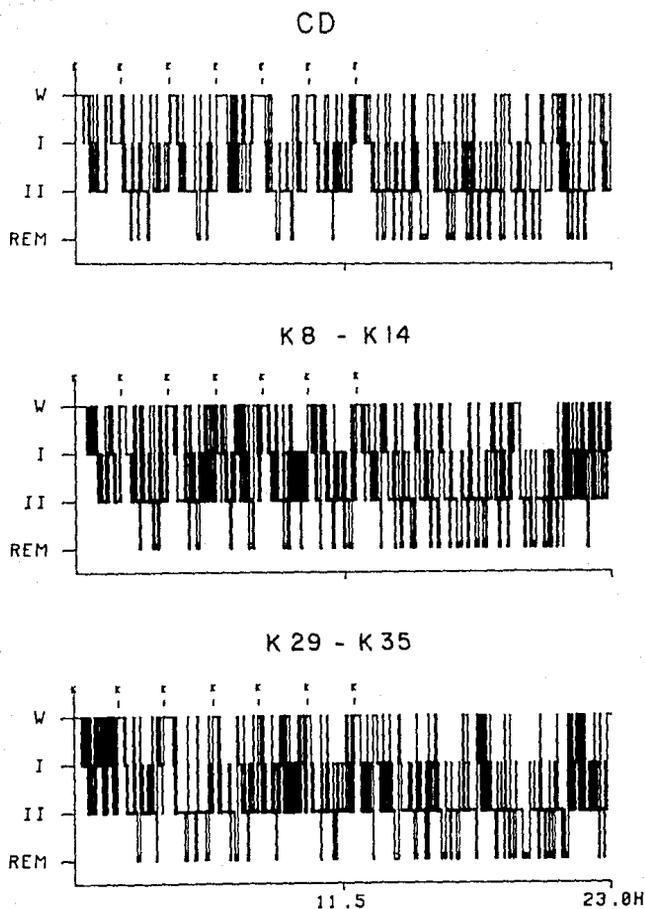


Figura 6. Hipnogramas de un gato representativo, durante 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control con despertares (CD) y en el segundo (K-8 K-14) y quinto (K-29 K-35) días de estimulación amigdalina. La E, indica los despertares y la K, la aplicación de los estímulos. Abreviaturas: W, vigilia; I, fase I del sueño de ondas lentas; II, fase II del sueño de ondas lentas; REM, sueño paradójico.

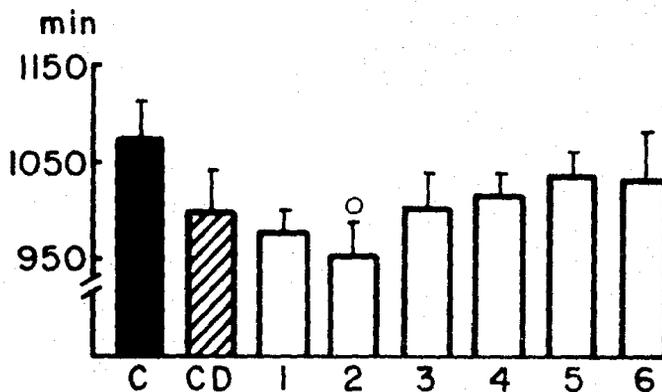


Figura 7. Valores promedio (\pm EE) del tiempo total de sueño, en el grupo control (C, n=10), en situaciones de control con despertares (CD, n=6) y durante el desarrollo del kindling (días 1, n=6; 2, n=6; 3, n=6; 4, n=6; 5, n=5; 6, n=4) en las 23 horas de registro poligráfico. ○ P<0.05, al compararse con el grupo C. n representa el número de gatos estudiados. Al compararse con el CD no se encontraron diferencias significativas.

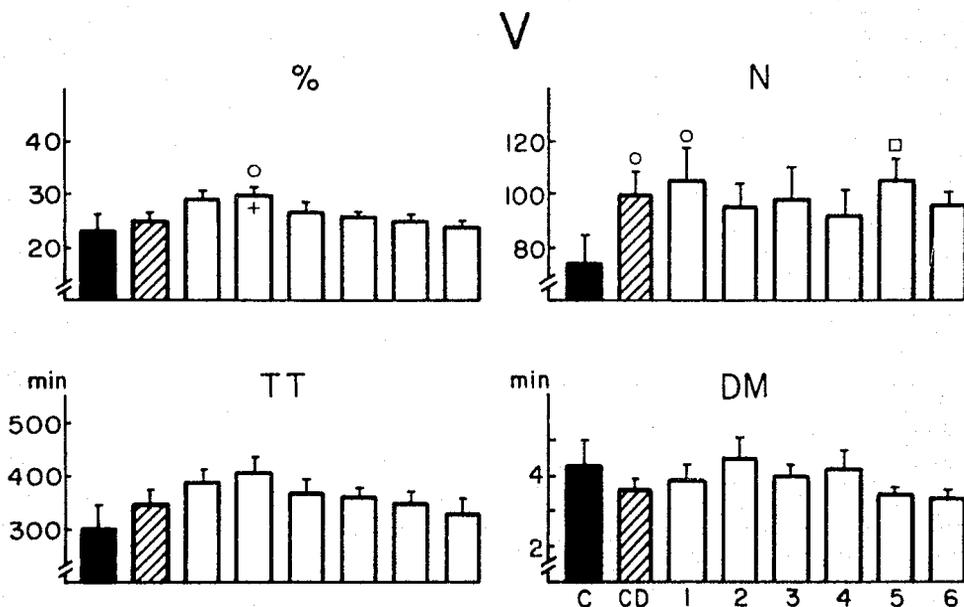


Figura 8. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase de vigilia, en ambos controles y durante el desarrollo del kindling. La n y las abreviaturas son iguales a las de la figura 7. ○P<0.05, □P<0.01, al compararse con el grupo C; +P<0.01, al compararse con el CD.

En la fase de SOL-I, no se encontraron cambios significativos en ninguna de las variables analizadas, al comparar el CD con el desarrollo y establecimiento del kindling. Al comparar los valores obtenidos con el grupo C, se encontró que el número de fases en el CD y durante el desarrollo del kindling fue menor, siendo esta diferencia significativa en el CD y durante los cuatro primeros días de estimulación. Contrariamente, la duración media fue significativamente mayor en el CD y en los primeros cinco días del kindling.

Debido a estas diferencias en el número y la duración media, no se observaron cambios significativos en el porcentaje ni en el tiempo total de esta fase del sueño (Figura 9).

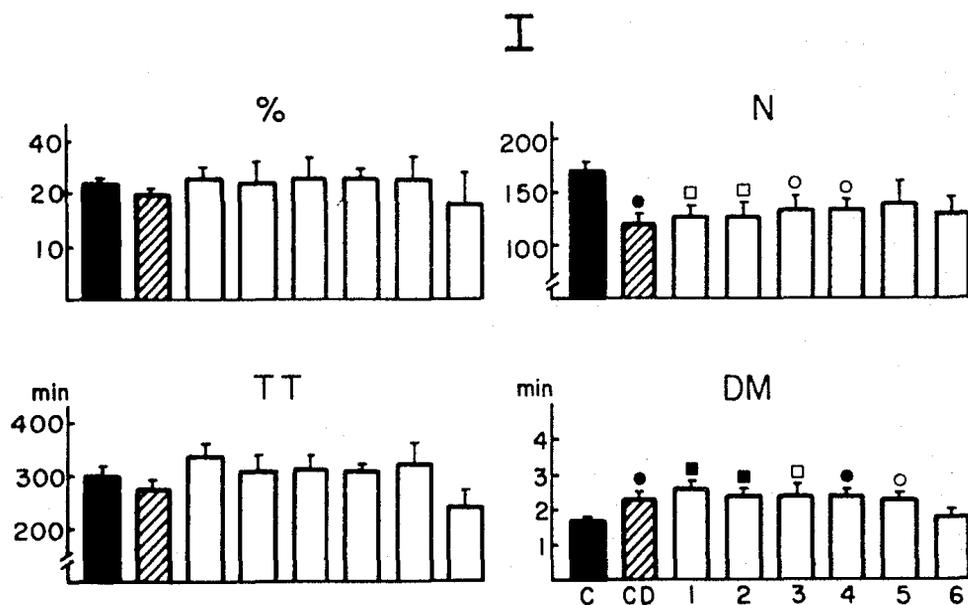


Figura 9. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase I del sueño de ondas lentas, en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. ○ P<0.05, ● P<0.005, □ P<0.01, ■ P<0.001, al compararse con el grupo C. Al compararse con el CD no se encontraron diferencias significativas.

Con respecto a la fase de SOL-II, se encontró una disminución en el porcentaje y en el tiempo total, en el CD y en los primeros días de estimulación, sin embargo los valores se fueron incrementando progresivamente durante el desarrollo del kindling y en el sexto día de estimulación, se obtuvieron valores más altos que en ambos controles, ninguno de estos cambios fue significativo. Por otro lado, en esta fase tampoco se observaron cambios significativos en el número y la du-

ración media al comparar los días del kindling con el CD, pero cuando estos valores fueron comparados con el grupo C, el número de fases fue significativamente menor en el CD y durante los cuatro primeros días de estimulación y la duración media fue significativamente mayor en el CD y en el segundo, tercero, cuarto y sexto días del kindling (Figura 10).

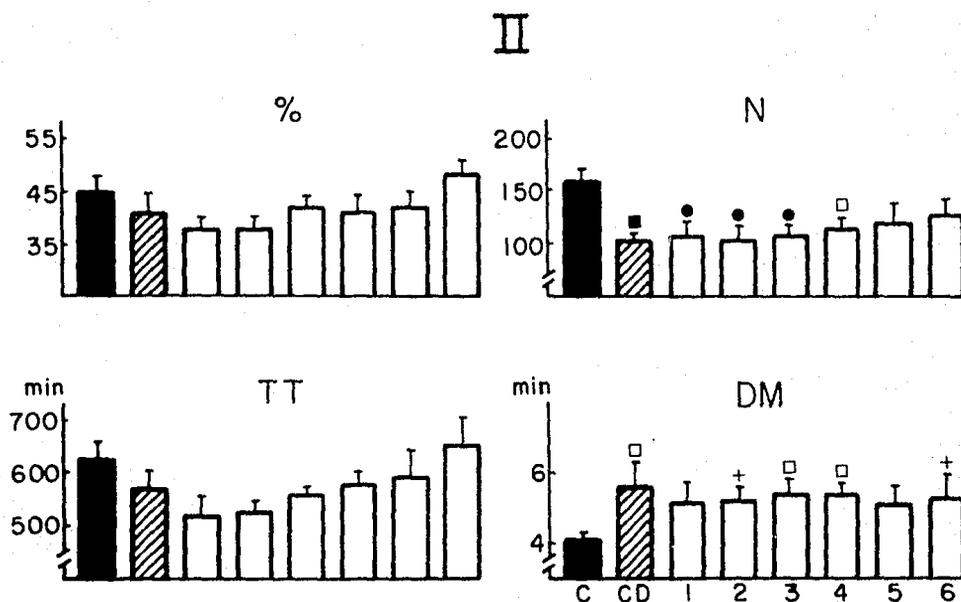


Figura 10. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase II del sueño de ondas lentas, en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. + $P < 0.05$, ● $P < 0.005$, □ $P < 0.01$, ■ $P < 0.001$, al compararse con el grupo C. Al compararse con el CD no se encontraron diferencias significativas.

En la fase de SP no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje, número, tiempo total ni en la duración media al comparar los valores obtenidos en los días del kindling con los obtenidos en ambos controles (Figura 11) Tampoco se encontraron cambios significativos al

comparar las latencias a la fase de SP obtenidas después de cada despertar con las latencias obtenidas después de cada estimulación..

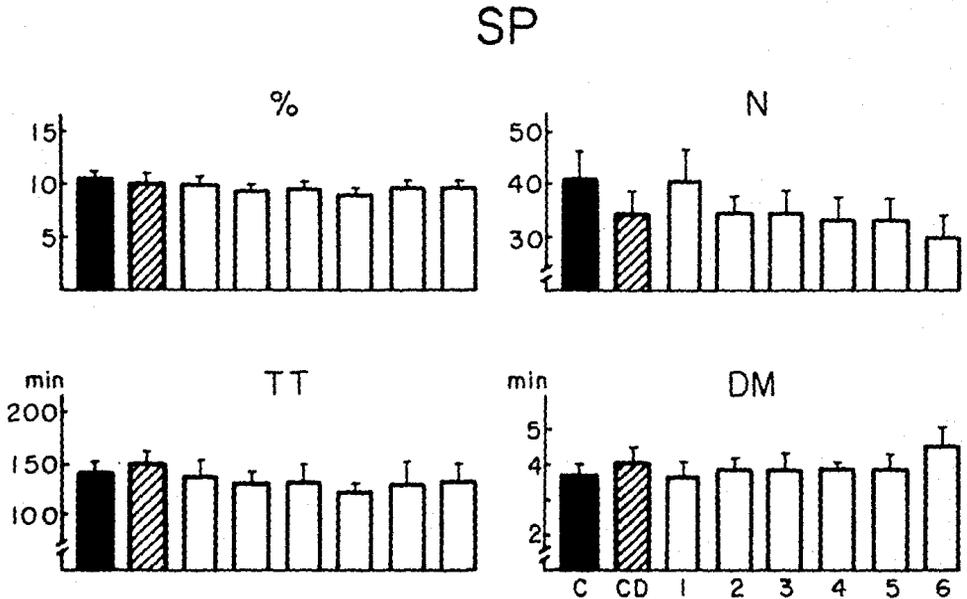


Figura 11. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase de sueño paradójico, en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. No se encontraron diferencias significativas con ninguno de los dos controles.

El intervalo promedio de SP disminuyó durante los primeros 3 días del kindling y aumentó durante los dos últimos días, en relación a sus controles (CD), pero estos cambios no fueron significativos. Al comparar los valores de este grupo con los valores del grupo C, se encontraron diferencias significativas en los días 4 y 6 de estimulación (Figura 12).

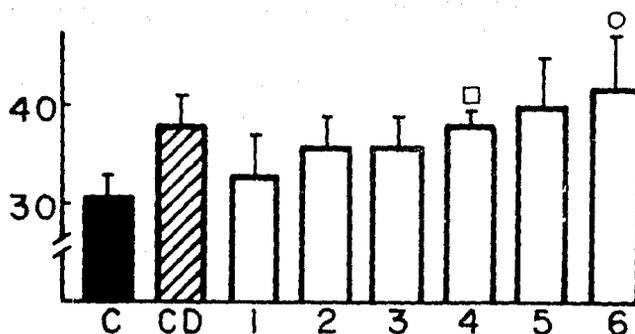


Figura 12. Valores promedio (\pm EE) del intervalo promedio de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares y durante el desarrollo del kindling (días 1,2,3,4,5, 6). La n es igual que en la figura 7. \circ $P < 0.05$, al compararse con el grupo C. Al compararse con el CD no se encontraron diferencias significativas.

La acumulación por hora de la tasa diaria de la fase de SP (tiempo de SP en una hora sumado al tiempo de SP de la hora anterior) no mostró cambios significativos al comparar el CD con los diferentes días del kindling amigdalino. La acumulación fue mayor durante el periodo de obscuridad en estas condiciones, en cambio, en el grupo C la acumulación fue uniforme a través de las 23 horas del día. Al comparar el grupo C con el CD, se encontró que la acumulación de SP fue significativamente menor en el CD que en el grupo C entre las horas 9 y 15 de registro poligráfico. Por otro lado, la comparación del grupo C con los diferentes días de estimulación, mostró las siguientes diferencias significativas: en el día 1, de la hora 8 a la hora 16; en los días 2 y 3, de la hora 8 a la 15; en el día 4, de la hora 7 a la 19; en el día 5, de la hora 9 a la 16 y en el día 6 de la hora 5 a la 17. Estas diferencias se debieron a que los valores obtenidos durante el kindling fueron menores. Como puede observarse, en el proceso del kindling, se encontraron diferencias significativas durante más horas que en el CD, sobre todo en el cuarto y sexto días de estimulación.

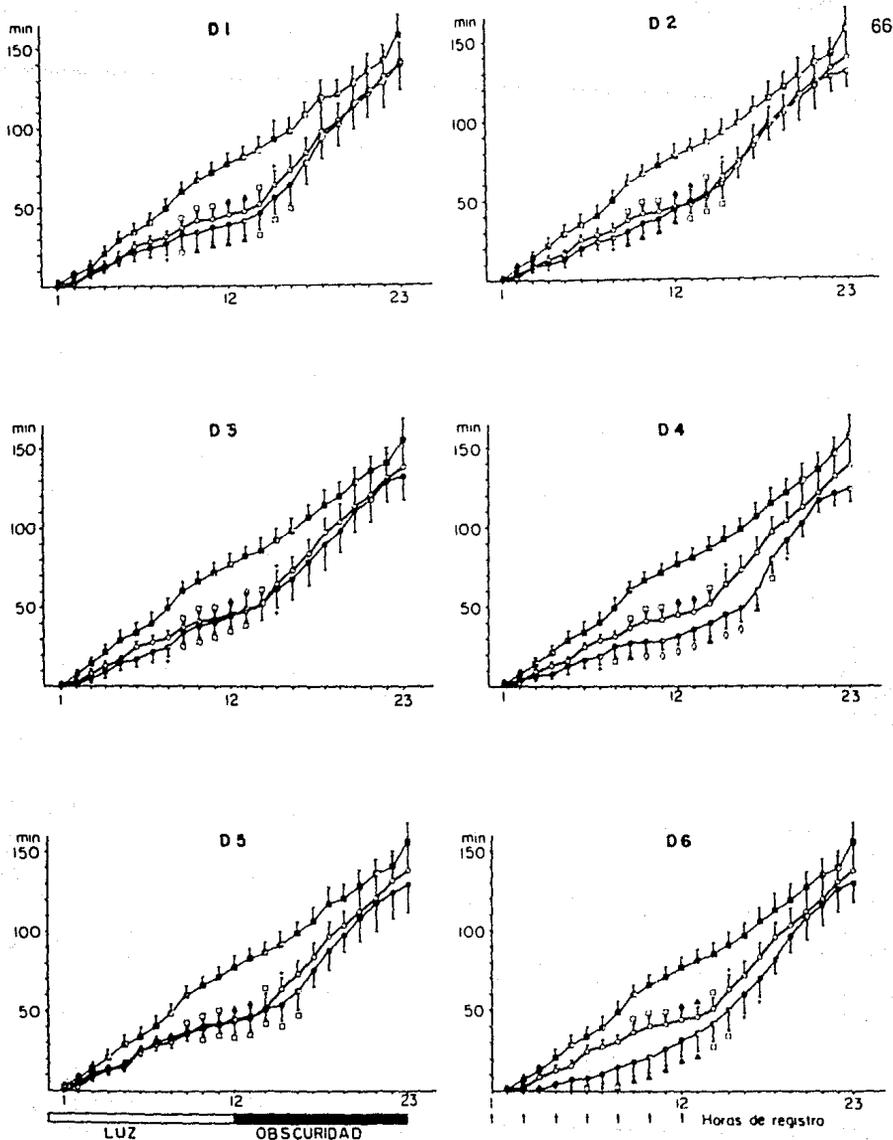


Figura 13. Valores promedio (\pm EE) de la acumulaci3n por hora de la tasa de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en el grupo control (cuadros negros), en situaciones de control con despertares (círculos blancos) y durante los diferentes días (D1, D2, D3, D4, D5, y D6) del proceso del kindling (círculos negros). Las flechas representan cada uno de los estímulos aplicados durante el periodo de luz. La barra inferior indica los periodos de luz (barra blanca) y obscuridad (barra negra). n igual que en la fig. 7. Notese que en los diferentes días del kindling amigdalino hay un mayor número de puntos significativos que en el CD, al compararse con el grupo C. $+P<0.05$ $\blacktriangle P<0.005$, $\square P<0.01$, $\diamond P<0.001$, al compararse con el grupo C. No se encontraron diferencias significativas entre el CD y los días de estimulación

Análisis del sueño durante los periodos de luz y oscuridad.

Al analizar los valores obtenidos durante el periodo de luz y los obtenidos durante el periodo de oscuridad en las diferentes situaciones experimentales se encontraron los siguientes resultados :

En el tiempo total de sueño, se obtuvieron valores más altos durante el periodo de oscuridad tanto en el CD como durante los días del kindling, encontrándose diferencias significativas en todos estos excepto en el sexto día de estimulación. En cambio, en el grupo C se obtuvieron valores semejantes en ambos periodos.

Al comparar los valores del periodo de luz del CD con los valores obtenidos en los días de estimulación, no se encontraron diferencias significativas, asimismo, la comparación de los periodos de oscuridad no arrojó diferencias significativas.

Por otro lado, al comparar los valores del grupo C con los del CD y los diferentes días del kindling, se encontraron valores significativamente menores en el CD y en los cinco primeros días del kindling. En el periodo de oscuridad se encontró un incremento no significativo durante todas las situaciones con respecto al grupo C (Figura 14).

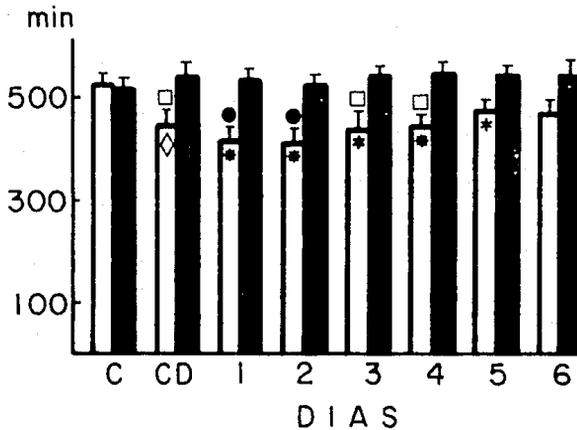


Figura 14. Valores promedio (\pm EE) del tiempo total de sueño durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras) en el grupo control(C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el proceso del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. \square $P < 0.01$, \bullet $P < 0.005$, significancias del periodo de luz del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. \diamond $P < 0.01$, * $P < 0.005$, * $P < 0.001$, comparación del periodo de luz con el de oscuridad. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD con los Días de estimulación.

En la fase de vigilia, al comparar el periodo de luz con el de oscuridad se encontraron diferencias significativas en el porcentaje y en el tiempo total, tanto en situaciones de CD como durante los cinco primeros días del kindling. Estas diferencias se debieron a que los valores de estas variables fueron más altos durante el periodo de luz, sobre todo en los primeros días del kindling. Contrariamente en el grupo C se obtuvieron valores muy similares durante el periodo de luz y de oscuridad. El número de fases de vigilia también fue mayor durante el periodo de luz en el CD y durante los días en que se llevó a cabo la estimulación, en cambio, en el grupo C, se obtuvo un mayor número durante la oscuridad, sin ser estas diferencias significativas. La duración media de esta fase, fue mayor durante el periodo de luz en todas las situaciones analizadas, encontrándose diferencias significativas en el CD y en los días 1,3 y 5 del kindling (Figura 15).

Al comparar los valores de la vigilia del CD con los valores de los diferentes días de estimulación, no se obtuvieron diferencias significativas en el periodo de luz ni en el de oscuridad en ninguna de las variables analizadas.

Por otro lado, la comparación del grupo C con el CD y con cada uno de los días del desarrollo del kindling mostró que el porcentaje, el número y el tiempo total, durante el periodo de luz fueron significativamente menores en el grupo C. En el periodo de oscuridad no se encontraron cambios significativos en ninguna de las variables analizadas (Figura 15).

El análisis estadístico de la fase de SOL-I no mostró diferencias significativas al comparar el periodo de luz con el de oscuridad en ninguna de las situaciones experimentales ni en ninguna de las variables analizadas.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los periodos de oscuridad o de luz del CD, con estos periodos a través del desarrollo del kindling.

Al comparar el grupo C con el CD y con cada día de estimulación, se encontraron valores significativamente más altos en el porcentaje y en el tiempo total en el día 1 durante el periodo de luz y valores significativamente menores en el CD y en el día 6, durante el periodo de oscuridad. Asimismo, se observó que durante el periodo de luz el número de fases fue significativamente menor en el CD y en el primer día de estimulación pero en los tres últimos días alcanzó los niveles del grupo C. Por otro lado, durante el periodo de oscuridad, el número de fases de SOL-I fue significativamente menor en el CD y en los primeros cuatro días del proceso del kindling. En la duración media se obtuvieron valores más altos en el CD y a través de todos los días de estimulación, tanto en el periodo de luz como en el de oscuridad, encontrándose diferencias significativas en el CD y en los cinco primeros días del kindling durante el periodo de luz y en el CD y en los días 1, 2 y 4 durante el periodo de oscuridad, regresando a valores semejantes a los del grupo C en el día 6 (Figura 16).

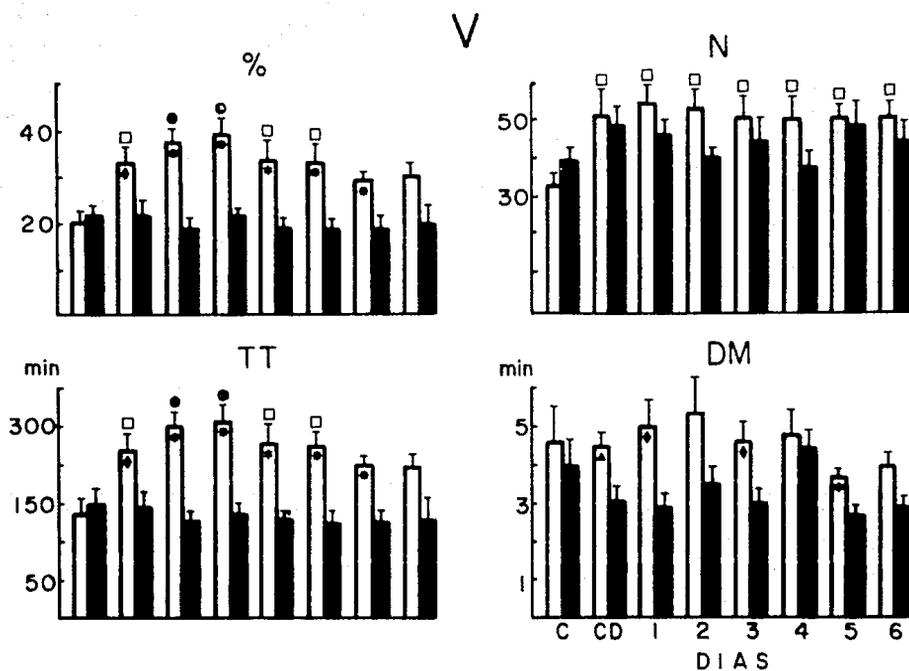


Figura 15. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase de vigilia, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. \square $P<0.01$, \bullet $P<0.005$, significancias del periodo de luz del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. \blacktriangle $P<0.05$, \blacklozenge $P<0.01$, $*$ $P<0.005$, $*$ $P<0.001$, comparación del periodo de luz con el de oscuridad. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD con los días de estimulación.

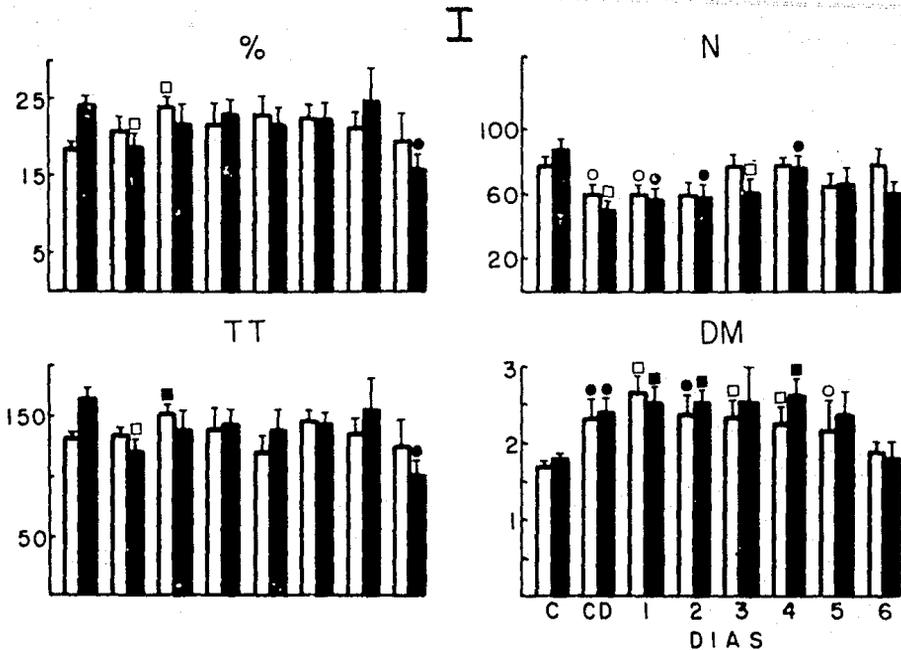


Figura 16. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase I del sueño de ondas lentas, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de obscuridad (barras negras), en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7.

○ $P < 0.05$, □ $P < 0.01$, ● $P < 0.005$, ■ $P < 0.001$, significancias del periodo de luz del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. □ $P < 0.01$ ● $P < 0.005$, ■ $P < 0.001$, significancias del periodo de obscuridad al compararse con el grupo C. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD con los días de estimulación.

En la fase de SOL-II, al comparar el periodo de luz con el de obscuridad, se obtuvieron valores más altos durante el periodo de obscuridad en el porcentaje, tiempo total y duración media, tanto en el CD como durante el desarrollo del kindling, encontrándose diferencias significativas en el porcentaje y en el tiempo total durante los tres primeros días de estimulación, debido a una dis-

minución en los valores de estas variables durante el periodo de luz. Contrariamente en el grupo C se obtuvieron valores más altos durante el periodo de luz, en las tres variables mencionadas, sin ser significativas estas diferencias. En el número y en la duración media no se encontraron diferencias significativas al comparar el periodo de luz con el de obscuridad.

Al comparar los valores del CD con los valores de los días del kindling, obtenidos durante el periodo de luz y durante el periodo de obscuridad, no se encontraron diferencias significativas.

Por otro lado, al comparar el grupo C con el CD y con cada uno de los días de estimulación se encontraron valores significativamente menores en el porcentaje y tiempo total tanto en el CD y los primeros cuatro días del proceso del kindling solamente durante el periodo de luz. El número de fases fue menor en el CD y durante todo el proceso del kindling, tanto en el periodo de luz como de obscuridad, encontrándose diferencias significativas en los tres primeros días de estimulación durante el periodo de luz y en el CD y los cinco primeros días del kindling durante el periodo de obscuridad. En cambio, la duración media fue significativamente mayor en el periodo de obscuridad del CD y de todos los días de estimulación, durante el periodo de luz, también se obtuvieron valores más altos, pero estas diferencias no fueron significativas (Figura 17).

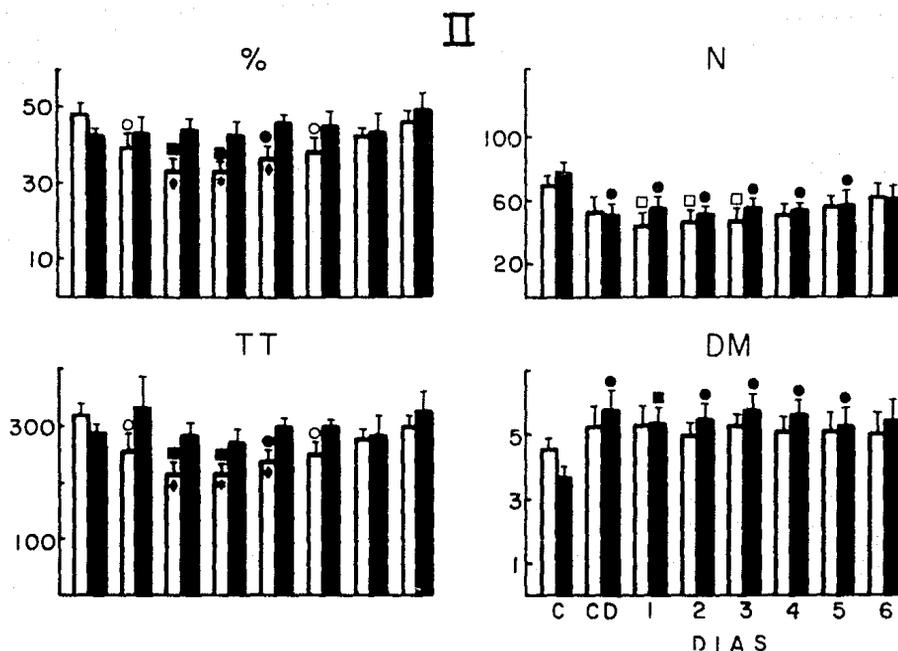


Figura 17. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase II del sueño de ondas lentas, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. \circ $P < 0.05$, \square $P < 0.01$, \bullet $P < 0.005$, \blacksquare $P < 0.001$, significancias del periodo de luz del CD y los días de kindling al compararse con el grupo C. \bullet $P < 0.005$, significancias del periodo de oscuridad del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD con los días de estimulación.

Al comparar el periodo de luz con el de oscuridad, en la fase de SP, se obtuvieron valores significativamente más altos en el periodo de oscuridad durante el CD y todos los días del desarrollo del kindling, tanto en el porcentaje como en el tiempo total. En cambio, en el grupo C se obtuvieron valores muy semejantes en ambos periodos. También se encontró un número significativa-

mente mayor de episodios durante el período de obscuridad tanto en el CD como durante los días del desarrollo del kindling. La duración media fue mayor durante el período de obscuridad en el CD y durante todos los días de estimulación, encontrándose diferencias significativas en el cuarto y sexto días de estimulación, debido a que ésta disminuyó durante el período de luz cuando se estimulaba a los animales (figura 18).

En la figura 19 se muestra la distribución diaria de las fases del SP en el CD y durante el proceso de kindling. Se puede observar que en estas condiciones los episodios de SP se presentan predominantemente durante el período de obscuridad.

En esta fase tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar los valores obtenidos en el CD durante el período de luz con los valores obtenidos en los días de estimulación, asimismo la comparación de los períodos de obscuridad no mostró diferencias significativas (Figura 18).

Al comparar el grupo C con el CD y con los diferentes días del kindling, en el período de luz se encontraron valores significativamente más bajos en el CD y en todos los días de estimulación, tanto en el porcentaje como en el tiempo total, en cambio en el período de obscuridad los valores de estas dos variables fueron más altos, siendo estas diferencias significativas en el CD y en los días 1 y 6. El número de fases fue menor en el CD y durante el kindling en el período de luz, encontrándose diferencias significativas en el día 6. Por el contrario, en el período de obscuridad, el número de episodios fue mayor, sobre todo en el primer día de estimulación, sin ser estas diferencias significativas. La duración media, en el período de obscuridad fue mayor en el CD y en todos los días de estimulación amigdalina, encontrándose diferencias significativas en los dos últimos días del proceso del kindling (Figura 18).

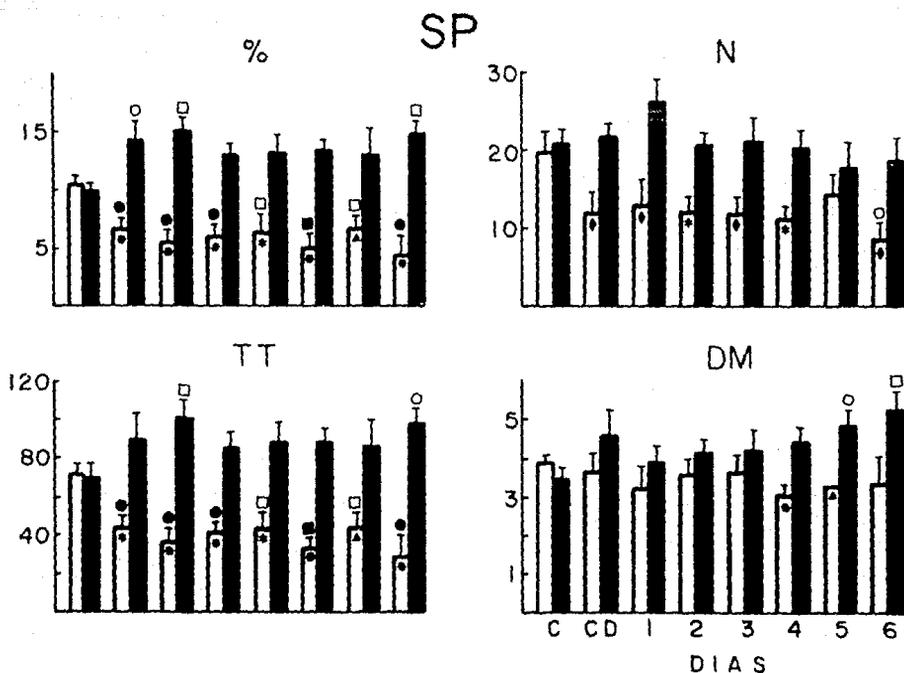


Figura 18. Valores promedio (\pm EE) del porcentaje, número (N), tiempo total (TT) y duración media (DM) de la fase de sueño paradójico, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de obscuridad (barras negras), en el grupo control, en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). La n es igual que en la figura 7. $P < 0.05$, $\square P < 0.01$, $\bullet P < 0.005$, $\blacksquare P < 0.001$, significancias del periodo de luz del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. $\circ P < 0.05$, $\square P < 0.01$, significancias del periodo de obscuridad del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacklozenge P < 0.01$, $* P < 0.005$, $\star P < 0.001$, comparación del periodo de luz con el periodo de obscuridad. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD y los días de estimulación.

El intervalo promedio de la fase de SP fue mayor durante el periodo de luz en todas las situaciones analizadas, encontrándose diferencias significativas en el CD y en los primeros días del kindling.

Por otro lado, al comparar el CD con los días de estimulación en el periodo de luz y en el periodo de obscuridad, no se encontraron diferencias significativas.

Por último al comparar el grupo C con el CD y los días del desarrollo kindling se encontró que el intervalo fue significativamente mayor en los días 4 y 6 durante el periodo de luz. En el periodo de obscuridad no se encontraron diferencias significativas (Figura 20).

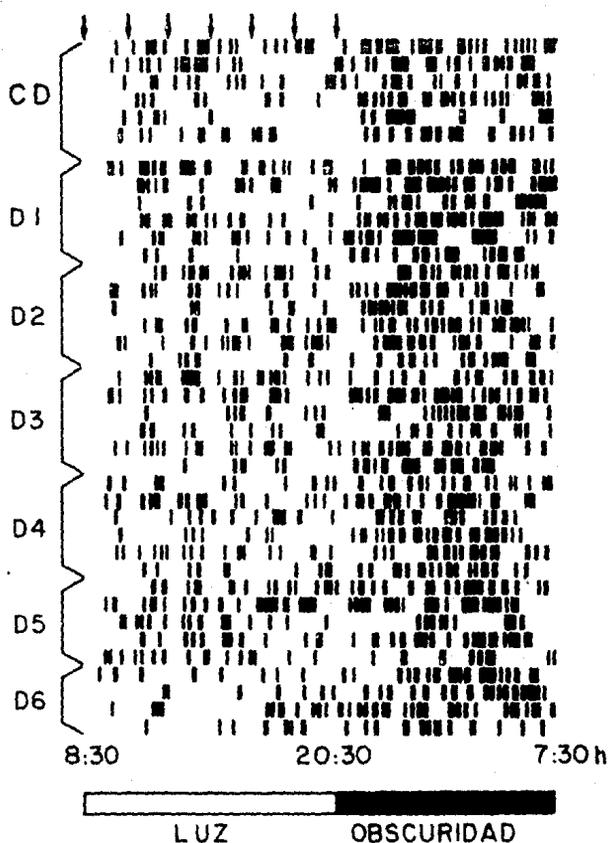


Figura 19. Distribución diaria de los episodios de SP en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (D1,D2,D3,D4,D5,D6). Las barras negras representan cada uno de los episodios de SP registrados en las 23 horas. Las flechas representan los estímulos aplicados durante el periodo de luz. La barra inferior indica los periodos de luz (barra blanca) y oscuridad (barra negra). Notese como los episodios de SP se presentan predominantemente durante el periodo de oscuridad CD,n=6; D1,n=6; D2,n=6; D3,n=6; D4,n=6; D5,n=5; D6,n=4.

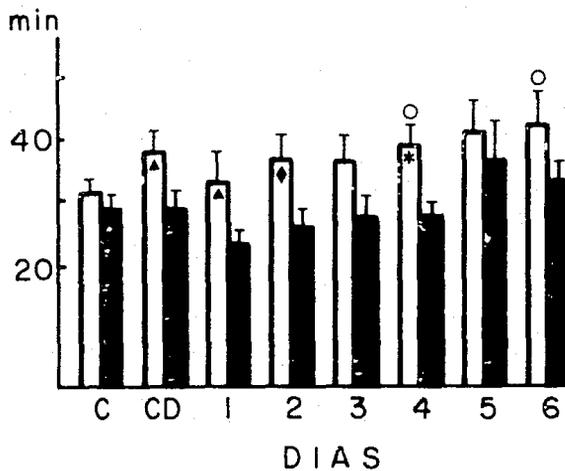


Figura 20. Valores promedio (\pm EE) del intervalo promedio de SP durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras) en el grupo control (C), en situaciones de control con despertares (CD) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1,2,3,4,5,6). ○ $P < 0.05$, significancias del periodo de luz del CD y los días del kindling al compararse con el grupo C. ▲ $P < 0.05$, ◆ $P < 0.01$, * $P < 0.005$, comparación del periodo de luz con el de oscuridad. No se encontraron diferencias significativas al comparar el CD con los días de estimulación.

DISCUSION

Kindling amigdalino.

Los resultados obtenidos en la presente tesis mostraron que es posible desarrollar el kindling con los parámetros de estimulación utilizados y que este proceso evolucionó de manera semejante a la que han descrito otros autores, utilizando un intervalo de estimulación de 24 horas (Tanaka y Naquet, 1975; Shouse y Serman, 1981; Shouse, 1986; Palacios-Salas, 1981).

Una variable importante para desarrollar el kindling, es el intervalo interestímulo. En la rata, se ha encontrado que cuando se utilizan intervalos largos (24 horas a 7 días) se requiere un menor número de estimulaciones para producir crisis convulsivas generalizadas, que cuando se utilizan intervalos cortos (Goddard y col., 1969; Racine y col., 1973). En gatos en preparación crónica el intervalo que se ha utilizado es el de 24 horas. Con este intervalo, el número promedio de estímulos para provocar crisis convulsivas generalizadas es de 18 (Tanaka y Naquet, 1975), 21 (Shouse y Serman, 1981; Palacios Salas, 1988) y 25 (Wada y Sato, 1974). En gatos en preparación aguda "encefale isolé" se ha encontrado que se requiere un mayor número de estimulaciones para alcanzar la generalización de las crisis electrográficas tónico clónicas al utilizar intervalos de 15 min (Fernández Guardiola et al., 1986, 1989).

En este trabajo se utilizó un intervalo de 2 horas entre cada estímulo y el número promedio de estimulaciones para provocar crisis convulsivas generalizadas fue mayor (33.6) que cuando se utiliza un intervalo de 24 horas. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en la rata (Goddard y col., 1969; Racine y col., 1973) y con los resultados descritos en el gato por Fernández Guardiola (1986, 1989). Si bien se requirió un mayor número de estimulaciones para consolidar el kindling, fue posible desarrollar este proceso en un menor tiempo (5 a 6 días), haciendo más accesible el estudio longitudinal del sueño con registros diarios de 23 horas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Organización del sueño.

Los resultados mostraron que no existe un deterioro de las diferentes fases del sueño y la vigilia durante el desarrollo y establecimiento del kindling amigdalino, sino que tanto el despertar a los animales como el proceso del kindling provocaron un cambio en la distribución de las diferentes fases del sueño y la vigilia.

En el análisis de las 23 horas de registro poligráfico no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje ni en el tiempo total de ninguna de las fases del sueño, al comparar los diferentes días de estimulación con ambos controles (grupo C y CD).

En los primeros dos días de estimulación disminuyó el tiempo total de sueño y se incrementaron el porcentaje y tiempo total de la fase de vigilia con relación a ambos controles, pero conforme evolucionó el proceso del kindling los valores regresaron hacia los niveles del control, es decir que estos cambios fueron transitorios.

Al comparar la organización del sueño de los gatos sometidos al kindling con sus propios controles (CD), en donde se despertó a los animales cada 2 horas, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Por otro lado, al comparar el sueño de los gatos control, que no fueron despertados (grupo C), con el sueño tanto en situaciones de control (CD), como durante el proceso del kindling, se encontraron las siguientes diferencias.

En la fase de vigilia, se observó en el CD y durante los días del kindling un mayor número de episodios que en el grupo C, pero estos fueron de menor duración, contrariamente, en las fases de SOL I y II, se presentó un menor número de episodios pero de mayor duración. Estos cambios provocaron que los valores se compensaran y no se afectara el tiempo total ni el porcentaje de ninguna de las fases del sueño. La fase de SP, fue la que menores cambios presentó en el porcentaje y en el tiempo total al analizar las 23 horas de registro durante el proceso del kindling, solamente se observó un aumento en el intervalo promedio de ocurrencia y por lo tanto una disminu-

ción en el número de episodios de esta fase en los últimos días de estimulación, sin embargo, estos cambios no afectaron el porcentaje ni el tiempo total debido a que la duración media se incrementó con relación al control (C).

Estos resultados concuerdan con trabajos anteriores realizados en nuestro laboratorio, en los que se describe que el desarrollo del kindling amigdalino durante la vigilia y durante la fase de SP, no provoca cambios significativos en el porcentaje ni en el tiempo total del sueño, en registros poligráficos diarios de 8 horas, en el gato, realizados antes y después de la aplicación del estímulo (Calvo y col., 1982; Morales-Ramirez, 1986). También coinciden con los estudios de Stone y Gold (1988), quienes no observaron alteraciones significativas del sueño de la rata, durante el desarrollo del kindling amigdalino, al llevar a cabo registros esporádicos de 3 horas antes de la aplicación del estímulo.

Por el contrario, en la literatura existen varios trabajos que muestran que el kindling provoca un efecto reletéreo sobre las fases del sueño del gato. Tanaka y Naquet (1975), encontraron en registros diarios de 5 horas un incremento significativo de la vigilia y un decremento también significativo del SP durante el desarrollo y establecimiento del kindling y una vez consolidado este proceso, la vigilia se incrementa aun más y el SP disminuye en una mayor proporción.

Asimismo, Shouse y Sterman (1981) y Sterman y Shouse (1981) y Shouse (1986) encontraron que existe un incremento progresivo y significativo de la vigilia y un decremento también progresivo y significativo del SOL y del SP, al llevar a cabo registros poligráficos de 12 horas, realizados esporádicamente, al inicio, en un estadio intermedio y una vez consolidado el proceso del kindling.

Rondouin y col. (1930), llevaron a cabo registros poligráficos esporádicos de 24 horas durante la evolución del kindling hipocámpico y observaron un decremento progresivo y significativo del SP, debido a una reducción en la duración media de los episodios. Este decremento persistió aun si la estimulación era suspendida. Sin embargo, no encontraron cambios significativos en la vi-

gilia ni en el SOL, durante el proceso y establecimiento del kindling, esto último concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo.

A partir de estos datos se ha propuesto que el kindling provoca un efecto deletéreo permanente sobre el SP y que existe una asociación progresiva entre los disturbios del sueño y la epileptogénesis (Shouse, 1986).

En 1987 Shouse analizó el efecto de las crisis generalizadas (estadio VI) del kindling sobre el sueño, al ser inducidas durante la vigilia, el SOL, el SP y los periodos de transición del SOL al SP. Encontró que las crisis inducidas durante la vigilia o durante el SP provocan una disminución significativa del SP, sin modificar significativamente la vigilia ni el SOL. Esto último no concuerda con lo encontrado en sus artículos anteriores. Además, en este mismo trabajo observó que las crisis provocadas durante el SOL aumentan significativamente esta fase del sueño y que las crisis provocadas durante los periodos de transición del SOL al SP, también aumentan de manera significativa el SOL y tienden a incrementar el SP, sin embargo, al realizar otro registro poligráfico después de 24 horas de provocar las crisis, encontró que el SOL y el SP disminuyen significativamente y la vigilia se incrementa también de manera significativa, independientemente de la fase en que se provoquen las crisis. Los resultados de la presente tesis no concuerdan con ninguno de estos resultados.

Recientemente, Hiyoshi y col. (1989), encontraron en el gato que el kindling amigdalino provoca una disminución significativa de la vigilia y del SP y un incremento significativo del SOL, al llevar a cabo registros poligráficos de 6 horas durante las crisis generalizadas establecidas por el kindling. Estos resultados difieren con los encontrados por Tanaka (1975), Shouse y Sterman (1981) y Shouse (1986) en lo que se refiere a la vigilia y al SOL. Además estos autores encontraron que los cambios son transitorios, ya que los valores regresan hacia los niveles del control después de 3 o 4 semanas sin estimular a los animales. Estos resultados difieren de los encontrados

en este trabajo en el sentido de que el kindling amigdalino provoca una disminución significativa de la vigilia y del SP.

Las discrepancias entre los resultados de estos estudios y los resultados encontrados en este trabajo, podrían deberse a cuestiones metodológicas. Ninguno de estos autores llevó a cabo registros poligráficos diarios de 23 horas durante la evolución del kindling, lo cual puede señalar que la recuperación del SP hacia las últimas horas de registro, observada en el presente trabajo, no haya sido detectada por los autores mencionados.

Tanaka y Naquet (1975), iniciaban los registros poligráficos a las 10:30 horas y los terminaban a las 16:00 horas, cuantificando el sueño y la vigilia a partir de las 11:00 horas (30 minutos después de iniciado el sueño). A los animales que fueron sometidos al proceso del kindling, se les despertaba a las 11:00 AM para aplicarles el estímulo, mientras que a los animales del grupo control, no se les despertaba. Esto puede explicar que la menor cantidad de la fase de vigilia y por lo tanto, que la mayor cantidad de las fases del sueño de sus animales control, arrojarán diferencias significativas al compararse con los animales estimulados.

Por otro lado, los demás autores (Shouse y Sterman, 1981; Sterman y Shouse, 1981; Rondouin y col. 1980; Shouse 1986, 1987; Hiyoshi y col., 1989) han obtenido sus datos a partir de registros esporádicos. Este es un aspecto importante que pudiera explicar las diferencias con los resultados del presente trabajo, pues las condiciones de habituación de los animales a las condiciones experimentales son diferentes. En el presente trabajo, los animales fueron colocados en las cámaras de registro inmediatamente después de ser intervenidos quirúrgicamente, a partir de ese momento, los animales permanecieron en la cámara de día y de noche a través del periodo de recuperación y durante todo el proceso del kindling. El hecho de llevar a cabo registros esporádicos sugiere que los animales eran retirados de la cámara de registro, propiciándose la deshabitación de éstos. Desafortunadamente, la mayoría de los autores no describen con exactitud las condiciones de habituación de sus animales, principalmente durante el proceso del kindling. Es bien sabido

que la falta de habituación, provoca un incremento en la fase de vigilia y por lo tanto una disminución en las fases del sueño tanto en humanos como en animales.

Como se describió anteriormente, existen trabajos en los que se llevaron a cabo registros poligráficos de menor duración (8 horas, Calvo y col., 1982; 3 horas, Stone y Gold, 1988) y no se encontraron diferencias significativas de las diferentes fases del sueño al llevar a cabo el proceso del kindling. Es importante aclarar que en estos trabajos, los registros se realizaron antes y después de la aplicación del estímulo (Calvo y col., 1982) o antes de la aplicación del estímulo, que coincidiría con el periodo en que mayor acumulación de SP se observó en el presente trabajo.

La segunda hipótesis planteada en el presente trabajo, fue que el kindling amigdalino provoca un desfase circádico del SP, en lugar de un efecto deletéreo sobre esta fase del sueño. Para corroborar esto se analizó el sueño, según los periodos de luz (en el cual se estimulaba los animales) y de oscuridad (en el cual se suspendía la estimulación).

A partir de este análisis, se encontró que la fase de SP disminuyó significativamente en el periodo de luz pero se incrementó durante el periodo de oscuridad tanto en el CD como en los días de estimulación, al compararse con el grupo C, sin afectarse el porcentaje total de las 23 horas de registro. Un cambio semejante también se observó en el SOL II. Contrariamente, en la fase de vigilia se encontró un porcentaje significativamente más alto durante el periodo de luz, tanto en el CD como durante el proceso del kindling. La disminución del porcentaje de la fase de SP durante el periodo de luz, podría explicar porqué otros autores al llevar a cabo registros poligráficos de menor duración encuentran un decremento significativo de esta fase.

Como puede observarse, existe un desfase circádico de la fase de SP hacia el periodo de oscuridad, tanto en el CD (cuando se despertó a los animales durante el periodo de luz), como durante el kindling, pero dicho desfase fue más marcado en los días de estimulación, como lo muestra el análisis de acumulación de esta fase del sueño (ver figura 13). Durante las estimulaciones se obtuvo un tiempo menor de acumulación, pero este tiempo se recuperó du-

durante las últimas horas del periodo de oscuridad, donde se encontraron valores semejantes a los del grupo C.

Este desfase circádico podría deberse a que el SP es una función sujeta a mecanismos regulatorios a largo plazo, ya que cuando es suprimido por métodos instrumentales se observa una recuperación o "rebote" de esta fase durante los días siguientes a la privación. En este trabajo no se llevó a cabo una privación del SP, pero tanto los despertares como los estímulos amigdalinos que se aplicaron durante el periodo de luz, provocaron una disminución de esta fase que se recuperó durante el periodo de oscuridad, alcanzando los niveles normales en el porcentaje y en el tiempo total. Entonces, podría decirse que el SP se acumuló de manera diferente pero no sufrió un deterioro. Probablemente, las interrupciones del ciclo normal de sueño por los despertares o por los estímulos amigdalinos que disminuyeron el tiempo total de SP en el periodo de luz, provocaron que los factores proteínicos del SP no fueran utilizados en su totalidad durante este periodo, pero cuando los despertares o los estímulos fueron interrumpidos durante el periodo de oscuridad, los factores proteínicos acumulados fueron utilizados, permitiendo la recuperación de esta fase.

El hecho de que el kindling amigdalino no provoque la disminución de las fases del sueño ni el aumento del estado de vigilia, como ha sido descrito en repetidas ocasiones por varios autores, pudiera explicarse por lo siguiente.

Es bien conocido que el sueño es un estado fisiológico regulado a largo plazo (Jouvet, 1984; Jouvet et al., 1988), en cambio, las crisis epilépticas son fenómenos electrofisiológicos transitorios completamente reversibles (Ajmone-Marsan y Gumnit, 1974).

Desafortunadamente, en la actualidad faltan estudios que puedan dar una explicación neuroquímica precisa de los efectos del kindling sobre el sueño.

Se ha destacado la participación de la serotonina en los mecanismos de instalación del sueño, ya que se ha demostrado que sustancias que inhiben este neurotransmisor provocan insomnio (Delorme et al., 1966; Mouret et al., 1968; Koella, 1968). Por otra parte, se ha encontrado que el kindling provoca la disminución de los niveles de serotonina en la amígdala, hipotálamo e hipocampo. Esta disminución es de un 9 hasta un 30% según determinaciones hechas después de 2 o 4 semanas de la última crisis convulsiva generalizada (Lewis et al., 1987). Sin embargo, se ha demostrado que para que se presente el insomnio, los niveles de serotonina deben disminuir alrededor del 70% (ver Jouvét, 1972).

Por otro lado, existen datos que apoyan la participación de mecanismos catecolaminérgicos en la instalación del SP (Jouvét, 1972; Matsumoto y Jouvét, 1964). La administración intraperitoneal de propranolol (bloqueador de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos), en la rata, reduce el porcentaje de SP (Mendelson y col., 1980; Lanfumey y col., 1985) y este efecto puede ser revertido por la administración de isoproterenol (agonista de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos) (Lanfumey y col., 1985). Sin embargo, Sakai (1985) demostró en gatos que las células catecolaminérgicas de las regiones pontinas involucradas en los mecanismos del SP, detienen su actividad durante esta fase del sueño lo cual concuerda con los resultados de Delinger y col. (1988), quienes encontraron en el gato que la administración tópica de propranolol en el campo tegmental gigante celular, induce la instalación de signos característicos del SP. Por lo tanto en el gato, parece haber quedado bien asentado que las redes neuronales noradrenérgicas pontinas cesan su actividad para que se instale el SP.

Con relación a los efectos del kindling sobre los niveles cerebrales de noradrenalina, se ha encontrado una disminución significativa de este neurotransmisor, una semana después de la última crisis del kindling hipocámpico en el gato (Sato y Nakashima, 1975). Asimismo se ha encontrado que los niveles de noradrenalina disminuyen significativamente en la corteza frontal, dos semanas después del establecimiento del kindling y en la amígdala y el hipotálamo, cuatro semanas después (Lewis et al., 1987). Por otro lado, Engel y Sharples (1977) no encontraron cambios signi-

ficativos de los niveles de noradrenalina en la amígdala y el hipocampo un mes después del establecimiento del kindling amigdalino, sin embargo aún no se han hecho estudios donde se analicen los niveles de noradrenalina durante el desarrollo del kindling. De acuerdo al conocimiento actual sobre el papel inhibitorio de la noradrenalina sobre los mecanismos de instalación del SP, el hecho de que el kindling disminuya los niveles de este neurotransmisor, no tendría porque impedir la instalación de esta fase del sueño.

Con relación a la acetilcolina, se ha encontrado que participa importantemente en los mecanismos de instalación y mantenimiento de la fase de SP. La administración de esta sustancia en varias regiones del cerebro anterior y del cerebro medio, provoca la aparición de signos conductuales y electrofisiológicos del SP (Hernández Peon et al., 1973). La administración de antagonistas colinérgicos, suprimen selectivamente el SP, mientras que la aplicación de un agonista colinérgico como la eserina o carbacol en la formación reticular y más específicamente en el campo tegmental giganteocelular induce la aparición de SP (George y col., 1964; Quattrochi y col., 1989) o el aumento de esta fase (Baghdoyan y col., 1984).

Por otro lado, se ha encontrado que el kindling no modifica los niveles de acetilcolina. La actividad de la colina acetiltransferasa (enzima responsable de la síntesis de acetilcolina) y de la acetilcolinesterasa (enzima degradativa) no se afecta por el kindling amigdalino (McNamara, 1980).

Por otra parte, existen investigaciones que estudian los niveles de encefalinas durante el desarrollo y establecimiento del kindling. Vindrola y col. (1981,b), encontraron en la rata, que el contenido cerebral de leu-encefalinas se incrementa progresivamente durante el desarrollo del kindling, mientras que los niveles de met-encefalinas se incrementan después de que los animales presentan 5 o más crisis convulsivas generalizadas. Más tarde, Talavera y col. (1989), encontraron también en la rata, un incremento progresivo y significativo de los niveles de leu-encefalinas en la amígdala y el hipocampo a través del proceso del kindling, pero también encontraron incrementos y decrementos de estos péptidos en diferentes regiones cerebrales, como por ejemplo en

el bulbo donde observaron un decremento de leu-encefalinas durante el desarrollo y establecimiento del kindling.

Por desgracia, en la actualidad existen muy pocos trabajos donde se estudie la relación entre las encefalinas y el sueño. Solamente en el ser humano se ha encontrado que la administración intravenosa de naloxona (antagonista de encefalinas), durante el sueño delta, provoca un incremento en la latencia al primer episodio de SP. (Netz y col., 1986). Con estos datos pudiera pensarse que la elevación de las encefalinas provocada por el kindling, más bien favorecería al sueño en vez de disminuirlo.

Sería interesante para trabajos posteriores, provocar cinco o más crisis convulsivas generalizadas, ya que según lo que se ha descrito por otros autores (Tanaka y Naquet, 1975; Shouse y Serman, 1981; Shouse, 1986; Rondouin, 1980), en esta etapa del kindling, es cuando se observa un mayor deterioro del SP. Por otra parte, también se podrían realizar registros poligráficos de 23 horas después de establecer el kindling para poder observar si la distribución de las fases del sueño regresa a las condiciones normales una vez que se suspende la estimulación.

REFERENCIAS

- Ajmone-Marsan, C. and Gumnit, R.J., Neurophysiological aspects of epilepsy. In P.J. Vinken and G.W. Bruyn (eds.), *Handbook of clinical neurology. The epilepsies*, American Elsevier, New York, 1974, pp. 30-59.
- Albertson, T.E., Joy, R.M. and Stark, L.G., Modification of kindling amigdala amygdaloid seizures by opiate agonists and antagonists, *Pharmacol. Exp. Ther.* 228 (1984) pp. 620-627.
- Anlezark, G.M., Walter, D.S., Arbuthnot, 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) pp. 677-681.
- Arnold, P.S., Racine, R.J. and Wise, R.A., Effects of atropine, reserpine, 6-hydroxydopamine and handling on seizure developments in the rat, *Exp. Neurol.*, 40 (1973) pp. 457-470.
- Aserinsky, E. and Kleitman, N., Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep, *Science*, 118 (1953) pp. 273-274.
- 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) pp. 173-180.
- 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) pp. 39-52.
- Baldy-Moulinier, M., Temporal lobe epilepsy and sleep organization. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 347-359.
- Baldy-Moulinier, M., Touchon, J., Besset, A., Billiard, M., Cadilhac, J. and Passouant, P., Sleep architecture and epileptic seizures. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 109-118.
- Babington, R.G. and Wedeking, P.W., The pharmacology of seizures induced by sensitization with low intensity brain stimulation, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1 (1973) 461-467.
- Benedek, G., Synchronizing mechanisms in the basal forebrain area: distribution and characteristics, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) p. 436.
- Berger, H., Über das Elektroencephalogramm des Menschen, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 87 (1929) pp. 527-570.
- Bergonzi, P., Chiurolla, 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) pp. 49-59.
- 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) pp. 313-318.
- Besset, A., Influence of generalized seizures on sleep organization. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 339-346.

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) pp. 66-69.

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) pp. 357-373.

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) pp. 331-356.

Bobillier, P., Sakai, F., Seguin, S. and Jouvet, M., The effect of sleep deprivation upon in vivo and in vitro incorporation of tritiated amino acids into brain proteins in the rat at three different age levels, *J. Neurochem.*, 22 (1974) pp. 23-31.

Bremer, F., Cerveau "isole" et physiologie du sommeil, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 118 (1935) pp. 1235-1241.

Burnham, W.M., Primary and "transfer" seizure development in the kindled rat, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) pp. 417-428.

Cadilhac, J., Complex partial seizures and REM sleep. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. pages 315-324.

Cadilhac, J. and Passouant, P., Influence of various phases of night sleep in the epileptic discharges in man, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 17 (1964) pp. 441-442.

Cadilhac, J., Vlahovitch, B. and Delange-Walter, M., Considerations sur les modifications des charges epileptiques au cours. In H. Fischgold (ed.), Masson, Paris, 1965, pp. 275-282.

Calvo, J.M., Alvarado, R., Briones, R., Paz, C. and Fernandez-Guardiola, A., Amygdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats, *Neurosci. Lett.*, 29 (1982) pp. 255-259.

Calvo, J.M. and Fernandez-Guardiola, A., Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat., *Sleep*, 7 (1984) pp. 202-210.

Carli, G. and Zanchetti, A., A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat, *Arch. Ital. Biol.*, 103 (1965) pp. 751-789.

Cespuglio, R., Chastrette, N. and Faradji, H., ACTH components: Differential sleep-waking regulation, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) p. 756.

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) pp. 133-138.

Cespuglio, R., Faradji, H. and Jouvet, M., Detection voltametrique des composés 5-hydroxyindols extracellulaires au niveau des corps cellulaires et des terminaisons du système du raphe: variations pendant le cycle veille-sommeil chez le rat en experimentation chronique, *C. R. Acad. Sc. Paris.*, 296 (1983) pp. 611-616.

Cespuglio, R., Laurent, J.P. and Calvo, J.M., Organisation anatomique des activités phasiques provoquées par la reserpine au niveau du système oculomoteur, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 40 (1976) pp. 12-24.

- 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.*, 33 (1975) pp. 319-335.
- Cohen, H. and Dement, W.C., Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock, *Science*, 154 (1966) pp. 396-398.
- Cohen, H., Thomas, J. and Dement, W.C., Sleep stages, REM deprivation and electroconvulsive threshold in the cat, *Brain Res.*, 19 (1970) pp. 317-321.
- Cohen, H.B. and Dement, W.C., Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase, *Science*, 150 (1965) pp. 1318-1319.
- Corcoran, M.E., Catecholamines and kindling. In W.a.J.a. J.A (ed.), *Kindling Two*, Raven Press, New York, 1981, pp. 87-104.
- 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) pp. 118-133.
- Corcoran, M.E. and Mason, S.T., Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling, *Brain Res.*, 100 (1980) pp. 473-484.
- Corcoran, M.E. and Wada, J.A., Naloxone and the kindling of seizures, *Life Sci.*, 24 (1979) pp. 791-795.
- Corcoran, M.E., Wada, J.A., Wake, A. and Urstad, H., Failure of atropine to retard amygdaloid kindling, *Exp. Neurol.*, 51 (1976) pp. 271-275.
- Costin, A. and Hafemann, D.F., Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves, *Experientia (Basel)*, 26 (1970) pp. 972-973.
- Delgado, J.M.R. and Sevillano, M., Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 13 (1961) pp. 722-733.
- DeJorme, F., Froment, J.L. and Jouvet, M., Suppression du sommeil par la pchlorométhamphétamine et p-chloro-phenylalanine, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 160 (1966) pp. 2347-2351.
- DeJorme, F., Jeannerod, M. and Jouvet, M., Effets remarquables de la reserpine sur l'activité EEG phasique ponto-geniculo-occipitale, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 159 (1965) pp. 900-903.
- Dement, W., The occurrence of low voltage, fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10 (1958) pp. 291-296.
- Dement, W. and Kleitman, N., Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 9 (1957) pp. 673-690.
- Denlinger, S.L., Patarca, R. and Hobson, J.A., Differential enhancement of rapid eye movement sleep signs in the cat: a comparison of microinjection of the cholinergic agonist carbachol and the B-adrenergic antagonist propranolol on pontogeniculo-occipital wave clusters, *Brain Res.*, 473 (1988) pp. 116-126.
- 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) pp. 205-215.

Drucker-Colin, R., Crossed perfusion of sleep inducing brain tissue substance in conscious cats, *Brain Res.*, 56 (1973) pp. 123-134.

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.

Drucker-Colin, R. and Spanis, C.W., Neurohumoral correlates of sleep: Increase of proteins during rapid eye movement sleep., *Experientia*, 31 (1975) pp. 551-552.

Drucker-Colin, R.R., Rojas-Ramirez, J.A., Vera-Trueba, J., Monroy-Ayala, G. and Hernandez-Peon, R., Effect of crossed-perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep, *Brain Res.*, 23 (1970) pp. 269-273.

Dusan-Peyrethon, D., Peyrethon, J. and Jouvet, M., Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par alpha methyl-dopa, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162 (1968) pp. 116-118.

Economo, C. von, Die Pathology des Schlafes. In A. von Bethe, G. v Bergmann G. Embden and A. Ellinger (Eds.) *Handbuch des Normalen und Pathologischen Physiologie*, Vol 17, Springer, Berlin, 1926 pp.591-610.

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) pp. 274-278.

Engel, J. and Sharpless, M., Long lasting depletion of catecholamines in the rat amygdala induced by kindling stimulation, *Brain Res.*, 136 (1977) pp. 381-386.

Fere, L., *Les epilepsies et les epileptiques* Alcan, Paris, 1890.

Fernandez 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.

Fernandez-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.

Fernandez-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.

Fernandez Guardiola, A., Rocha, L., Pellicer, F., Gutierrez, R. and Calvo, J.M., Massed amygdaloid kindling in oencephale isole cats: its facilitation by naloxone, *Epilepsy Res.*, 1989.

Frenk, H., Orea, G. and Liebeskind, J.C., Epileptic properties of leucine- and methionine-enkephalin: comparison with morphine and reversibility by naloxone, *Brain Res.*, 147 (1978) pp. 327-337.

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.

George, R., Haslett, L.W. and Jeden, J.O., A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: induction of paradoxical sleep, *Int. J. Neuropharmacol.*, 3 (1964) pp. 541-552.

- Gibbs, E.L. and Gibbs, F.A., Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep, *Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis.*, 26 (1947) pp. 366-376.
- Gnadt, J.W. and Pegram, V., Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat, *Brain Res.*, 384 (1986) pp. 29-41.
- 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) pp. 295-330.
- Goddard, G.V. and Douglas, R.M., "Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory?", *Sci. Neurol.* (1975) 385-394.
- Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive diseases. Their causes, symptoms and treatment.* Churchill, London, 1901.
- Hardy, C., Panksepp, J., Rossi, J. and Zolovick, J., Naloxone facilitates amygdaloid kindling in rats, *Brain Res.*, 194 (1980) pp. 293-297.
- Hartmann, E., The sleep-dream cycle and brain serotonin, *Psychon. Sci.*, 8 (1967) pp. 295-296.
- Hassenberg, L., *Ruhe und schlaf bei saugtieren* A Ziemsen, Wittenberg, 1965.
- Hazra, J., Effect of hemicholinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat, *Europ. J. Pharmacol.*, 11 (1970) pp. 395-397.
- Henley, K. and Morrison, A.R., A reevaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in cat, *Acta Neurobiol. Exp (Warsz)*, 34 (1974) pp. 215-232.
- Hernandez-Peon, R., Chavez-Ibarra, G., Morgane, P.J. and Timo-Iaria, C., Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior, *Exp. Neurol.*, 8 (1963) pp. 93-111.
- Hess, W.R., Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 2 (1944) pp. 305-344.
- Hiyoshi, T., Mori, N. and Wada, J.A., Feline amygdaloid kindling and sleep, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 73 (1989) pp. 254-259.
- Hobson, J.A., L'activite électrique phasique du cortex et du thalamus au rs du sommeil desynchrone chez le chat, *Soc. Biol., Lyon* 1964 pp.2131-2135.
- Jacobs, B.L., Asher, R. and Dement, W.C., Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats, , 11 (1973) pp. 489-495.
- Janz, D., The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle, *Epilepsia*, 3 (1962) pp. 69-109.
- Jeannerod, M., *Organization de l'activite électrique phasique de sommeil paradoxal* Lyon, France, 1965.
- Sheng Lin, J., Sakai, K., Vanni-Mercier, G. and Jouvet, M., A critical role of the posterior hypothalamus in the machanisms of wakefulness determined by microinyecton of muscimol in freely moving cats, *Brain Res.*, 479 (1989) pp. 225-240.

Jouvet, M., Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique, *Arch. Ital. Biol.*, 100 (1962) pp. 125-206.

Jouvet, M., Neurophysiology of the states of sleep, *Physiol. Rev.*, 47 (1967) pp. 117-177.

Jouvet, M., The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. In M. Jouvet and G. Moruzzi (eds.), *Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness. Reviews of physiology*, Heidelberg, New York, 1972, pp. 166-307.

Jouvet, 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. 2-13.

Jouvet, M., Neurointeracteurs et facteurs hypnogenes, *Rev. Neurol. (Paris)*, 140 (1984) pp. 389-400.

Jouvet, M., Duda, C., Denoyer, M., Kitahama, K., Sallanon, M. and SastreJP, Hypothalamic regulation of paradoxical sleep. In T. Oniani (ed.), *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle*, Metsniereba, Tbilisi, 1988, pp. 1- 17.

Jouvet, M. and Delorme, J.F., Locus coeruleus et sommeil paradoxal, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 159 (1965) pp. 395-399.

Jouvet, M. and Michel, F., Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat decortique et mesencephalique chronique, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 153 (1959) pp. 422-425.

Jouvet, M., Michel, F. and Courjon, J., Sur un stade d'activite electrique cerebrale rapide au cours du sommeil physiologique, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 153 (1959) pp. 1024-1028.

Jouvet, M. and Mounier, D., Effets des lesions de la formation reticulee pontique sur le sommeil du chat, *C R Soc Biol (Paris)*, 154 (1960) pp. 2301- 2305.

Jouvet, M. and Renault, J., Insomnie persistante apres lesions des noyaux du raphe chez le chat, *C R Soc Biol (Paris)*, 160 (1966) pp. 1461-1465.

Karmanova, I.G., *Evolution of Sleep Stages of the formation of the wakefulness-sleep cycle invertebrates* Karger, New York, 1982.

Kiyono, S. and Jeannerod, M., Relations entre l'activite geniculee phasique et les mouvements oculaires chez le chat normal et sous reserpine, *C R Soc Biol (Paris)*, 161 (1967) pp. 1607-1611.

Kleitman, N., *Sleep and wakefulness* University Press., Chicago, 1963.

Koella, W.P., Feldstein, A. and Czicman, J.S., The effect of parachlorophenylalanine of the sleep on cats, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 25 (1968) pp. 481-490.

Kovacs, D.A. and Zoll, J.G., Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat, *Brain Res.*, 70 (1974) pp. 165-169.

Laguzzi, R., The role of nucleus tractus solitarius serotonin in control of sleep in rat, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) p. 47.

Lanfumey, L., Dugovic, C. and Adrien, J., B1 and B2 adrenergic receptors: Their role in the regulation of paradoxical sleep in the rat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 60 (1985) pp. 558-567.

Laurent, J.P., Caspuglio, R. and Jouvet, M., Delimitation des voies ascendantes de l'activité pontogéniculaire chez le chat, *Brain Res.*, 85 (1974a) pp. 29-52.

Laurent, J.P., Caspuglio, R. and Jouvet, M., Reversible suppression of the geniculate PGO waves and of the concomitant increase of excitability of the intrageniculate optic nerve terminals, *Brain Res.*, 81 (1974b) pp. 558-563.

Lerner-Natoli, M., Heaulme, M., Leyris, R., Biziere, K. and Rondouin, G., Absence of modifications in gamma-aminobutyric acid metabolism after repeated generalized seizures in amygdala-kindled rats, *Neurosci. Lett.*, 62 (1985) pp. 271-276.

Lewis, J., Westarberg, V. and Corcoran, M.E., Monoaminergic correlates of kindling, *Brain Res.*, 403 (1987) pp. 205-212.

Libet, B., Bleason, C.A., Wright, E.W. and Freinsein, B., Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat by stimulation in the vicinity of locus coeruleus, *Epilepsia*, 18 (1977) pp. 451-462.

Lin, J.S., Sakai, K., Vanni-Mercier, G. and Jouvet, M., A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats, *Brain Res.*, 479 (1989) pp. 225-240.

Loomis, A., Harvey, E. and Hobart, G., Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials, *J. Exp. Psychol.*, 21 (1937) pp. 127-144.

Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobart, G., Further observations on the rhythms of the cerebral cortex during sleep, *Science*, 82 (1935) pp. 198-200.

Loscher, W. and Schwark, W., Evidence for impaired GABAergic activity in the substantia nigra of amygdaloid kindled rats, *Brain Res.*, 339 (1985) pp. 146-150.

Matsumoto, J. and Jouvet, M., Effets de reserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux états de sommeil, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 158 (1964) pp. 2137-2140.

Matsuyama, S., Coindet, J. and Mouret, J., 6-hydroxydopamine intracisternale et sommeil chez le rat, *Brain Res.*, 57 (1973) pp. 85-95.

McCarley, R.W. and Ito, K., Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO waves generation., *Brain Res.*, 280 (1983) pp. 343-348.

McCarley, R.W., Nelson, J.R. and Hobson, J.A., Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves, *Science*, 201 (1978) pp. 269-272.

McIntyre, D.C., Amygdala kindling in rats; facilitation after local amygdala norepinephrine depletion with 6-hydroxydopamine, *Exp. Neurol.*, 69 (1980) pp. 395-407.

McNairnara, J.O., Byrne, M.C., Dasheiff, R.M. and Fitz, J.G., The kindling model of epilepsy: a review, *Prog. Neurobiol.*, 15 (1980) pp. 139-159.

Mendelson, W.B., Gillin, J.C., Dawson, S.D., Lewy, A.J. and Wyatt, R.J., Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat, *Brain Res.*, 201 (1980) pp. 240-244.

- Michel, F., Jeannerod, M., Mouret, J., Rechtschaffen, A. and Jouvet, M., Sur les mecanismes de l'activite de pointes au niveau de systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil, C.R. Soc. Biol., 158 (1963) pp. 103-106.
- Mikiten, T., Niebyl, P. and Hendley, C., EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat, Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 20 (1961) p. 327.
- Monnier, M. and Hosli, L., Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit, Science, 146 (1964) pp. 796-798.
- Monnier, M. and Schoenenberger, G.A., Nohumoral coding of sleep by the physiological sleep factor delta. In (ed.), Nohumoral Coding of Brain Function, Plenum Press, New York, 1974.
- 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.
- Montplaisir, J., Laverdiere, M., Walsh, J., Saint Hilari, J.M. and Bouvier, G., Epilepsie et sommeil, Un. Med. Can., 109 (1980) pp. 1004-1008.
- Morales-Ramirez, M., "Cambios en la organizaci3n del sueo provocados por el desarrollo de crisis epilepticas (kindling amigdalino) durante la vigilia y el sueo paradojico" Universidad Anahuac, Mexico DF., 1986.
- Morrel, F., 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) pp. 407-416.
- Moruzzi, G. and Magoun, H.W., Brain stem reticular formation and activation of the EEG, Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1 (1949) pp. 455-473.
- Mouret, J., Bobillier, P. and Jouvet, M., Insomnia Following parachlorophenylalanine in the rat., Eur. J. Pharmacol., 5 (1968) pp. 17-22.
- Mouret, 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) pp. 305-306.
- Nauta, W.J.H., Hypothalamic regulation of sleep in rats. Experimental study, J. Neurophysiol., 9 (1946) pp. 283-316.
- Netz, J., Medert, H.A. and Arndt, J.O., The opiate antagonist naloxone does not arouse man from natural delta sleep, Pharmacol., 90 (1986) pp. 263-267.
- 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.
- Palacios-Salas, P., "Influencia inhibitoria del sueo paradojico sobre la epileptogenesis". UNAM, Mexico, D. F., 1988.
- Pappenheimer, J.R., Miller, T.B. and Goodrich, C.A., Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 58 (1967) pp. 513-518.

Passouant, P. and Cadilhac, J., Decharges epileptiques et sommeil. In E. Niedermeyer (ed.), *Epilepsy: Modern Problems in Pharmacopsychiatry*, Karger, Basel, New York, 1970, pp. 87-104.

Pegram, V., Hamond, D. and Bridgers, The effects of protein synthesis inhibition in sleep in mice, *Behav. Biol.*, 9 (1973) pp. 377-382.

Pellet, J., Tardy, M., Dubrocard, S. and Henley, F., Etude de l'activite electrique phasique du cortex du cervelet au cours des etats de veille et de sommeil, *Arch. Ital. Biol.* 112 (1974) pp. 163-195

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) pp. 147-153.

Pieron, H., *Le probleme physiologique du sommeil* Masson, Paris, 1913.

Prospero-Garcia, O., Morales, M., Arankowsky-Sandoval, G. and Drucker-Colin, R., Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CSF) of sleep deprived cats restores REM sleep insomniac recipients, *Brain. Res.*, 385 (1986) pp. 169-173.

Puizillout, J.J., Gaudinchazal, G., Daszuta, A., Seyfritz, N. and Ternaux, J. P., Release of endogenous serotonin from encephale isole cats. 2 correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness, *J. Physiol.*, 75 (1979) p. 531.

Quattrochi, J.J., Mamelak, A.N., Madison, R.D., Macklis, J.D. and Hobson, J. A., Mapping Neuronal Inputs to REM Sleep induction sites with carbachol- fluorescent Microspheres, *Science*, 245 (1989) pp. 984-986.

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) pp. 1-7.

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.

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

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

Racine, R.J., Modification of seizure activity by electrical stimulation: cortical areas, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39 (1975) pp. 1-12.

Racine, R.J., Bumham, 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) pp. 553-556.

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.

Renault, J., *Monoamines et Sommeil. Role du systeme du raphe et de la serotonine cerebrale dans l'endormissement* Tixier et Fils, Lyon, 1967.

- Riou, F., Cespuglio, R. and Jouvet, M., Endogenous peptides and sleep in the rat: III. The hipnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide, *Neuropeptides*, 2 (1982) pp. 265-277.
- Rodin, E., Sleep deprivation and epileptological implications. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 293-301.
- 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.
- 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.
- Rondouin, G., Baldy-Moulinier, M. and Passouant, P., The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of alpha-methylparatyrosine., *Brain Res.*, 181 (1980) pp. 413-424.
- 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.
- Sainsbury, R.S., Bland, B.H. and Buchan, D.H., Electrically induced seizure activity in the hippocampus: time course for post-seizure inhibition of subsequent kindled seizures, *Behav. Biol.*, 22 (1978) pp. 479-488.
- Sakai, K., Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In J.A. Hobson and M.A. B. Brazier (eds.), *The Reticular Formation Revisited*, Raven Press, New York, 1980, pp. 427-444.
- 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.
- Sakai, K., Kanamori, N. and Jouvet, M., Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the bulbar reticular formation of unrestrained cats, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 289 (1979) pp. 557-561.
- Sakai, K., Petitjean, F. and Jouvet, M., Effects of ponto mesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs unanaesthetized cats, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 41 (1976) pp. 49-63.
- Sallanon, M., Janin, M., Buda, C. and Jouvet, M., Serotonergic mechanisms and sleep rebound, *Brain Res.*, 268 (1983) pp. 95-104.
- 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) p. 438.
- Sato, M. and Nakashima, T., Kindling secondary epileptogenesis sleep and catecholamines, *Can. J. Neurol. Sci.*, 5 (1975) pp. 439-446.
- Schwark, W.S., Frey, H.H. and Czuczwar, S.J., Effect of opiates on the parameters of seizures in rats with full amygdaloid-kindled convulsions, *Neuropharmacology*, 25 (1986) pp. 839-844.

- Schwark, W.S. and Haluska, M., Prevention of amygdala kindling with an inhibitor of gamma-aminobutyric acid uptake, *Neurosci. Lett.*, 69 (1986) pp. 65-69.
- Schwark, W.S. and Loscher, W., Comparison of the anticonvulsant effects of two novel GABA uptake inhibitors and diazepam in amygdaloid rats., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 329 (1985) pp. 367-371.
- Shouse, M.N., State disorders and state-dependent seizures in amygdala-kindled cats, *Exp. Neurol.*, 92 (1986) pp. 601-608.
- Shouse, M.N., Sleep disorders in kindled cats differ according to the timing of polygraphic recordings and of seizures in the sleep-wake cycle, *Exp. Neurol.*, (1987) pp. 158-162.
- Shouse, M.N. and Serman, M.B., Sleep and kindling: II. Effects of generalized seizure induction, *Exp. Neurol.*, 71 (1981) pp. 563-580.
- Shouse, M.N. and Serman, M.B., Acute sleep deprivation reduces amygdala-kindled seizure threshold in cats, *Exp. Neurol.*, 78 (1982) pp. 716-727.
- Siegel, J. and Murphy, G.J., Serotonergic inhibition of amygdala-kindled seizures in cats, *Brain Res.*, 174 (1979) pp. 337-340.
- Steriade, M., The genesis of synchronized thalamocortical oscillations during sleep, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) p. 442.
- Sterman, M.B. and Clement, C.D., Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation, *Exp. Neurol.*, 6 (1962) pp. 91-102.
- Sterman, M.B. and Shouse, M.N., Kindling and sleep: a new direction in the search for mechanism. In J.A. Wada (ed.) *Kindling 2*, Raven Press., New York, 1981, pp. 137-160.
- Stevens, J.R. and Livermore, A., Kindling of meso-limbic dopamine system: animal model of psychosis, *Neurology*, 28 (1978) pp. 36-46.
- Stone, W.S. and Gold, P.E., Amygdala kindling effects on sleep and memory in rats, *Brain Res.*, 449 (1988) pp. 135-140.
- Szymusiak, R. and McGinty, D., Sleep-active neurons in the basal forebrain area, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) p. 440.
- Talavera, E., Omana-Zapata, I., Asai, M. and Condes-Lara, M., Regional brain IR-Met-, IR-Leu-enkephalin concentrations during progress and full electrical amygdaloid kindling., *Brain Research*, 485 (1989) pp. 141-148.
- Tanaka, T., Lange, H. and Naquet, R., Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat, *Can. J. Neurol. Sci.* 2 (1975) 447-455.
- Tanaka, T. and Naquet, R., Kindling effect and sleep organization in cats, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39 (1975) pp. 449-454.
- Tanaka, T. and Naquet, R., Epilepsy and sleep organization in the baboon papio papio, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 41 (1976) pp. 580-586.

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

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

Vindrola, O., Briones, R., Asai, M. and Fernandez-Guardiola, A., Brain content of leu- and met-enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat., *Neurosci. Lett.*, 26 (1981-b) pp. 125-130.

Vosu, H. and Wise, R.A., Cholinergic seizure kindling in the rat: comparison of caudate, amygdala and hippocampus, *Behav. Biol.*, 13 (1975) pp. 491-495.

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.

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) pp. 565-574.

Wasterlain, C.G. and Jonec, V., Muscarinic kindling: Transsynaptic generation of a chronic seizure focus, *Life Sci.*, 26 (1980) pp. 387-391.