

03068

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Leje.



COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES
UNIDAD ACADEMICA DE LOS CICLOS PROFESIONAL
Y DE POSGRADO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

**ANALISIS ELECTROGRAFICO DEL SUEÑO EN GATOS
SOMETIDOS A ISQUEMIA - ANOXIA CEREBRAL
GLOBLAL AGUDA.**

T E S I S

QUE PRESENTA EL OBP
^{Dolores}
ARTURO CONTRERAS GOMEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO.

MEXICO, D. F.,
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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.

AGRADECIMIENTO A:

LA U.A.G.

EL CONACYT

LA ANUIES

MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

MIS MAESTROS

... POR LA OPORTUNIDAD

GRACIAS

ARTURO.

I N D I C E

CONTENIDO	No. DE PAGINA
RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y METODOS	20
ANALISIS ESTADISTICO.....	27
RESULTADOS	29
DISCUSION	42
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAFIA	53

RESUMEN

La investigación acerca de los efectos de la isquemia-anoxia cerebral sobre el ciclo sueño-vigilia, ha sido motivo de interés en los años recientes. Sin embargo los datos obtenidos hasta ahora, aún son insuficientes para explicar las consecuencias de la isquemia-anoxia sobre los mecanismos nerviosos involucrados en los ciclos de sueño-vigilia.

Con base en el registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral, Electroencefalograma (EEG) y Actividad multineuronal (AMN), se investigaron las características de los ciclos sueño-vigilia, en un grupo de gatos expuestos a isquemia-anoxia cerebral global aguda (grupo I), provocada mediante paro cardiorrespiratorio de 12-14 min de duración, y en un grupo de gatos sometidos a maniobras simuladas ("sham") (grupo II). Se registró en forma continua durante 24 h el EEG del área parieto-occipital de la corteza cerebral; así como el EEG y la AMN de la Formación Reticular Mesencefálica (FRM), el Hipocampo (HIP) y el Septum Medial (SM); así como el electro-oculograma (EOG) y el electromiograma de los músculos del cuello (EMG) 2 días antes, así como 2, 6, 15 y 30 días después del episodio de isquemia-anoxia cerebral o de las maniobras "sham".

La isquemia-anoxia cerebral global aguda provocó en los gatos del grupo I, disminución significativa del tiempo total de sueño (TTS); así como disminución de las etapas I y II de la fase de sueño de ondas lentas (SOL) y del sueño paradójico (SP), con un aumento de la latencia del primer periodo de ambas fases de sueño en los días posteriores a la isquemia-anoxia. La frecuencia/seg de la AMN de la FRM y del HIP, no presentó modificaciones significativas durante los componentes de los ciclos sueño-vigilia luego de la isquemia-anoxia. En cambio la frecuencia/seg de la AMN del SM durante los estados de alerta, SOL y SP disminuyó significativamente los días 2, 6, 15 y 30 después del periodo de isquemia-anoxia. El análisis espectral de potencia del EEG durante el SP en el HIP, mostró disminución de la potencia de la banda theta en el 2o día y su desaparición a los 6, 15 y 30 días post-isquemia.

Las alteraciones de las características de los ciclos sueño-vigilia observadas en el grupo I, no ocurrieron en los gatos del grupo II; en éstos el TTS, SOL y SP, se incrementaron y la latencia del primer periodo de SOL y SP disminuyó en el día 2, posterior a las maniobras "sham". La AMN no presentó modificaciones con respecto al control, al igual que el análisis espectral de potencia del ritmo theta del HIP.

Los resultados indican que la isquemia-anoxia cerebral global aguda en el gato, modifica algunos mecanismos nerviosos involucrados en la integración de los ciclos sueño-vigilia.

ANTECEDENTES

El análisis experimental de los mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral provocado por la isquemia-anoxia cerebral global aguda, el conocimiento de sus características y la investigación de procedimientos terapéuticos que impidan, o disminuyan el daño irreversible de los componentes celulares del sistema nervioso central en tales condiciones, han sido motivo de especial interés en los últimos años. Esto se debe en gran parte al avance de nuevos procedimientos que permiten efectivamente la reanimación de los pacientes que han sufrido episodios de isquemia-anoxia y a la evidencia acerca de la capacidad del sistema nervioso central para soportar, bajo ciertas condiciones, las consecuencias de la isquemia-anoxia global durante períodos relativamente prolongados sin sufrir daño incompatible con la vida, aunque dando lugar a secuelas neurológicas de naturaleza y magnitud diversas (Snyder et al., 1977; Granger et al., 1978; Safar, 1978; Myerburg et al., 1980; Eisenberg et al., 1980; Earnest et al., 1980; Safar, 1982; Kotila et al., 1984; Safar, 1984; Abramson et al., 1985).

Las evidencias obtenidas de animales de experimentación expuestos a isquemia-anoxia cerebral global aguda y de seres humanos que han sufrido este trastorno han permitido identificar a un conjunto de fenómenos fisiopatológicos que

ocurren en el sistema nervioso central durante y después del episodio de isquemia-anoxia, que pueden provocar daño irreversible de los componentes celulares del cerebro. Estos fenómenos fisiopatológicos consisten en: alteraciones de los procesos metabólicos neuronales y del metabolismo cerebral global; modificaciones del flujo de iones a través de la membrana neuronal y de las células gliales; lipoperoxidación de los componentes de la membrana celular y de las membranas de los organelos intracelulares; activación de nucleasas que pueden provocar ruptura de los ácidos nucleicos, así como de otras enzimas, que pueden conducir a la autólisis celular; alteraciones de la liberación de los neurotransmisores y de la transmisión sináptica en los componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales, edema intersticial; aumento del tono del músculo liso vascular que da lugar al fenómeno de hipoperfusión post-isquemia; actividad paroxística (Nemoto, 1978; Yotis y Vigouret, 1982; Plum, 1983; Raichle, 1983; White et al., 1984; Dearden, 1985; Graham, 1985; Heuser y Guggenberger, 1985; Meldrum et al., 1985; Siesjo y Wieloch, 1985; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; White et al., 1992; Tominaga et al., 1993).

La interacción de los diversos fenómenos fisiopatológicos provocados por la isquemia-anoxia global aguda es compleja, y sus consecuencias sobre la integridad anatomofuncional del sistema nervioso se relacionan con la duración de la isquemia-anoxia, con la vulnerabilidad de los componentes celulares de

las diversas regiones cerebrales ante este fenómeno y en su caso, con la aplicación oportuna de procedimientos terapéuticos efectivos contra el daño neuronal (Nemoto, 1978; Plum, 1983; Dearden, 1985; Graham, 1985; Heuser y Guggenberger, 1985; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Hossman, 1985; Kuroiwa, et al., 1991; Kochs et al., 1992; Ridenour et al., 1992). Diversos estudios indican asimismo, que la magnitud del daño cerebral, depende principalmente de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en el período inmediato siguiente (minutos a horas) al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda (Heiss y Rosner, 1983; Suzuky et al., 1983; Suzuky et al., 1985). Sin embargo también se ha demostrado daño neuronal adicional debido a fenómenos fisiopatológicos que pueden ocurrir después de 24 horas a partir del episodio de isquemia-anoxia (Ito et al., 1975; Pulsinelli et al., 1982; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Kitagawa et al., 1990). A este respecto, cabe señalar que la isquemia-anoxia cerebral provoca alteraciones de varios mecanismos celulares que participan en la regulación de la concentración intracelular de Ca^{++} , las cuales dan lugar al ingreso y a la permanencia de cantidades anormalmente grandes de calcio libre en los distintos componentes celulares del sistema nervioso central. Estas alteraciones parecen ser fenómenos importantes, desencadenantes de un conjunto de alteraciones celulares que ocurren en forma progresiva, y

pueden dar lugar a daño neuronal irreversible y lisis de diversos componentes estructurales de las neuronas. Esto se debe en parte a las alteraciones fisiopatológicas que tienen lugar en las neuronas mismas, y en parte al incremento anormal del tono del músculo liso vascular que causa hipoperfusión post-isquemia en estructuras cerebrales específicas, aun cuando se hubieran restaurado en forma global condiciones adecuadas de perfusión y oxigenación cerebrales luego del episodio de ischemia-anoxia (Nemoto, 1978; Plum, 1983; Raichle, 1983; White et al., 1984; Dearden, 1985; Graham, 1985; Heuser y Guggenberger, 1985; Meldrum et al., 1985; Siesjo y Wieloch, 1985; Schlaepfer y Zimmerman, 1985; Hoff, 1986; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Choi, 1988; Siesjo, 1988; Tsubokawa, et al., 1992).

Por otra parte, la diferente vulnerabilidad neuronal ante la ischemia-anoxia ha sido observada en diversos estudios histopatológicos en los que se han reportado diferencias importantes en la naturaleza y magnitud del daño neuronal consecutivo a períodos prolongados de ischemia-anoxia cerebral global aguda, en las diversas regiones del sistema nervioso central y aún en la misma estructura cerebral. Así, en una región cerebral determinada, pueden encontrarse diferentes proporciones de neuronas con daño irreversible luego de un periodo de 5 min de ischemia-anoxia, junto con neuronas que conservan características morfológicas

compatibles con su integridad funcional luego de períodos de isquemia-anoxia considerablemente mayores (Kirino, 1982; Schmidt-Kastner, R. et al., 1990). De esta manera se ha señalado como regiones muy vulnerables a las estructuras del sistema límbico, particularmente el hipocampo y en especial las células piramidales de la zona CA1; el complejo amigdalino, principalmente los núcleos central y basolateral; el cerebelo, en especial las células de Purkinje; el cuerpo estriado, especialmente las neuronas de tamaño mediano y pequeño; las capas 3, 5 y 6 de la corteza cerebral y diversos conglomerados neuronales del tallo cerebral, incluyendo la formación reticular mesencefálica, los núcleos oculomotores y el fascículo longitudinal medial. En cambio, el tálamo, algunas estructuras del cuerpo estriado formadas por neuronas de mayor tamaño, los núcleos subtálamicos, la sustancia nigra, el hipotálamo y la médula espinal son estructuras menos vulnerables a la isquemia-anoxia (Brierly et al., 1973; Hossmann y Kleihues, 1973; Nemoto et al., 1977; Nemoto et al., 1979; Neiss, 1983; Hossmann, 1985).

La diferente vulnerabilidad de las diversas estructuras nerviosas, así como de diferentes neuronas en una misma estructura ante la isquemia-anoxia, se ha relacionado con características diferentes de la irrigación cerebral en los períodos pre y post isquemia (Nemoto et al., 1979; Myerburg et al., 1980; Welsh, 1985; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988;); con las características morfológicas

de los diferentes tipos neuronales (Raichle, 1983; Simon, 1984; Kirino et al., 1985; Suzuki et al., 1985;); con las características de la transmisión sináptica dependiente de diversos neurotransmisores, especialmente de los neurotransmisores excitatorios en las células nerviosas (Yotis y Vigouret, 1982; Meldrum et al., 1985; Chin et al., 1985; Kogure et al., 1988); con la presencia y la cantidad de diversos componentes bioquímicos neuronales involucrados en los mecanismos que regulan la concentración intraneuronal de Ca^{++} (Chin et al., 1985; Hossmann, 1985; Kirino et al., 1985; Meldrum et al., 1985; Pulsinelli, 1985; Welsh, 1985; Wieloch, 1985; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Choi, 1988; Siesjo, 1988; Kirschenbaum y Pulsinelli, 1990; Katayama et al., 1991; Katsura et al., 1991); así como con las alteraciones de procesos bioquímicos celulares como consecuencia del incremento anormal de calcio libre intraneuronal asociado con la isquemia-anoxia. Se ha reportado que estas alteraciones ocurren en forma preferente en las células nerviosas ubicadas en las estructuras cerebrales más susceptibles al daño consecutivo a la isquemia-anoxia (Chin et al., 1985; Hossmann, 1985; Kirino et al., 1985; Meldrum et al., 1985; Pulsinelli, 1985; Welsh, 1985; Wieloch, 1985; Kaplan et al., 1987; Choi, 1988; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Siesjo, 1988).

Muchos de los estudios referentes a las consecuencias de

la isquemia-anoxia sobre las características anatomofuncionales del cerebro, han mostrado las alteraciones inmediatas de diversos componentes intra y extracelulares en el sistema nervioso central a partir del episodio de isquemia-anoxia. Asimismo, se ha tratado de establecer el significado fisiopatológico de dichas alteraciones mediante su correlación con el curso temporal de las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral durante las primeras horas siguientes al episodio de isquemia-anoxia. En cambio, la evaluación sistemática de las deficiencias neurológicas de los pacientes o de los animales de experimentación, se ha utilizado como el principal indicador a largo plazo, del estado funcional del sistema nervioso central luego del episodio de isquemia-anoxia. De esta manera se ha observado que las deficiencias neurológicas se expresan con su mayor magnitud inmediatamente después del episodio de isquemia-anoxia y tienden a reducirse con el transcurso del tiempo. (Hossmann y Kleihues, 1973; Moller et al., 1978; Meldrum, 1981; Griffiths et al., 1982; Todd et al., 1982; Winegar et al., 1983; Gisvold et al., 1984; Simon et al., 1984; Dearden, 1985; Steen, et al., 1985; Mabe, et al., 1986; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988; Choi, 1988; Siesjo, 1988; Wauquier, et al. 1988).

Pocos estudios han abordado el análisis de la actividad eléctrica cerebral asociada con los ciclos sueño-vigilia y su relación con los fenómenos fisiopatológicos atribuibles a la

isquemia-anoxia en estructuras cerebrales específicas. Así, en un estudio previo (Cervantes et al., 1989) se han encontrado cambios significativos en la frecuencia de descarga multineuronal (AMN) de la formación reticular mesencefálica, así como disminución significativa de la frecuencia de descarga multineuronal del hipocampo y de la amígdala basolateral durante el estado de alerta , como consecuencia de la isquemia-anoxia cerebral global aguda en gatos. Estas alteraciones persisten al menos durante 7 días subsecuentes al episodio de isquemia-anoxia y se correlacionan con signos electroencefalográficos de lesión cerebral y con deficiencias neurológicas (Cervantes et al., 1990). Esta evidencia sugiere que un episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda puede dar lugar a alteraciones permanentes de la AMN de estructuras cerebrales involucradas en los mecanismos nerviosos del estado de alerta y posiblemente del sueño. En particular las estructuras del sistema límbico tales como el hipocampo, la amígdala y el septum medial; así como la formación reticular y el fascículo longitudinal medial, que participan en los mecanismos neurales de los ciclos sueño-vigilia han sido señaladas como sitios muy vulnerables a la isquemia-anoxia en investigaciones realizadas en animales de experimentación (Smith et al., 1984; Pulsinelli, 1985; Crain y Victor, 1988). Por consiguiente, es posible que ocurran alteraciones de las características de los ciclos sueño-vigilia, como consecuencia de la isquemia-anoxia cerebral

global.

Se conoce, que los ciclos sueño-vigilia en los mamíferos en general y particularmente en el gato, se asocian con ciertos fenómenos electrográficos, tales como cambios en la descarga neuronal de diversas estructuras cerebrales, modificaciones del tono de los músculos antigravitatorios, y cambios en los patrones de los movimientos oculares (Jouvet, 1962; Serman, 1965). Las características del registro electrográfico de estos fenómenos, permiten distinguir el estado de vigilia y las diferentes fases del sueño.

Durante la vigilia, el electroencefalograma cortical está formado de manera predominante por actividad rápida (> 13 Hz) y de bajo voltaje (actividad β), el electromiograma indica la presencia de tono muscular y el electro-oculograma, movimientos oculares dependientes de fenómenos de orientación conductual. La presencia de husos de sueño (grupos de ondas regulares de alto voltaje, 12-18 Hz) acompañados por grupos de ondas regulares de 3-7 Hz (actividad θ), indican la etapa de transición entre la vigilia y la fase del sueño de ondas lentas. Esta fase se caracteriza por la presencia de ondas irregulares de alto voltaje, de entre 0.5-4 Hz (ondas δ), cuyo predominio en el registro electroencefalográfico se relaciona en forma directa con la progresión de esta fase del sueño; en la que el tono muscular de los músculos antigravitatorios es menor que durante la vigilia y no hay movimientos oculares.

Durante la fase de sueño paradójico, el

electroencefalograma cortical está formado por actividad rápida y de bajo voltaje (actividad β), en su inicio aparecen espigas ponto-geniculo-occipitales, en el hipocampo se registra actividad θ , hay ausencia del tono muscular, y períodos en los que ocurren movimientos oculares rápidos.

La descarga neuronal de la formación reticular mesencefálica, durante el estado de vigilia y durante el sueño paradójico es considerablemente mayor que durante el sueño de ondas lentas (Winters et al., 1967; Cervantes et al., 1989). La adopción de posturas características también contribuye a la distinción del estado de vigilia y de las fases del sueño (Jouvet, 1967).

Mediante técnicas de lesión cerebral (Jouvet y Moruzzi, 1972; Bremer, 1973; Vertes, 1982 B), se han descrito mecanismos nerviosos diferentes para la vigilia y las fases del sueño. Así, se ha demostrado que la vigilia depende en forma importante de la activación del sistema reticular activador ascendente, el cual tiene su origen en las neuronas ubicadas en la formación reticular del tallo cerebral y del mesencefalo, mismas que establecen conexiones con neuronas de los núcleos tálamicos y de la corteza cerebral, de las estructuras del sistema límbico y del hipotálamo. En su funcionamiento se han involucrado mecanismos de neurotransmisión colinérgica, glutamatérgica e histaminérgica; aunque también se ha demostrado la participación de algunos péptidos (Gaillard et al., 1989; Steriade et al., 1990). En

cambio en la inducción y el mantenimiento del sueño de ondas lentas, se ha demostrado la participación del núcleo del haz solitario, el hipotálamo anterior, los núcleos del rafe y sus conexiones con diversas estructuras cerebrales. Asimismo, se han involucrado mecanismos de neurotransmisión serotoninérgica, GABAérgica, incluyendo adenosina y otros péptidos. En el sueño paradójico, se ha señalado la participación de neuronas ubicadas en la región tegmental pontina, que incluye el núcleo reticularis pontis oralis y la porción ventral del locus coeruleus, así como las regiones lateral pontina, reticular medial bulbar y sus conexiones con la corteza cerebral, estructuras del cerebro anterior, involucrando también mecanismos de neurotransmisión colinérgica y noradrenérgica. Particularmente, se ha destacado la participación de las regiones lateral pontina y medial reticular bulbar en la supresión del tono muscular durante el sueño paradójico; así como, las conexiones entre la formación reticular mesencefálica, el septum medial y el hipocampo dorsal, para la generación del ritmo θ , durante esta fase del sueño (Radil-Weiss, 1980; Vertes, 1981)

En años anteriores, ha surgido el interés por el estudio de los trastornos del sueño y su correlación con lesiones debidas a la insuficiencia cerebrovascular en diferentes regiones cerebrales susceptibles al daño post-isquemia (Freeman, 1974; Sainio y Putkonen, 1975; Markand y Dyken, 1976; Schneider et al., 1977; Tamura et al., 1983;

Korner et al., 1986; Giubilei et al., 1992). Sin embargo, los datos obtenidos aún son insuficientes para explicar las posibles consecuencias de la isquemia-anoxia cerebral global aguda sobre los mecanismos neurales que dan lugar a los ciclos sueño-vigilia. A este respecto, registros electrográficos del ciclo sueño-vigilia efectuados en conejos (Sainio y Putkonen, 1975) han mostrado que la isquemia-anoxia cerebral global aguda durante 4-6 minutos reduce significativamente las proporciones de sueño lento y de sueño paradójico durante los dos días inmediatos siguientes al episodio de isquemia-anoxia, con un incremento concomitante de la proporción del estado de alerta; así como la presencia de grupos de ondas de 14-17 Hz, similares a los husos de sueño, predominantes en la corteza motora en el EEG registrado durante esta situación conductual. La magnitud de dichas alteraciones tiende a reducirse en el transcurso del tiempo en los animales que sobreviven . Estos autores han explicado estos fenómenos como una consecuencia del deterioro de la actividad serotoninérgica cerebral provocado por la isquemia-anoxia. Asimismo, se ha descrito una reducción permanente de la cantidad y amplitud del ritmo θ superficial y profundo, durante el sueño paradójico, como consecuencia de 20 min de isquemia-anoxia cerebral en ratas. Dicha alteración se ha relacionado con la reducción del número de células piramidales del hipocampo (Monmaur et al., 1986). En seres humanos, se han reportado diversas alteraciones de los patrones de sueño como consecuencia de

lesiones post-isquemia ubicadas en el tallo cerebral (Freeman et al., 1974; Markand y Dyken, 1976; Schneider et al., 1977; Tamura et al., 1983; Korner et al., 1986; Giubilei et al., 1992). En estos casos el registro electroencefalográfico continuo mostró la ausencia de sueño paradójico y la desorganización del sueño lento asociados con lesiones extensas del tegmento pontino; en tanto que la lesión de la parte baja del tallo cerebral cercana a la región media pontina, se asoció con la ausencia de sueño lento y el inicio de los períodos de sueño con signos electroencefalográficos de sueño paradójico. De este modo se ha encontrado que las lesiones causadas en las diferentes regiones del cerebro, afectan de diferente manera el ciclo sueño-vigilia y que los trastornos correspondientes se relacionan con las estructuras que han sido lesionadas (Freeman et al., 1974; Robinson, 1979; Korner et al., 1986)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La naturaleza y magnitud de las alteraciones anatomofuncionales provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda, se relacionan con la duración del episodio de isquemia-anoxia y en consecuencia con la cantidad de neuronas con lesión irreversible en las estructuras cerebrales muy vulnerables y en las estructuras cerebrales relativamente resistentes al daño consecutivo a isquemia-anoxia; así como, con la participación de tales estructuras en los diferentes aspectos funcionales del sistema nervioso central.

Existen evidencias en la literatura referentes a las alteraciones de los ciclos sueño-vigilia; así como, de sus características electrográficas, en seres humanos luego de la isquemia-anoxia cerebral. Sin embargo, en estos estudios existen grandes variaciones en la duración de la isquemia-anoxia, en la extensión del tejido nervioso afectado, así como de otras condiciones que pueden influir en la magnitud del daño cerebral post-isquemia. Por otra parte, las evidencias acerca de las alteraciones del sueño provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda, en animales de experimentación son escasas y provienen de estudios electrográficos, en los que se han utilizado modelos diversos en diferentes especies, y no se ha investigado la permanencia de las alteraciones del sueño a largo plazo, ni se han investigado las características de la descarga neuronal de

estructuras cerebrales específicas durante los ciclos sueño-vigilia luego del episodio de isquemia-anoxia cerebral.

La importancia de los ciclos sueño-vigilia como una expresión del funcionamiento del sistema nervioso central, amerita un estudio sistemático de sus características electrográficas; así como, de las características de la descarga neuronal de estructuras cerebrales específicas durante los diferentes componentes del sueño, en un intento de explorar a largo plazo, las alteraciones funcionales del sistema nervioso central consecutivos a la isquemia-anoxia cerebral global aguda y determinar si esta condición dá lugar a alteraciones permanentes de la actividad eléctrica cerebral, y de las características electrográficas de los ciclos sueño-vigilia.

HIPOTESIS

Los antecedentes expuestos permiten plantear como hipótesis del presente trabajo, que un episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda en el gato, provocará alteraciones de las características de los ciclos sueño-vigilia, y modificaciones significativas de la duración total de los estados de alerta, sueño lento y sueño paradójico en el gato. En estas condiciones, se alterará significativamente la frecuencia de la descarga multineuronal de las estructuras cerebrales vulnerables, en los estados de alerta, sueño lento y sueño paradójico. En vista de la vulnerabilidad de las neuronas piramidales del hipocampo y de las neuronas septales ante la isquemia-anoxia, se espera que la cantidad y el voltaje del ritmo θ que ocurre durante el sueño paradójico se reduzcan significativamente luego del período de isquemia-anoxia.

OBJETIVOS

El presente estudio, fue diseñado con el propósito de investigar las consecuencias de un período de isquemia-anoxia cerebral global aguda, sobre los ciclos de sueño-vigilia ; así como, sobre la frecuencia de la descarga multineuronal, registrada en varias estructuras cerebrales durante el estado de alerta, y las diferentes fases del sueño en el gato, durante los primeros 30 días post-isquemia. Para ello, se registraron indicadores electrográficos de los ciclos sueño-vigilia, electroencefalograma cortical, electromiograma de los músculos del cuello y electrooculograma; así como la descarga multineuronal de formación reticular mesencefálica, el hipocampo dorsal y el septum medial.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron doce gatos adultos (Felis domesticus), de cualquier sexo (8 hembras y 4 machos) , con peso de 2.5-3.0 kg. Los cuales fueron implantados a permanencia bajo anestesia general, (pentobarbital sódico 35 mg/Kg i.v.) con electrodos bipolares, concéntricos, de acuerdo con las coordenadas del atlas estereotáxico de (Snyder y Niemer, 1961) en las siguientes estructuras cerebrales: Formación Reticular Mesencefálica (FRM; Ant. 2, Lat. 2, Alt. -2) , Hipocampo (HIP; Ant. 0.5, Lat. 7.5, Alt. +7) y Septum Medial (SM; Ant. 16, Lat 0.5, Alt. +1) . Los electrodos se construyeron con alambre de nicromo (60 μ m de diámetro) aislado, colocado dentro de una cánula de acero inoxidable calibre 25, cubierta de barniz aislante excepto en una pequeña superficie de 1 mm en la punta; de tal manera que el extremo del alambre de nicromo con su área de sección descubierta rebasó 1 mm la punta de la cánula. Asimismo, se colocaron dos agujas de acero inoxidable en el hueso suprayacente a la área parietal de la corteza cerebral (CP) como electrodos corticales y un electrodo de referencia en el seno frontal. Se colocaron también electrodos para el registro del electromiograma (EMG) de los músculos del cuello y de los movimientos oculares (EOG). Los electrodos se unieron a las terminales de un conector, el cual se fijó al cráneo de cada gato mediante cemento acrílico.

Diez días después de la implantación se obtuvieron de cada gato, con intervalo de 7 días, dos registros continuos de sueño-vigilia durante 24 h (7:00 AM-7:00 AM). Se registró el electroencefalograma (EEG) del área parietal de la corteza, el EEG y la actividad multineuronal (AMN) de la formación reticular mesencefálica el hipocampo y el septum medial; así como el EMG y EOG en las siguientes situaciones conductuales: alerta (A1), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP). Los registros se efectuaron en papel y en cinta magnética mediante un polígrafo (Grass modelo 7) y una grabadora (Ampex), colocando a cada uno de los animales dentro de una jaula sonoamortiguada (110 x 65 x 50 cm) para el registro de la actividad eléctrica cerebral, así como para la observación de la conducta y de la actividad motora. La técnica básica para el registro del EEG y la AMN en estas condiciones ha sido descrita anteriormente (Winters et al., 1967; Buchwald et al., 1973) y utilizada en nuestro laboratorio (Cervantes et al., 1975; Cervantes et al., 1989). A través de los electrodos bipolares concéntricos se obtuvieron señales eléctricas que contienen los componentes del EEG y de la AMN, los cuales se separaron mediante un filtro que elimina la actividad rápida y discrimina de esta forma el EEG, y un filtro que elimina la actividad lenta y discrimina de esta forma la AMN. Los potenciales de acción de mayor magnitud (usualmente los potenciales contenidos en el tercio superior del registro de la AMN) fueron seleccionados

de la actividad multineuronal total de las estructuras subcorticales por medio de un circuito de compuerta; los potenciales seleccionados alimentaron a un circuito generador de escalera, el cual dió lugar a un escalón cuando recibía cada potencial de acción, y una vez admitidos 20 potenciales, se restauró el nivel de cero para reiniciar otro escalamiento. La salida del generador de escalera, se conectó al sistema de operación de las pajillas del polígrafo, de tal manera que el número de escaleras registradas en el papel por unidad de tiempo, fue un indicador gráfico de la frecuencia de la AMN. Los estados de alerta, sueño lento y sueño paradójico fueron identificados en el registro poligráfico de acuerdo con criterios establecidos (Serman et al., 1965; Jouvet, 1967; Ursin, 1968; Ruckebusch y Gaujoux, 1976).

Luego de la obtención de estos registros de control, los gatos fueron asignados en forma aleatoria a cualquiera de los siguientes grupos:

Grupo I.- Constó de seis gatos (4 hembras y 2 machos) expuestos a isquemia-anoxia cerebral global aguda. Cada uno de los animales fue anestesiado con halotano. Se efectuó intubación traqueal; bloqueo neuromuscular mediante bromuro de pancuronio $0.136 \mu\text{M}/\text{kg}$ i.v. y ventilación mecánica controlada, con frecuencia respiratoria de 28 a 30 respiraciones por minuto por medio de un respirador automático (Bird Mark mod. VIII) con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) 21 % para mantener la presión arterial de CO_2 en sangre arterial (PaCO_2),

entre 32 y 38 mm Hg. Se colocó un catéter en la arteria femoral para obtener un registro continuo de la presión arterial media (PAM) durante el experimento. Se instaló un electrodo en la aurícula derecha a través de, un catéter colocado en la vena yugular externa y se confirmó su posición mediante el registro de electrocardiograma (EKG) intracavitario.

En estas condiciones, se efectuó un registro de control de EEG y AMN, para lo cual se suspendió transitoriamente la administración de halotano.

A continuación se provocó paro cardíaco mediante el paso de corriente eléctrica (60 Hz, 5 V, 2 - 5 seg) a través del electrodo intraauricular; al mismo tiempo se suspendió la ventilación mecánica, se ocluyó la cánula traqueal y se suspendió la administración de halotano durante 10 minutos.

EL paro cardíaco y la detención de la ventilación pulmonar se produjeron en cada gato cuando la osmolaridad, pH, y gases en sangre, estaban dentro de límites fisiológicos.

Al término del periodo de 10 minutos de paro cardíaco y detención de la ventilación pulmonar se iniciaron maniobras de reanimación que consistieron en ventilación mecánica controlada con FIO_2 100 %, masaje cardíaco externo manteniendo la presión arterial femoral entre 90 y 110 mm Hg, bicarbonato de sodio, 2 mM/kg i.v.; epinefrina, 0.068 μ M/kg. i.v., gluconato de calcio, 23.24 μ M/kg. En caso de fibrilación ventricular se restableció el ritmo cardíaco

'sinusal mediante una descarga eléctrica aplicada sobre la pared del tórax, mediante un desfibrilador (Menen Cardiopak). En caso necesario se administró atropina 0.072 $\mu\text{M}/\text{kg}$ i.v. y clorhidrato de lidocaina 3.69 $\mu\text{M}/\text{kg}$ i.v. para estabilizar el ritmo cardíaco antes de 30 min a partir de la isquemia-anoxia, así como dopamina para mantener la presión arterial femoral entre 90-110 mm Hg durante las 6 h siguientes.

La reanimación, se consideró completa cuando la PAM recuperó los valores previos al paro cardiorrespiratorio, entre 90-110 mm Hg, en un periodo no mayor de 4 min a partir del inicio de la reanimación. La ventilación mecánica se ajustó para mantener la PaCO_2 entre 32-38 mm Hg, con la FiO_2 100% desde la reanimación hasta 5 h después del paro cardiorrespiratorio y posteriormente con la FiO_2 40% hasta la recuperación de la actividad respiratoria espontánea 6 h después del periodo de isquemia-anoxia. Se corrigió la alteración del pH del plasma antes de 30 min a partir del paro cardiorrespiratorio, mediante la administración de bicarbonato de sodio. Se determinaron el pH y gases en sangre al final del periodo de 10 min de isquemia-anoxia cerebral y a los 30, 60, 120, 240, y 360 minutos después de la reanimación, efectuándose las correcciones necesarias para mantener el pH en la sangre arterial entre 7.35 y 7.40.

Grupo II.- Constó de seis gatos (4 hembras y 2 machos) sometidos a maniobras simuladas ("sham"). En cada uno de los animales se realizaron las maniobras efectuadas en los gatos

del grupo I a excepción del paro cardíaco, la detención de la ventilación pulmonar y el procedimiento para la reanimación.

Se registró la actividad eléctrica cerebral en forma continua durante las primeras 6 horas siguientes al paro cardiorrespiratorio en el grupo I ó a las maniobras simuladas (sham) en el grupo II con los animales paralizados y con ventilación mecánica controlada. Cada uno de los animales de los grupos I y II se mantuvieron con bloqueo neuromuscular durante 6 horas, al término de este período se antagonizó el efecto del bromuro de pancuronio (neostigmina 0.01 mg/kg i.v.) y se retiró la cánula traqueal una vez que se hubo reiniciado la actividad respiratoria espontánea. Posteriormente se efectuaron registros continuos de la actividad eléctrica cerebral, EMG y EOG durante 24 h los días 2, 6, 15 y 30 después del episodio de isquemia-anoxia o de las maniobras "sham", durante los estados de A1, SOL y SP.

Con base en los registros de la actividad eléctrica cerebral, EMG, EOG y observación de la conducta se construyeron hipnogramas que abarcaron 23 h de las 24 h durante las cuales se efectuaron los registros correspondientes.

Se midió la frecuencia de descarga multineuronal de las estructuras subcorticales durante los estados de alerta, sueño lento y sueño paradójico en las diferentes condiciones experimentales.

Se efectuó el análisis espectral y de potencia, de los

componentes del EEG registrado en hipocampo durante los estados de sueño paradójico que ocurrieron en cada uno de los días de registro antes y después del episodio de isquemia/anoxia (Van Huffelen et al., 1984). ,

Los animales se sacrificaron después del último registro y se confirmó la posición de los electrodos subcorticales (Guzmán-Flores et al., 1958)

ANALISIS ESTADISTICO

Los valores promedio del tiempo de permanencia en los estados de A1, SDL y SP se analizaron mediante, el empleo de un análisis de varianza con mediciones repetidas y la prueba de Duncan, para establecer las diferencias en las diferentes condiciones (Scheffler, 1981; Daniel, 1991). Se compararon en el grupo I los valores de control con los obtenidos después del paro cardiorrespiratorio; en el grupo II los valores de control con los obtenidos después de la maniobra simulada "sham". Se compararon también, los valores del grupo I con los valores obtenidos del grupo II en cada una de las situaciones experimentales; así como la comparación entre los valores obtenidos entre el grupo I con respecto al grupo II.

Los valores promedio del pH, PaO₂, PaCO₂, deficiencia de base y PAM, se analizaron mediante, análisis de varianza de mediciones repetidas con prueba de Duncan, comparando los valores del grupo control con los obtenidos después del paro cardiorrespiratorio en los animales del grupo I; los valores de control con los obtenidos después de la maniobra "sham" en los animales del grupo II.

La frecuencia promedio de la AMN de las diferentes estructuras en los estados de A1, SDL y SP por grupo, se analizaron mediante un análisis de varianza de mediciones repetidas con prueba de Duncan (Scheffler, 1981; Daniel, 1991), comparando los valores de control con los obtenidos en los

días posteriores al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda o a las maniobras experimentales "sham" ; así como la comparación entre los valores obtenidos del grupo I con respecto a los del grupo II.

RESULTADOS

Los valores resultantes de pH, gases, y deficiencia de base en sangre arterial, así como de presión arterial media obtenidos de las determinaciones antes del período de isquemia-anoxia en los gatos del grupo I o de las maniobras "sham" en los gatos del grupo II, se muestran en la Tabla I. Todos estos valores estuvieron dentro de los límites fisiológicos en la situación de control. Sin embargo, al final del período de 10 min de isquemia-anoxia cerebral global aguda, se encontró una reducción significativa de los valores de pH y aumentos significativos de los valores de PaCO_2 y deficiencia de base en los gatos del grupo I. Estas modificaciones fueron transitorias, y los valores de pH, PaCO_2 y deficiencia de base obtenidos 30 min después del final del período de isquemia-anoxia lo mismo que en determinaciones subsecuentes no difirieron de los valores de control previos a la isquemia-anoxia. Al final del período de 10 min de isquemia-anoxia, el pH en sangre y la presión arterial de O_2 (PaO_2) fueron significativamente menores, en tanto que la PaCO_2 y la deficiencia de base fueron significativamente mayores en el grupo I, en comparación con los datos obtenidos en el grupo II. La ventilación pulmonar con FiO_2 100% dio lugar a valores promedio de PaO_2 significativamente mayores que su control durante las horas siguientes a la isquemia-

anoxia o a las maniobras "sham" entre 145-207 mm Hg en el grupo I y entre 147-208 en el grupo II .

TABLA I. VALORES DE pH, GASES, DEFICIENCIA DE BASE Y PRESION ARTERIAL MEDIA EN GATOS DE LOS GRUPOS I Y II.

		CONTROL		10 min		30 min		180 min		360 min	
	GRUPO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO
pH	I	7.35	7.34-7.36	†		7.35	7.33-7.37	7.36	7.35-7.37	7.35	7.34-7.36
	II	7.36	7.33-7.37	7.35	7.34-7.37	7.37	7.34-7.41	7.36	7.32-7.39	7.36	7.31-7.42
PaCO ₂ mm Hg	I	35	33-37	†		43	41-44	30	29-31	29	27-31
	II	36	34-39	40	36-43	36	31-42	35	30-39	28	24-33
PaO ₂ mm Hg	I	87	84-90	†		145	138-152	187	177-197	207	200-214
	II	84	81-87	86	80-90	147	135-157	208	185-217	193	181-203
DEFICIENCIA DE BASE mEq/l	I	+2	+1.99-+2.1	†		+1.6	+0.8-+2.4	+1.5	+1.3-+1.7	+1.8	+1.2-+2.4
	II	+1	-2 - +2	+2	-1 - +3	+1.5	+1 - +2.5	+1.8	+1 - +2.6	+2.5	+1 - +3.4
FAH (cm Hg)	I	107	102-112	94	84-104	102	98-104	100	99-101	107	102-112
	II	105	97-114	105	100-113	96	90-107	110	104-121	95	90-98

† p < 0.05, PRUEBA DE DUNCAN, COMPARACION CON LOS VALORES DE CONTROL PREVIOS AL EPISODIO DE ISQUEMIA-ANOXIA CEREBRAL O LAS MANIOBRAS "SHAM".

+ p < 0.05, PRUEBA DE DUNCAN, COMPARACION ENTRE LOS VALORES DEL GRUPO I Y LOS VALORES DEL GRUPO II.

No ocurrieron diferencias significativas en la PaO_2 entre los gatos del grupo I y los gatos del grupo II a partir de los 30 min post-isquemia. Los valores de la PAM se mantuvieron entre 90-110 mm Hg en todos los gatos a partir de 2-4 min después del final del periodo de ischemia-anoxia, hasta el término del periodo de bloqueo neuromuscular, 6 h después del paro cardiorrespiratorio.

Los resultados del análisis de los hipnogramas obtenidos antes del periodo de ischemia-anoxia en los gatos del grupo I, o de las maniobras "sham" en los gatos del grupo II se muestran en la Tabla II. Puede observarse que en la condición de control previo a la ischemia-anoxia (grupo I) o a las maniobras "sham" (grupo II), el tiempo total de alerta, el tiempo total de sueño, el tiempo total de sueño lento (fases I y II) y el tiempo total de sueño paradójico fueron similares en los dos grupos. Dos días después del periodo de ischemia-anoxia los gatos del grupo I, mostraron reducciones significativas en el tiempo total de sueño, en el tiempo total de sueño lento (fase I y II) y en el tiempo total de sueño paradójico. La reducción significativa del tiempo total de sueño y del tiempo total de la fase I del sueño lento, así como la reducción significativa del tiempo total de sueño paradójico se observaron también los días 6, 15 y 30 después de la ischemia-anoxia.

TABLA II. VALORES PROMEDIO (MEDIA \pm D.E.) DE LA DURACION TOTAL (min), DE LOS PERIODOS DE ALERTA Y DE LAS DIFERENTES FASES DE SUEÑO EN REGISTROS CONTINUOS DE 23 h ANTES Y EN DIFERENTES DIAS DESPUES DEL EPISODIO DE ISOQUEMIA-ANOXIA O LAS MANIOBRAS "SHAM".

GRUPOS	CONTROL		2 DIAS		6 DIAS		15 DIAS		30 DIAS	
	I ISOQUEMIA	II SHAM								
ALERTA	632,±29	628,±34	911,±101	421,±50	742,±54	660,±37	725,±54	672,±38	844,±68	596,±30
TT SUEÑO	747,±32	752,±40	467,±100	959,±55	638,±53	720,±38	654,±53	708,±48	536,±64	784,±38
S L I	114,±10	121,±7	42,±17	144,±10	54,±18	99,±12	81,±12	117,±15	65,±11	119,±14
S L II	448,±22	445,±32	346,±84	588,±38	450,±32	457,±39	416,±50	415,±25	360,±61	476,±37
S P	185,±15	186,±18	79,±26	227,±25	134,±22	164,±20	157,±19	176,±24	111,±9	188,±20
SL/SP	3.03	3.04	4.91	3.22	3.76	3.30	3.16	3.02	3.82	3.16

‡ p < 0,05, PRUEBA DE DUNCAN, EN COMPARACION CON LOS VALORES DE CONTROL PREVIOS AL PERIODO DE ISOQUEMIA-ANOXIA O A LAS MANIOBRAS "SHAM".

+ p < 0,05, EN COMPARACION CON LOS VALORES DEL GRUPO II (SHAM), EN LA MISMA SITUACION EXPERIMENTAL.

Por el contrario, en los animales del grupo II, se incrementaron significativamente los valores en los tiempos totales de sueño, sueño lento y sueño paradójico dos días

después de las maniobras "sham" . Sin embargo, en este grupo II no se observaron diferencias en los resultados de las características de los hipnogramas registrados a los 6, 15, y 30 días después de las maniobras "sham" con respecto a sus valores de control. Entre grupos, el tiempo total de sueño, el tiempo total de la fase I del sueño lento y el tiempo total del sueño paradójico fueron significativamente menores en el grupo I en comparación con los valores encontrados en el grupo II, los días 2, 6, 15 y 30 post-isquemia. Asimismo, el valor encontrado en el tiempo total de la fase II del sueño lento fue significativamente menor en el grupo I, con respecto al valor encontrado para el grupo II en los días 2 y 30 post-isquemia.

Los valores encontrados en las latencias para el primer periodo de sueño lento y para el primer periodo de sueño paradójico, se incrementaron significativamente con respecto a los valores encontrados durante el registro control previo al periodo de isquemia-anoxia los días 2, 6 y 15 post-isquemia en los animales del grupo I (Figura 1). En cambio los valores encontrados para las latencias de ambas fases de sueño se redujeron significativamente el día 2, a partir de las maniobras "sham" en los animales del grupo II. De esta manera, las latencias para el primer periodo de sueño lento y de sueño paradójico, fueron significativamente mayores en los días post-isquemia en los gatos del grupo I, en comparación con el grupo II.

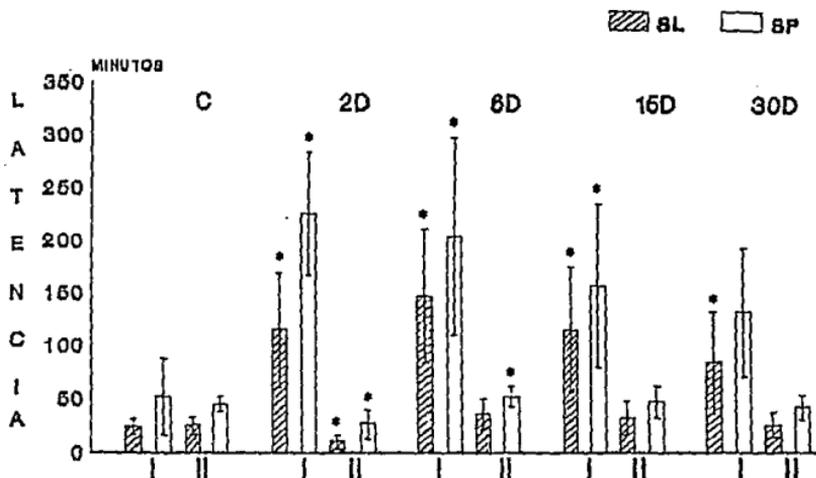
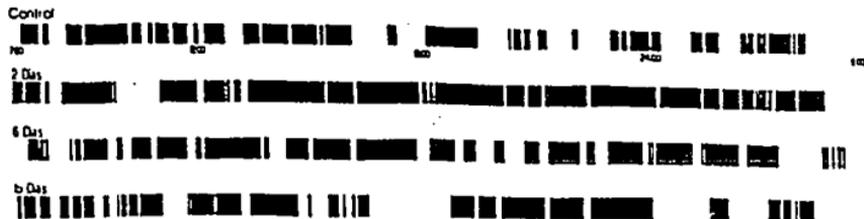


Figura 1.- Latencias promedio del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico en los animales expuestos a isquemia-anoxia (grupo I) y en los animales sometidos a las maniobras "sham" (grupo II), en condiciones de control y en diferentes días después de estas condiciones experimentales. Puede observarse, el incremento significativo (*; $p < 0.05$) de las latencias de ambas etapas del sueño en el grupo I, los días 2, 6 y 15 post-isquemia; así mismo la disminución significativa de ambas etapas del sueño, en el grupo II, dos días después de las maniobras "sham".

Las Figuras 2,3 y 4, ilustran las modificaciones descritas en la cantidad total de sueño, la cantidad de sueño lento y de sueño paradójico; así como las latencias de estas fases del sueño antes, y en los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda, en un gato del grupo I y en un gato del grupo II.

SHAM
TTS



ISQUEMIA - ANOXIA
TTS

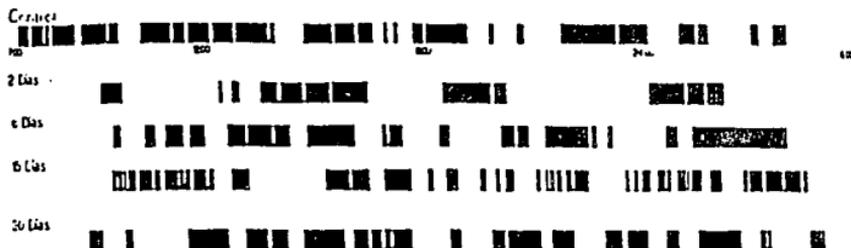
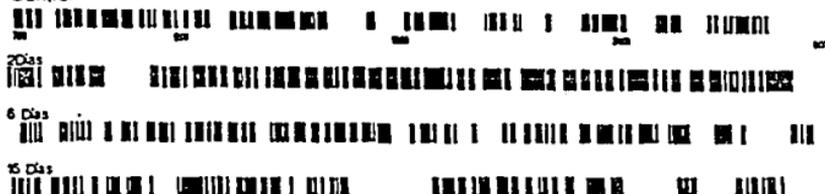


Figura 2.- Ilustración de los periodos de sueño (barra negra) y de vigilia (espacios blancos) durante 23 h de registro electrográfico en un gato del grupo II (sham) y en un gato del grupo I (isquemia-anoxia), antes (control) y en diferentes días luego de las maniobras "sham" o de la isquemia-anoxia. Puede observarse en el primer caso el incremento de la duración de los periodos de sueño, dos días después de las maniobras "sham"; en contraste con la reducción del número y/o la duración de los periodos de sueño y el incremento de las latencias del primer período de sueño, los días siguientes a la isquemia-anoxia cerebral global aguda.

SHAM
S. L.

Control



ISQUEMIA - ANOXIA
S. L.

Control

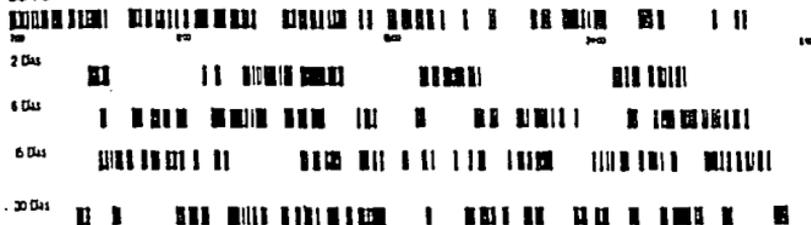
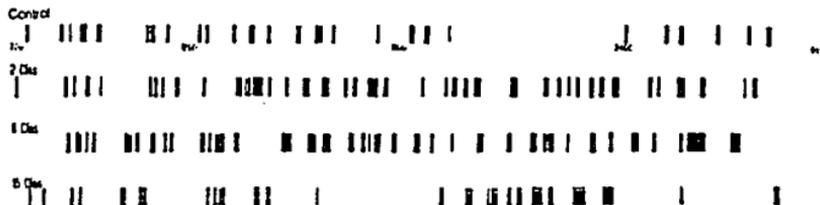


Figura 3.- Ilustración de los periodos de sueño de ondas lentas (barras negras) durante 23 h de registro electrográfico en un gato del grupo II (sham) y en un gato del grupo I (isquemia-anoxia), antes (control) y en diferentes días luego de las maniobras "sham" o de la isquemia-anoxia. Puede observarse en el primer caso, el incremento del número y de la duración de los periodos de sueño de ondas lentas, dos días después de las maniobras "sham". Por el contrario, la figura ilustra la reducción del número y/o la duración de los periodos del sueño de ondas lentas y el incremento de la latencia del primer periodo de esta fase del sueño, los días siguientes a la isquemia-anoxia cerebral global aguda.

SHAM
S. P.



ISQUEMIA - ANOXIA
S. P.



Figura 4.- Ilustración de los periodos de sueño paradójico (barras negras) durante 23 h de registro electrográfico en un gato del grupo II (sham) y en un gato del grupo I (isquemia-anoxia), antes (control) y en diferentes días luego de las maniobras "sham" o de la isquemia-anoxia. Puede observarse en el primer caso, el incremento del número y de la duración de los periodos del sueño paradójico 2 y 6 días después de las maniobras "sham". Por el contrario la figura ilustra la reducción del número de los periodos del sueño paradójico y el incremento de la latencia del primer periodo de ésta fase de sueño, los días siguientes a la isquemia-anoxia cerebral global aguda.

Los valores promedio correspondientes a la frecuencia/seg (número de descargas/seg) de la AMN de la FRM, el HIP y el SM en las diferentes condiciones experimentales, en los gatos del grupo I y en los gatos del grupo II, se ilustran en la Figura 5 . La frecuencia/seg de la AMN de la FRM no se modificó significativamente durante el estado de Al ni durante el SOL, los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia, en comparación con los valores de control previos a esta condición experimental en los gatos del grupo I; únicamente, se presentó una reducción significativa de la frecuencia/seg de la AMN durante el SP el día dos postisquemia. La frecuencia/seg de la AMN del HIP registrada en los días 2, 6 y 15, siguientes al episodio de isquemia-anoxia durante el SOL y el SP, no se modificó significativamente con respecto de sus propios valores de control previos a la isquemia en los gatos del grupo I. Por el contrario, durante el estado de AL, pudo apreciarse una reducción significativa de la frecuencia/seg de la AMN en el día 15 postisquemia. En el hipocampo no ocurrieron cambios significativos de la actividad multineuronal durante el sueño de ondas lentas en los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda . La frecuencia/seg de la AMN del SM durante el estado de Al , disminuyó significativamente el día 2 postisquemia y durante el SP además en los días 6, 15 y 30 siguientes al episodio de isquemia-anoxia, en comparación con los valores de control previos a esta condición experimental. Asimismo, la

frecuencia/seg de la AMN durante el SOL, se redujo significativamente 2 días después del episodio de isquemia-anoxia y aumentó significativamente los días 6, y 30 postisquemia en comparación con los valores de control previos al episodio de isquemia-anoxia.

En los gatos del grupo II, no se observaron modificaciones significativas de la actividad multineuronal los días siguientes a las maniobras simuladas (sham).

La Figura 6, ilustra los resultados del análisis espectral de potencia del electroencefalograma del hipocampo registrado durante el sueño paradójico, en condiciones de control y luego del episodio de isquemia-anoxia en un gato del grupo I y en un gato del grupo II. Puede observarse la disminución de la potencia de la banda θ , 2 días después del episodio de isquemia-anoxia y su desaparición a los 6, 15 y 30 días post-isquemia en el gato del grupo I. Por el contrario, no se observaron estas modificaciones en el análisis espectral de potencia que también se efectuó en los animales del grupo II, luego de las maniobras "sham". Esta desaparición del ritmo θ durante el sueño paradójico los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral, se observó en todos los gatos del grupo I. Por el contrario el ritmo θ registrado durante el sueño paradójico en los gatos del grupo II no se modificó luego de las maniobras "sham".

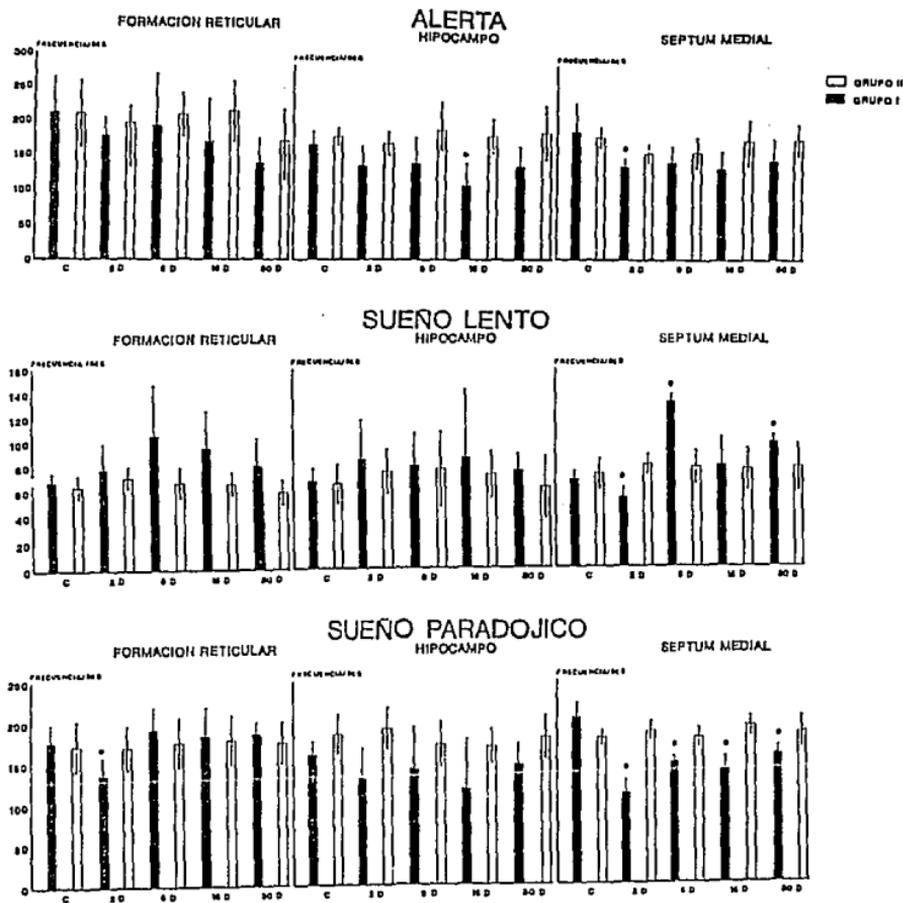


Figura 5.- Valores (MEDIA \pm DE) de la frecuencia/seg de la actividad multineuronal (ordenadas), de formación reticular mesencefálica (FRM), Hipocampo dorsal (HIP) y septum medial (SM), obtenidos en 6 gatos del grupo I durante los estados de alerta, sueño lento y sueño paradójico; antes y en diferentes días postisquemia (abscisas). Note la disminución en la frecuencia/seg durante el estado de alerta en los días postisquemia en la FRM, HIP y SM; el aumento en la frecuencia/seg durante el sueño lento en la FRM e HIP; así como disminución en la frecuencia/seg en el día 2 postisquemia y aumento progresivo en la frecuencia/seg en los días 6, 15 y 30 en el SM. En cambio durante el sueño paradójico, note el aumento en la frecuencia/seg durante los días 6, 15 y 30 post-isquemia en la FRM; así como, disminución en la frecuencia/seg en el HIP y SM en los días posteriores al paro cardiopulmonario.
* $p < 0.05$, prueba de Duncan, en comparación con los valores de control previos al periodo de isquemia-e-noda cerebral global y/gda o de las maniobras "sham".

SHAM

ISQUEMIA ANOXIA

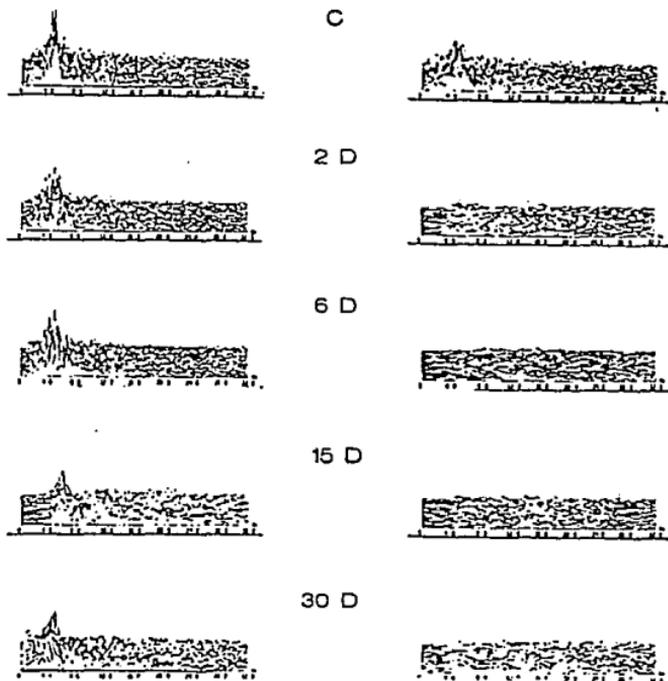


Figura 6.- Análisis espectral de potencias del electroencefalograma registrado en el hipocampo durante el sueño paradójico antes (C), y en diferentes días luego de las maniobras "sham" en un gato del grupo II o del periodo de ISQUEMIA-ANOXIA en un gato del grupo I. Puede observarse la reducción de la magnitud de la potencia de la banda theta y de las bandas correspondientes a las frecuencias rápidas del electroencefalograma, 2 días después de la ISQUEMIA-ANOXIA, y la desaparición de la banda theta, a partir del sexto día postisquemia. En contraste, las maniobras "sham", no afectaron las características del análisis espectral de potencia del electroencefalograma registrado en el hipocampo durante el sueño paradójico.

DISCUSION

En el presente estudio se investigaron las consecuencias de un período de isquemia-anoxia cerebral global aguda sobre las características de los ciclos de sueño y vigilia en gatos, y se evaluaron las modificaciones de la actividad multineuronal de diversas estructuras cerebrales durante el estado de alerta, sueño lento y sueño paradójico provocadas por dicho episodio de isquemia-anoxia. Asimismo, se investigaron las consecuencias de la isquemia-anoxia cerebral global aguda sobre la presencia y la magnitud del ritmo θ registrado en el hipocampo durante el sueño paradójico.

Para ello se utilizó un modelo de isquemia-anoxia cerebral global aguda en gatos, en el cual la isquemia-anoxia es consecuencia de la detención de la actividad cardíaca y de la ventilación pulmonar durante 10 min, y un período adicional de 2-4 min de isquemia-anoxia en tanto tuvieron éxito las maniobras de reanimación. De esta manera, en el término de 2-4 min el procedimiento de reanimación dio lugar a la reactivación del funcionamiento cardiovascular con una PAM entre 90 y 110 mm Hg, una vez que se reinició la ventilación mecánica controlada con FiO_2 100% al término del período de 10 min de isquemia-anoxia. Este modelo experimental y otros similares han sido utilizados por otros autores (Molinari y Laurent, 1976; Nemoto et al., 1977; Todd et al., 1982; Wauquier et al., 1987; Karpiak et al., 1989).

Diversos estudios destacan la importancia de mantener en estos modelos experimentales de isquemia-anoxia cerebral el control estricto sobre algunos componentes del medio interno, cuya modificación puede influir de manera importante en la magnitud del daño neuronal provocado por la isquemia-anoxia cerebral en animales de experimentación. Este es el caso de las variaciones de pH, PaCO₂ y glucosa (Rehncrona et al., 1985; Chopp et al., 1988; Hossmann, 1988; Lehmenkuhler et al., 1988; Vazquez-Cruz et al., 1990). En el presente estudio el período de isquemia-anoxia cerebral global aguda se inició cuando el pH, PaO₂, PaCO₂ y deficiencia de base se encontraban dentro de límites fisiológicos; asimismo, estos componentes del medio interno se mantuvieron dentro de límites fisiológicos a partir de 30-60 min luego del episodio de isquemia-anoxia hasta 6 horas después de éste, como lo indican los resultados de las determinaciones correspondientes. Asimismo, en los modelos experimentales de isquemia-anoxia cerebral tiene gran importancia el mantener la presión arterial media con valores superiores a 90 mm Hg para asegurar una adecuada presión de perfusión cerebral a partir de la restauración del funcionamiento cardíaco luego del episodio de isquemia-anoxia (Hope et al., 1978; Waltz, 1985; Rolfsen y Davis, 1989). En el presente estudio el registro continuo de la PAM proporcionó evidencia de que ésta se mantuvo entre 90-110 mm Hg durante 6 h a partir de la

reanimación en los gatos del grupo I o de las maniobras "sham" en los gatos del grupo II.

Por otro lado las características de los registros de EEG, en las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia, en el área parieto-occipital de la corteza cerebral y en las diferentes estructuras subcorticales; así como del electromiograma y oculograma que se registraron en el presente estudio durante 24 h como control previo al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda o a las maniobras "sham", coinciden con los descritos por otros autores. Por ejemplo la presencia de husos de sueño y ondas lentas (δ) durante el sueño de ondas lentas; así como actividad rápida (β), movimientos oculares rápidos y ausencia de tono muscular durante el sueño paradójico. Asimismo, en las condiciones de control las proporciones relativas de alerta, sueño lento y sueño paradójico fueron similares en el presente estudio a las reportadas por otros autores (Sterman et al., 1965; Jouvet, 1965; Ursin, 1968) en el gato.

Las modificaciones de las características del sueño encontradas los días postisquemia; es decir, la reducción del tiempo total de sueño como consecuencia principalmente de la reducción de la fase I del sueño de ondas lentas y de la fase paradójica del sueño, coinciden con los datos reportados por otros autores (Sainio y Putkonen, 1975) en un modelo de isquemia-anoxia cerebral global aguda de 5-6 min de duración en conejos; los cuales presentaron una reducción significativa

del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico durante los tres días siguientes a la isquemia-anoxia. La persistencia de estas alteraciones hasta 30 días post-isquemia, en el presente estudio, podría atribuirse a la mayor duración del período de isquemia-anoxia, ya que este factor determina en gran parte la magnitud de las alteraciones anatomofuncionales post-isquemia, mediante el incremento del número de componentes neuronales que resultan lesionados conforme aumenta la duración de la isquemia-anoxia (Nemoto, 1978; Plum, 1983; Dearden, 1985; Graham, 1985; Heuser y Guggenberger, 1985; Hossman, 1985; Kaplan et al., 1987; Kogure et al., 1988; Krause et al., 1988).

Por otra parte, la persistencia de las alteraciones de sueño que fue observada en el presente estudio hasta 30 días después del episodio de isquemia-anoxia, es mayor que la reportada para las alteraciones del sueño originadas por lesión de estructuras cerebrales específicas involucradas en los mecanismos neurales del sueño. Así, se ha reportado la recuperación de los patrones normales de sueño en gatos 15-30 días después de la lesión del rafe (Jouvet, 1965; Morgane y Stern, 1972) ó 15-21 días después de la lesión en el hipotálamo anterior (Sallanon et al., 1989). En cambio, se ha reportado que la interrupción del flujo sanguíneo en territorios de vasos cerebrales específicos, en seres humanos, dá lugar a diversas alteraciones de las características del sueño, las cuales persisten durante meses (Freeman et al.,

1974; Markand y Dyken , 1976; Schneider et al., 1977; Tamura et al., 1983; Korner et al., 1986; Giubilei et al., 1992). En estos estudios, la reducción del tiempo total de sueño y de la fase de sueño de ondas lentas, se ha relacionado con lesiones de las porciones pontina y mesencefálica de los núcleos del rafe; en tanto que lesiones extensas de la porción media del puente se han asociado con la reducción del sueño paradójico.

Cabe la posibilidad de que la reducción del tiempo total de sueño y de la fase I del sueño de ondas lentas observada en el presente estudio en los gatos del grupo I, sea consecuencia de la lesión y de las alteraciones provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda en el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales que participan en los mecanismos nerviosos de inducción del sueño , en particular del sueño de ondas lentas.

Diversos estudios han mostrado que la lesión de diversas estructuras cerebrales dá lugar a la reducción del tiempo total de sueño y del sueño de ondas lentas. Entre esas, destaca la lesión de los núcleos del rafe (Jouvet, 1969), los cuales junto con sus conexiones serotoninérgicas con la corteza cerebral, el hipotálamo posterior y estructuras del sistema límbico, están involucrados en los mecanismos de inducción del sueño y en la integración del sueño de ondas lentas (Sallanon, et al., 1985; Steriade y McCarley, 1990). A este respecto, se ha reportado que la isquemia-anoxia cerebral provoca modificaciones de la actividad

serotoninérgica en el sistema nervioso (Freemon et al., 1974; Zivin y Stashak, 1983; Matsumoto et al., 1984), los cuales parecen favorecer la lesión permanente de los componentes neuronales de las estructuras cerebrales que reciben inervación serotoninérgica, ya que la administración de antagonistas de receptores S_1 , reduce las lesiones provocadas por la isquemia (Zivin y Venditto, 1984; Zivin et al., 1986). Las alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgicas provocadas por la isquemia, podrían dar lugar a la lesión de componentes neuronales de estructuras nerviosas que participan en los mecanismos de integración del sueño, y ser la causa de la reducción del tiempo total de sueño y del sueño de ondas lentas observadas en el presente estudio; sin embargo en este, no se obtuvieron las evidencias histológicas al respecto.

En el presente estudio, la isquemia-anoxia cerebral global aguda también provocó, una reducción significativa de la cantidad de sueño paradójico el cual persistió hasta los 30 días post-isquemia. Se ha mostrado que la reducción del sueño paradójico puede ser provocada mediante lesiones electrolíticas del locus coeruleus en el gato (Jouvet, 1972; Gaillard, 1985 A; Gaillard, 1985 B) y en la rata (Lidbrink, 1973); aunque esta reducción también ocurre durante 2-3 semanas luego de la lesión de conglomerados neuronales del hipotálamo anterior incluyendo el área preóptica medial, área preóptica lateral y el núcleo hipotálamico anterior (Sallanon et al. 1989); en este caso la reducción del sueño paradójico

se acompaña de disminución concomitante del sueño de ondas lentas.

Así la reducción del sueño paradójico observado en el presente estudio podría atribuirse a la lesión o a la alteración funcional de diversas estructuras nerviosas involucradas en los mecanismos neuronales que dan lugar al sueño paradójico. Sin embargo, el presente estudio no aporta las evidencias acerca de la presencia y magnitud de la lesión de los componentes neuronales de las estructuras cerebrales involucradas en los mecanismos de integración del sueño.

Por el contrario, el incremento transitorio del tiempo total de sueño, así como de las fases de sueño de ondas lentas y de sueño paradójico observado en los gatos del grupo II, parece deberse a un fenómeno de rebote provocado por la interferencia del curso normal de los ciclos del sueño, atribuibles a las maniobras experimentales que se iniciaron entre las 9-10 h y terminaron entre las 18 y 19 h. A este respecto, diversos estudios han mostrado un incremento significativo del tiempo total y de las fases del sueño en los días siguientes a la privación del sueño en gatos y otros animales de experimentación (Jouvet, 1965; Ursin, 1971; Tobler, 1990; Lancel et al., 1990); así como, en seres humanos (Beersma et al., 1990; Gillberg, 1991)

Las modificaciones de la AMN registradas durante el sueño en la FRM, HIP y SM, luego del episodio de isquemia-anoxia en los gatos del grupo I, sugieren la persistencia de

alteraciones anatomofuncionales en estas estructuras hasta 15 o 30 días post-isquemia. En efecto, la reducción de la actividad multineuronal observada de manera consistente en el septum medial hasta el día 30 post-isquemia, pueden relacionarse con la lesión de componentes neuronales de esta estructura. A este respecto, se ha reportado que un período de isquemia-anoxia cerebral de 10 min de duración da lugar a una reducción importante de las neuronas del septum. En trabajos previos en los que se ha utilizado el mismo modelo de isquemia-anoxia cerebral global aguda, se ha reportado que ésta provoca la reducción de la actividad multineuronal del hipocampo y de la amígdala basolateral (Cervantes, et al., 1989, 1990) y que dicho fenómeno se asocia con diversas alteraciones neurológicas en los animales de experimentación (Todd et al., 1982). Sin embargo queda por aclarar, el significado de la reducción de la actividad multineuronal de las estructuras del sistema límbico que son muy vulnerables ante la isquemia-anoxia, en las alteraciones de los ciclos sueño-vigilia observadas en el presente estudio. Puede ser posible, que estas alteraciones, sean consecuencia de alteraciones anatomofuncionales de otras estructuras cerebrales, en este caso de los núcleos del rafe, que se involucra de manera directa en los mecanismos neurales del sueño y que las alteraciones permanentes de la actividad multineuronal del hipocampo, septum y amígdala basolateral provocadas por la isquemia-anoxia, indiquen la posibilidad de

que ocurran también alteraciones anatomofuncionales en otras estructuras cerebrales igualmente vulnerables ante la isquemia-anoxia.

La desaparición del ritmo θ durante el sueño paradójico, observada en el presente estudio como consecuencia de la isquemia-anoxia cerebral global aguda en los gatos del grupo I, puede considerarse como un indicador de la lesión y/o de la alteración funcional del circuito retículo-septo-hipocámpico cuya participación en la generación del ritmo θ ha sido establecida (Petsche et al., 1965; Kawamura y Domino, 1968; Polc y Monnier, 1970; Klemm, 1972 A, 1972 B; Radil-Weiss, 1980; Vertes, 1980, 1981, 1982 A, 1982 B; Brazhnik y Vinogradova, 1986). En efecto, se ha mostrado que la generación del ritmo θ durante el sueño paradójico, implica la ocurrencia de patrones de descarga en forma de grupos intermitentes de potenciales de acción en los componentes neuronales del septum medial, así como su transferencia a las células piramidales del hipocampo (Green y Arduini, 1954; Ranck, 1973; Assaf y Miller, 1978; Monmaur, 1982; Alonso, et al., 1987; Bland, 1986; Green et al., 1990). Estas estructuras son muy vulnerables a la isquemia-anoxia y se supone que ocurre una lesión de un gran número de sus componentes neuronales a partir de los 5 minutos de duración de la isquemia-anoxia (Ito et al., 1975; Pulsinelli et al., 1982, 1985; Hossman, 1985; Crain y Victor, 1988; Schmidt-Kastner et al., 1990).

A este respecto, también se ha reportado la disminución progresiva de la frecuencia y la amplitud del ritmo θ hipocámpico, superficial y profundo durante el sueño paradójico en ratas, los días siguientes a un episodio de 20 min de isquemia-anoxia cerebral, hasta casi su desaparición entre los días 8 y 15 post-isquemia (Monmaur, 1985; Monmaur et al., 1986; Thomson et al., 1988). Este fenómeno se relacionó con la pérdida de gran cantidad de componentes neuronales de la región CA1 del hipocampo, aunque no se encontró daño neuronal importante en otras regiones del hipocampo ni en el septum medial-banda diagonal de Broca. Cabe la posibilidad de que una lesión semejante hubiera ocurrido en los animales de experimentación utilizados en el presente estudio y esta fuera la causa de la desaparición del ritmo θ a partir del día 6 post-isquemia.

CONCLUSION

En el presente estudio, el análisis de las características electrográficas del sueño en gatos, indica que la isquemia-anoxia cerebral global aguda de 10-14 min de duración, provoca:

Alteraciones en las proporciones de los componentes de los ciclos sueño-vigilia; disminución del tiempo total de sueño, el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico, con aumento concomitante del tiempo total del estado de alerta; así como, aumento significativo de la latencia para el primer periodo de sueño de ondas lentas y sueño paradójico en los días posteriores al episodio de isquemia-amoxia. Asimismo, alteraciones en la frecuencia de la actividad multineuronal en el septum medial, durante los estados de alerta, sueño de ondas lentas y sueño paradójico; disminución y desaparición de los componentes del EEG de 4-7 Hz, correspondientes al ritmo θ hipocámpico.

BIBLIOGRAFIA

Abramson, N.S., Safar, P., y Detre, K.F. (1985): Neurologic recovery after cardiac arrest: Effect of duration of ischemia. Crit. Care Med., 13: 930-931.

Alonso, A., Gaztelu, J.M., Buño, Jr., W. y García-Austt, E. (1987): Cross-correlation analysis of septohippocampal neurons during theta-rhythm. Brain Res. 13(1): 135-146.

Assaf, S.Y. y Miller, J.J. (1978): The role of a raphe serotonin system in the control of septal unit activity and hippocampal desynchronization. Neuroscience, 3: 539-550.

The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates including men, Vol III (1960). American Physiological Society, Chapter X. pp. 1517-1713. Eds: Ariens-Kapper, C.V., Huber, G.C., Crosby, E.C. (Eds.). Hapner Publishing Co., New York.

Beersma, D.G.M., Dijk, D.J., Blok, C.G.H. y Everhardus, I. (1990): Rem sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate rem sleep rebound and to suppression of non-rem sleep intensity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 76: 114-122.

Bland, B.H. (1986): The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. Prog. Neurobiol. 26: 1-54.

Brazhnik, E.S. y Vinogradova, O.S. (1986): Control of the rhythmic bursts in the septal pacemaker of the theta-rhythm: Effects of anaesthetic and anticholinergic drugs. Brain Res. 380: 94-106.

Bremer, F. (1973): " Preoptic hypnogenic focus and reticular activating system " . Arch. Ital. Biol. 111: 85-111.

Brierly, J.B., Meldrum, B.S., y Brown, A.W. (1973) : The threshold of neuropathology of cerebral " anoxic-ischemic " cell change. Arch. Neurol., 29 : 367-364.

Buchwald, J.H., Holstein, S.B., y Weber, D.S. (1973) : Multiple unit recording technique, interpretation and experimental application. pp. 201-242. En : Thompson, R.F., Patterson, M.M. (Eds.). Bioelectric recording techniques, vol. 1A. Academic Press, New York.

C. White, B., C. Tribhuvan, R., J. Vander Laan, D., J. Degracia, D., S.Krause, G., y I. Grossman, L. (1972): Brain mitochondrial DNA is not damaged by prolonged cardiac arrest or reperfusion. J. Neurochem, 58:1716-1722.

Cervantes, M., Ruelas, R., Sánchez, R., y Alvarez-Resendiz, G. (1989) : Brain injury following cardiorespiratory arrest in cats. Bol. Estud. Med. Biol. México., 37: 17-27.

Cervantes, M., Chávez-Carrillo, I., y Antonio-Ocampo, A. (1990) : Modificaciones de la descarga multilineal de diversas estructuras cerebrales como consecuencia de isquemia-anoxia cerebral global aguda. XXXIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal., México.

Crain, J. B., y Victor, N.J. (1988): Selective neuronal cell death after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil. pp. 35-47. En: Somjen, G. (Eds.). Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke. Plenum Press, New York.

Chin, J.H., Buckholts, T.M., y De Lorenzo, R.J. (1985) : Calmodulin and protein phosphorylation: implications in brain ischemia. pp. 167-184. En : Kogure, K., Hossman, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in brain research. Vol. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Choi, D.W. (1988) : Calcium-mediated neurotoxicity : relationship to specific channel types and role in ischemic damage. T.I.N.S., 11 : 465-469.

Chopp, M., Welch, K.M.A., Tidwell, C.D., y Helpern, J.A. (1988) : Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia and hipoglycemia in cats. Stroke, 19: 1383-1387.

Daniel, W.W. (1991): BIOESTADISTICA (base para el

análisis de las ciencias de la salud). Ed. Limusa, 3a. edición. México, D.F.

Dearden, N.M. (1985) : Ischaemic Brain . Lancet, 2 : 225-229.

Earnest, M.P., Yarnel, P.R., Merrill, S.L., y Knap, G.L. (1980) : Long term survival and neurological status after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. Neurology (N Y), 30: 1298-1302.

Eisenberg, M.S., Copas, M.K., y Alstrom, A. (1980) : Management of out-of-hospital cardiac arrest : failure of basic emergence medical technician services. J.A.M.A., 243 : 1049-1051.

Freemon, F.R., Salinas-García, R.F., y Ward, J.W. (1974): Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 36:657-660.

Gaillard, J.-M. (1985)A: Biochemical pharmacology of paradoxical sleep. Br. J. Clin. Pharmacol. 16: 2055-2305.

Gaillard, J.-M. (1985)B: Involvement of noradrenaline in wakefulness and paradoxical sleep. pp.57-67: Wauquier, A., Gaillard, J.M., Monti, J.M., J.M. Radulovacky, M. (Eds.) Sleep : Neurotransmitters and Neuromodulators. Raven Press, New York.

Gaillard, J.-M., Nicholson, A.N., Pascoe, P.A. (1989): Neurotransmitter Systems. pp. 202-212. En: Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (Eds.) Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A.

Gillberg, M., Andersen, I. y Akersted, T. (1991): Recovery within day-time sleep after slow wave sleep suppression. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 78:267-273.

Gisvold, S.E., Safar, P., Hendrickx, H.L., Rad, G., Moosy, J., y Alexander, H. (1984) : Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. Anesthesiology, 60:

Giubilei, F., Iannilli, M., Vitale, A., Pierallini, A., Sacchetti, M.L., Antonini, G., y Fieschi, C. (1992): Sleep patterns in acute ischemic stroke. Acta Neurol. Scand. 86: 567-571.

Granger, C.V., Greer, D.S., Liset, E., Coulombe, R., y O'Brien, E. (1978): Measurements of outcomes of care for stroke patients. Stroke 9: 224-228.

Graham, D.I. (1985) : The pathology of brain ischemia and possibilities for therapeutic intervention. Br. J. Anaesth., 57: 13-17.

Green, J.D. y Arduini, A. (1954): Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol. 17: 533-557.

Green, E.J., McNaughton, B.L. y Barnes, C.A. (1970): Role of the medial septum and hippocampal theta rhythm in exploration-related synaptic efficacy changes in rat fascia dentata. Brain Res. 529: 102-108.

Griffiths, T., Evans, M.V., y Meldrum, B.S. (1982) : Intracellular sites of early calcium accumulation in the rat hippocampus during status epilepticus. Neurosci. Lett., 30: 329-334.

Guzmán-Flores, C., Alcaráz, M., y Fernández, Guardiola, A. (1958): Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Med. Biol. México., 16 : 29-31.

Heiss, W.D., y Rosner, G. (1983) : Functional recovery of cortical neurones as related to degrees and duration of ischemia. Ann. Neurol., 14: 294-301.

Heuser, D., y Guggenberger, H. (1985) : Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs. Br. J. Anaesth., 57: 23-33.

Hoff, J.T. (1986) : Cerebral protection. Neurosurg., 65: 579-571.

Hope, D.T., Branstrom, S.M., y Symon, L. (1978) : Restoration of neurological function with induced hypertension in acute experimental cerebral ischaemia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 41: 186.

Hossman, K.A., y Kleihues, P. (1973) : Reversibility of ischemic brain damage. Arch. Neurol., 29: 375-384.

Hossman, K.A. (1985) : Post-ischemic resuscitation in the brain : selective vulnerability versus global resistance. p.p. 3-17. En : Kogure, K., Hossman, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, vol. 63. Elsevier Science Publ. CO., New York.

Hossman, K.A. (1988) : Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. Crit. Care. Med., 16: 964-971.

Ito, V., Spatz, M., Walker, J.T., y Klatz, I. (1975) : Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. Acta Neuropathol. (Berl.), 32: 209-223.

Jouvet, M. (1962) : " Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables de différents phases du sommeil physiologique " Arch. Ital. Biol., 100: 125-206.

Jouvet, M. (1965) : Paradoxical sleep- A Study of its nature and mechanisms. pp. 20-62. En: Akert, K., Bally, C., and Easchade, J.P. (Eds.). Sleep mechanisms. Progress in Brain Research, Vol. 18. Elsevier Publishing Co., New York.

Jouvet, M. (1967) : Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev., 47: 89-98.

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

Jouvet, M. y Moruzzi, G. (1972) : Neurophysiology and

Neurochemistry of sleep and wakefulness. Springer-Verlag New York.

Jouvet, M. (1972): The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergeb. Physiol. **64**: 166-307.

Kaplan, J., Dimlich, R.V.M., Biros, M.H., y Hedges, J. (1987) : Mechanisms of ischemic cerebral injury. Resuscitation, **15**: 149-169.

Karpiak, S.E., Tagliavia, A., y Wakade, C.G. (1989) : Animal models for the study of drugs in ischemic stroke. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **29**: 403-414.

Katayama, Y., Tamura, T., P. Becker, D., y Tsubokawa, T. (1991): Calcium-dependent component of massive increase in extracellular potassium during cerebral ischemia as demonstrated by microdialysis in vivo. Brain Res. **567**: 57-63.

Katsura, M., Ino, T., y Kuriyama, K. (1991): Changes in content of neuroactive aminoacids and acetylcholine in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. Neurochem. **21**: 243-249.

Kawamura, H. y Domino, E.F. (1968): Hippocampal slow ("arousal") wave activation in the rostral midbrain transected cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. **25**: 471-485.

Kirino, T. (1982): Delayed neuronal in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res. **239**: 57-69.

Kirino, T., Tamura, A., y Sano, K., (1985) : Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia reversible and irreversible types of ischemic cell damage. p.p. 39-58. En : Kogure, K., Hossman, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research Vol. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Kirschenbaum, B., y Pulsinelli, W.A. (1990): Post hoc phosphorylation of proteins derived from ischemic rat hippocampus, striatum and neocortex. Brain Res. 512: 21-29.

Kitagawa, K., Matsumoto, M., Oda, T., Niinobe, M., Hata, R., Handa, N., Fukunaga, R., Isaka, Y., Kimura, K., Maeda, H., Mikoshiba, K. y Kamada, T. (1990): Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. Neuroscience. 35:551-558.

Klemm, W.R. (1972)A: Ascending and descending influences in the brain stem reticulum: A re-examination. Brain Res. 36:444-452.

Klemm, W.R. (1972)B: Effects of electric stimulation of brainstem reticular formation on hippocampal theta rhythm and muscle activity in anaesthetized, cervical and midbrain-transected rats. Brain Res. 41:331-334.

Kogure, K., Tanaka, J., y Araki, T. (1988) : The mechanism of ischemia-induced brain cell injury. Neurochem. Pathol. 7:145-170.

Kochs, E.M.D., E. Hoffman, W., Ph.D., Werner, Ch., M.D., Thomas, Ch., M.D., F. Albretch, R., y Schulteam, E.J., M.D. (1992): The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. Anesthesiology 76:245-252.

Korner, E., Flooh, E., y Reinhart, B. (1986): Sleep alteration in ischemic stroke. Eur. Neurol. 25 (Suppl.2): 104-110.

Kotila, M., Waltimo, O., Miemi, M.L., Laaksonen, R., y Lempinen, M. (1984) : The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. Stroke. 15: 1039--1044.

Krause, G.S., White, B.C., Aust, S.D., Nayini, N.R., y Kumar, K. (1988) : Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. Crit. Care. Med. 16: 714-726.

Kuroiwa, T., Bonnekoh, P., y Hossman, K-A. (1991): Therapeutic window of halothane anesthesia for reversal of delayed neuronal injury in gerbils: relationship to postischemic motor hyperactivity. Brain Res. 563:33-38.

Lancel, M., Van Riezen, H. y Glatt, A. (1990): Effects of circadian phase and duration of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the cat. Brain Res. 548:206-214.

Lehmenkuhler, A., Caspers, H., Speckman, E-J., Bingmann, D., Lipinski, H.G., y Kersting, U. (1988) : Neurons, glia, and ions in hypoxia, hypercapnia and acidosis. pp. 153-164. En : Somjen, G. (Eds.). Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke. Plenum Press, New York.

Lidbrink, P. (1973): The effect of lesions of ascending noradrenalin pathways on sleep and waking in the rat. Brain Res. 74:19-40.

Mabe, H., Nagai, H., Takagi, T., Umemura, S., y Ohno, M., (1986) : Effect of nimodipine on cerebral functional and metabolic recovery following ischemia in the rat brain. Stroke, 17: 501-505.

Markand, O.N., y Dyken, M.L. (1976): Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. Neurology 26:769-776.

Matsumoto, M., Kimura, K., Fujisawa, A., Matsuyama, T., Fukunaga, R., Yoneda, S. Wada, H. y Abe, H. (1984): Differential effect of cerebral ischemia on monoamine content of discrete brain regions of the mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). J. Neurochem. 42: 647-651.

Meldrum, B.S. (1981) : Metabolic effects of prolonged epileptic seizures and the causation of epileptic brain damage. pp. 175-187. En : Rose, F.C., (Eds.). Metabolic disorders of the nervous system. Pitman, London.

Meldrum, B., Evans, M., Griffiths, I., y Simon, R. (1985) : ischaemic brain damage. The role of excitatory activity of the calcium entry. Br. J. Anaesth., 57: 44-46.

Molinari, G.F., y Laurent, J.P. (1976) : A classification of experimental models of brain ischemia. Stroke, 7: 14-17.

Monmaur, P., (1982): Hippocampal theta rhythms from CA1 and dentate generators during paradoxical sleep of the rat: Differential alterations after septal lesion. Physiol. Behav. 28: 467-471.

Monmaur, P. y Thomson, M.A. (1985): Hippocampal-dentate theta disturbance after selective CA1 pyramidal cell damage in the rat. Brain Res. 328: 301-311.

Monmaur, P., Thompson, M.A. y M'Harzi, M. (1986): Temporal changes in hippocampal theta activity following twenty minutes of forebrain ischemia in the chronic rat. Brain Res. 378: 262-273.

Morgane, P.J. y Stern, W.C. (1972): Relationship of sleep to neuroanatomical circuits, biochemistry and behavioral. Ann. N.Y. Acad. Sci. 193: 95-111.

Myerburg, R.J., Conde, C.A., y Sung, R.J. (1980) : Clinical electrophysiologic, and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. Am. J. Cardiol., 68: 268-576.

Neiss, W.D. (1983) : Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. Stroke, 14: 329-331.

Nemoto, E.M., Bleyaert, A.L., Stezoski, S.W., Moosy, J., Rad, G.R., y Safar, P. (1977) : Global brain ischemia : a reproducible monkey model. Stroke, 8: 558-564.

Nemoto, E.M. (1978) : Pathogenesis of cerebral ischemia-anoxia. Crit. Care. Med., 6: 203-214.

Nemoto, E.M., Erdman, W., Strong, E., Rad, G.R., y Moosy J. (1979) : Regional brain PO2 after global ischemia in monkeys : evidence for regional differences in critical perfusion pressures. Stroke, 10: 44-51.

Petsche, H., Gogolak, G. y Van Zwiten, P.A. (1965): Rhythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 19:25-33.

Plum, F. (1983): What cause infarction in ischemic brain? Neurology (N Y). 33:222-233.

Polc, P. y Monnier, M. (1970): An activating mechanism in the pontobulbar raphé system of the rabbit. Brain Res. 22: 47-61.

Pulsinelli, W.A., Brierley, J.B., y Plum, F. (1982) : Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann. Neurol., 11: 491-498.

Pulsinelli, W.A. (1985) : Selective neuronal vulnerability . morphological and molecular characteristics. pp. 29-37. En : Kogure, K., Hossmann, K.A., Siesjö, B.k., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Radil-Weiss, T. (1980): Evidence for a system inhibiting reticulo-septo-hippocampal activity. pp.405-413. En: Hobson, J.A. and Brazier, B.A.M. (Eds.) the reticular formation Raven Press, New York.

Raichle, M.E., (1983) : The pathophysiology of brain ischemia. Ann. Neurol., 13:2-10.

Ranck, J.B. (1973): Studies of single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained cats. Part. 1. Behavioral correlates and firing repertoires. Exp. Neurol. 41: 461-531.

Rehncrona, S., Rosen, I., y Smith, M-L. (1985) : Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiologic and metabolic variables. Exp. Neurol. 87: 458-473.

Ridenour, R.T., M.D., S. Warner, D., M.D., M. Todd, Michael, M.D., X., y Gionet, T., M.D. (1992): Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. Anesthesiology **76**: 807-812.

Robinson, R.G. (1979): Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemisphere cerebral infarction in the rat. Science **205**: 707-710.

Rolfson, M.L., y Davis, W.R. (1989): Cerebral function and preservation during cardiac arrest. Crit. Care. Med. **17**: 283-292.

Ruckebusch, Y. y Gaujoux, M. (1976): Sleep patterns of the laboratory cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. **41**: 483-490.

Safar, P. (1978): Introduction: On the evolution of brain resuscitation. Crit. Care. Med. **6**: 199-202.

Safar, P. (1982): Reanimatology: The science of resuscitation. Crit. Care. Med. **10**: 134-136.

Safar, P. (1984): Recent advances in cardiopulmonary-cerebral resuscitation: a review. Ann. Emerg. Med. **13**: 856-861.

Sainio, K. y Putkonen, P.T.S. (1975): Sleep-waking cycle in rabbits after cerebral ischemia. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. **39**: 663-666.

Sallanon, M., Buda, C., Janin, M. Y Jouvett, M. (1985): Implication of serotonin in sleep mechanisms: Induction, facilitation? pp. 135-140. En: Wauquier, A., Gaillard, P.M., Monti, J.M., Radulovacky, M. (Eds.). Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators. Raven Press, New York.

Sallanon, M., Denoyer, M., Kitahama, K., Aubert, C., Gay, N. y Jouvett, M. (1989): Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the

cat. Neuroscience, 32:669-683.

Schefler, W.C. (1981) : Bioestadística. Fondo Educativo Interamericano, S.A., México.

Schlaepfer, W.W., y Zimmerman, V.J.P. (1985) : Mechanisms underlying neuronal response to ischemic injury. Calcium activated proteolysis of neurofilaments. pp. 185-196. En : Kogure, K., Hossman, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vo. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Schmidt-Kastner, R., Grosse, O.B. y Hossman, K.-A. (1970) : Pattern of neuronal vulnerability in the cat hippocampus after one hour of global cerebral ischemia. Acta Neuropath. 79:444-455.

Smith, M.-L., Auer, R.N. y Siesjo, B.K. (1984) : The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2-10 min of forebrain ischemia. Acta Neuropath. 64: 319-332.

Snyder, P.S., Niemer, W.T. (1961) : A stereotaxic atlas of cat brain. University of Chicago Press, Chicago, Il.

Schneider, E., Ziegler B., Jacobi, P. y Maxion, H. (1977) : Sleep EEG alterations in patients suffering from circulatory disturbances : relation to neurological and psychopathological changes. Archive fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 223: 131-138.

Siesjo, B.K., y Wieloch, T. (1985) : Cerebral metabolism in ischaemia : neurochemical basis for therapy. Br. J. Anaesth., 57:47-62.

Siesjo, B.K. (1988) : Calcium, ischemia and death of brain cells. Ann. N.Y. Acad. Sci., 522:638-661.

Simon, R.P., Griffiths, T., Evans, M.C., Swan, J.H., y Meldrum, B.S. (1984) : Calcium overload in selective vulnerable neurones of the hippocampus during and after

ischemia: an electron microscopic study in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab. 4:350-361.

Snyder, B.D., Ramirez-Lasepas, M., y Lippert, D.V. (1977) : Neurological status and prognosis after cardiopulmonary arrest. I. a retrospective study. Neurology, 27:807-811.

Steen, P.A., Gisvold, S.E., Midle, J.H., Newberg, L.A., Scheithauer, B.W., Lanier, W.L., y Michenfelder, J.D. (1985) : Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. Anesthesiology, 62: 406-414.

Steriade, M. y W. McCarley, R. (1990): Brainstem control of wakefulness and sleep. Plenum Press, New York.

Steriade, M., Gloor, P. Llinás, R.R., Lopes Da Silva, F.H. y Mesulam, M.M. (1990): Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 76 : 481-508.

Sterman, M.B., Knauss, T., Lehmann, D. y Clemente, C.D. (1965) : Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 19: 509-517.

Suzuky, R., Yamaguchi, T., L.I., C.L., y Klatzo, I. (1983) : The effects of 5- minute ischemia in mongolian gerbils. II. Changes of spontaneous neuronal activity in cerebral cortex and CA1 sector of hippocampus. Acta Neuropathol 60: 217-222.

Suzuky, R., Yamaguchi, T., Inaba, Y., y Wagner, H. G. (1985) : Microphysiology of selective vulnerable neurones. pp. 59-68. En: Kogure, K., Hossman, K.-A., Siejo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular Mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Standards and guideness for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC) (1986). J.A.M.A., 255 :2905-2954.

Tamura, K., Karacan, I., Williams, R.L. y Meyer, J.S. (1983) : Disturbances of sleep-waking cycle in patients with vascular brainstem lesions. Clin. Electroenceph., 14: 35-46.

Thomson, M.A., Pellet-Gonaret, M.H., Willig, F., M'Harzi, M. y Monmaur, P. (1988): Effects of unilateral cerebral ischemia on the hippocampal theta depth profile in the ether-anesthetized mongolian gerbil. Exp. Neurol. 99:225-233.

Tobler, I. y Scherschlicht, R. (1990): Sleep and EEG slow wave activity in the domestic cat: Effect of sleep deprivation. Behav. Brain Res. 37:109-118.

Todd, M.M., Chadwick, H.S., Shapiro, H.M., Dunlop, B.J., Marshall, L.F. y Dueck, R. (1982) : The neurologic effects of thiopental following experimental cardiac arrest in cats. Anesthesiology, 57: 76-87.

Tominaga, T., Kure, S., Narisawa, K., y Yoshimoto, T. (1993): Endonuclease activation following focal ischemic injury in the rat brain. Brain Res. 608:21-26.

Tsubokawa, H., Oguro, K., Robinson, H.P.C., Masuzawa, T., Kirinos, T. y Kawai, N. (1992): Abnormal Ca^{++} homeostasis before cell death revealed by whole cell recording of ischemic CA1 hippocampal neurons. Neuroscience, 49:807-817.

Ursin, R. (1971): Differential effect of sleep deprivation on the two slow wave sleep stages in the cat. Acta Physiol. Scand. 83:352-361.

Ursin, R. (1968) : The two stages of slow wave sleep in the cat and their relation to REM sleep. Brain Res., 11:347-356.

Van Huffelen, A.C., Poortuliet, D.C.J. y Van Der Wulp, C.J.M. (1984) : Quantitative electroencephalographic in cerebral ischemia. pp. 3-28. En: Pfurttscheller, G., Jonkman, E.H., Lopez Da Silva, F.H. (Eds.). Brain Ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques. Progress in Brain Research Vol. 62. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Vazquez-Cruz, J., Marti, Villalta, J.L., Ferrer, I., Peréz-Gallofre A., y Folch, J. (1970) : Progressing cerebral infarction in relation to plasma glucose in gerbils. Stroke, 21: 1621-1624.

Vertes, R.P. (1980): Brain stem activation of the hippocampus: A role for the magnocellular reticular formation and the MLF. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 50:48-58.

Vertes, R.P. (1981): An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. J. Neurophysiol. 46:1140-1159.

Vertes, R.P. (1982)A: Brainstem control of the events of REM sleep. Prog. Neurobiol. 22:159-186.

Vertes, R.P. (1982)B: Brainstem generation of the hippocampal EEG. Prog. Neurobiol. 19: 159-186.

Waltz, A.G. (1985) : Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in non-ischemic cerebral cortex. Neurology, 18: 458-473.

Wauquier, A., Edmonds, H.L., y Clincke, G.H.C. (1987) : Cerebral resuscitation: pathophysiology and therapy. Neurosci. Behav. Rev., 11: 287-306.

Wauquier, A., Ashion, D., y Clincke, H.C. (1988) : Brain ischemia as a target for Ca⁺⁺ entry blockers. Ann. N.Y. Acad. Sci. 522: 478-490.

Welsh, F.A. (1985) : Role of vascular factors in regional ischemic injury. pp. 19-27. En : Kogure, K., Hosman, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

White, B.C., Aust, S.D., Arfors, K.E., y Aronson, L.D. (1984) : Brain injury in ischemic-anoxia : Hypothesis extension. A tale of two ions? Ann. Emerg. Med., 13: 862-867.

White, C.B., Tribhuvan, C.R., Vander, Laan, J.A. DeGarcia, J.D., Krause, S.A. y Grossman, I.L. (1992): Brain Mitochondrial DNA is not damaged by prolonged cardiac arrest or reperfusion. J. Neurochem. 58: 1716-1722.

Wieloch, T., (1985) : Neurochemical correlates of selective neuronal vulnerability. pp. 69-85. En : Kogure, K., Hossmann, K.A., Siejo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol. 63. Elsevier Science Publ. Co., New York.

Winegar, C.P., Henderson, O., White, B.C., Jackson, R.E., O'Hara, T., Krause, G.S., Vigor, D.N., Kontry, R., Wilson, W., y Shelby-Lane, C. (1983) : Early amelioration of neurological deficit by lidoflazine after fifteen minutes of cardiopulmonary arrest in dogs. Ann. Emerg. Med., 12: 471-477.

Winters, W.D., Mori, K., Spooner, C.E., y Kado, R.T. (1967) : Correlation of reticular and cochlear multiple unit activity with evoked responses during wakefulness and sleep. I. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 23: 539-545.

Yotis, A. y Vigouret, J.M. (1982) : Modifications de la neurotransmission dans l'infarctus cerebral. Agressologie, 23: 9-12.

Zivin, J.A. y Stashak, J.S. (1983): The effect of ischemia on biogenic amine concentrations in the central nervous system. Stroke 14: 556-562.

Zivin, J.A. y Venditto, J.A. (1984): Experimental CNS ischemia: Serotonin antagonists reduce or prevent damage. Neurology 34 : 469-474.

Zivin, J.A., M.D., Ph. D. y DeGirolami, U. M.D. (1986): Studies of the influence of biogenic amines on central nervous system ischemia. Stroke 17: 509-514.