

2 of 24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

KINDLING EN EL HIPOCAMPO VENTRAL
DE GATO. DURANTE SUEÑO PARADOJICO.

T E S I S
Que para obtener el título de
LICENCIADO EN BIOLOGIA
p r e s e n t a

JOSE LUIS BATA GARCIA



FALLA DE ORIGEN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

KINDLING EN EL HIPOCAMPO VENTRAL DE GATO DURANTE
SUEÑO PARADOJICO

TESIS PROFESIONAL QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE BIOLOGO PRESENTA:

JOSE LUIS BATA GARCIA

INDICE

EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL -----	1
MODELOS DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL -----	2
MODELO DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL POR ESTIMULACION ELECTRICA REPETIDA DE BAJA INTENSIDAD (ENCENDIMIENTO) -----	3
ALTERACIONES DEL SUEÑO EN PACIENTES EPILEPTICOS -----	5
ESTRUCTURAS NERVIOSAS RELACIONADAS CON EL SUEÑO Y LA ACTIVIDAD HIPOCAMPICA -----	5
ESTRUCTURAS NERVIOSAS RELACIONADAS CON EL SUEÑO -----	6
RITMO THETA HIPOCAMPICO, CARACTERISTICAS Y ESTRUCTURAS QUE LO GENERAN, SU RELACION CON EL CICLO SUEÑO-VIGILIA -----	10
EPILEPSIA EXPERIMENTAL Y ALTERACIONES DEL SUEÑO -----	15
PARTICIPACION DEL HIPOCAMPO EN LA EPILEPSIA Y EL SUEÑO -----	15
HIPOTESIS -----	18
OBJETIVOS -----	19
MATERIAL Y METODO -----	20
EVOLUCION DEL ENCENDIMIENTO HIPOCAMPICO DE ACUERDO AL AREA ESTIMULADA -----	20
INFLUENCIA DEL ENCENDIMIENTO HIPOCAMPICO SOBRE LA ORGANIZACION DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA -----	21
INFLUENCIA DE LA ORGANIZACION DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA SOBRE LA EVOLUCION DEL ENCENDIMIENTO HIPOCAMPICO -----	22
RESULTADOS -----	23
DISCUSION -----	26

CONCLUSIONES	31
FIGURAS	32
TABLAS	40
APENDICE	44
BIBLIOGRAFIA	45

ANTECEDENTES:

I. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.

La epilepsia es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones motoras. De acuerdo al tipo de crisis en función del probable sitio de su origen en el encéfalo, la epilepsia se clasifica como: (1) crisis parciales que comienzan localmente; (2) crisis generalizadas, simétricas bilaterales sin inicio local; (3) crisis no clasificadas. Puesto que la epilepsia del lóbulo temporal es un ejemplo de crisis parciales con generalización secundaria, nos limitaremos a definir con más detalle este tipo de crisis.

En las crisis parciales la descarga excesiva se origina en un grupo de neuronas en cualquier parte del encéfalo que no sea el sistema mesodiencefálico. La descarga puede mantenerse localizada, difundirse localmente o diseminarse con amplitud para afectar el sistema mesodiencefálico, el cual puede entonces ser activado produciendo una convulsión generalizada secundaria al fenómeno cortical primario. La epilepsia del lóbulo temporal es ejemplo de este tipo de crisis.

En humanos se ha encontrado que las crisis del lóbulo temporal constituyen la tercera parte de todos los tipos de epilepsia. El lóbulo temporal es particularmente vulnerable al daño y, por tanto, a la producción de focos epileptógenos, debido a traumatismo, anoxia, infección, tumor, etc. A diferencia del ataque epiléptico leve de las crisis generalizadas, la crisis del lóbulo temporal se manifiesta a cualquier edad y a menudo puede presentarse como preludio de una crisis mayor (Sutherland y col.,

1977).

II. MODELOS DE EPILEPSIA EXPERIMENTAL.

El mecanismo preciso que interviene en la descarga neuronal excesiva de la epilepsia no ha sido dilucidado (Brazier, 1972; Barnes, 1986). Con el objetivo de conocer y comprender los mecanismos que intervienen en la generación y modulación de las manifestaciones epilépticas y ante la limitación natural que existe al intentar estudiar la epilepsia en humanos mediante ensayos farmacológicos, se han desarrollado diversos modelos de epilepsia experimental en animales, los cuales permiten el estudio de áreas precisas capaces de generar convulsiones y los mecanismos de propagación y modulación de descargas excesivas originadas en estas áreas.

Mientras que múltiples tipos de estimulación provocan crisis en la mayoría de los animales, la estimulación audiogénica es peculiar en ratas, ratones y conejos, así como la fótica lo es en los babuinos (Papio papio) (Killam y col., 1967). En los gerbils mongólicos (Meriones unguiculatus) las crisis son disparadas por estímulos tales como colocar al animal en un nuevo ambiente (Kaplan, 1975; Mouritzen Dam y col., 1981); la sensibilidad se ha visto aumentada de un 60 a un 97 % por crianza (Loskota y col., 1974). Otro aspecto a considerar en los modelos experimentales es la edad del animal, ya que la excitabilidad del Sistema Nervioso Central se modifica durante su desarrollo y con la edad.

Algunas anomalías metabólicas son capaces de provocar crisis convulsivas; las más frecuentes son la hipoglucemia, las alteraciones electrolíticas, la uremia, los trastornos de la circulación sanguínea, el aumento de la presión de oxígeno, la deficiencia de vitamina B6, la narcolepsia, etc. Por otra parte,

Los agentes externos que provocan crisis son abundantes; de estos, en epilepsia experimental suelen utilizarse entre otros los siguientes: el pentilene-tetrazol (metrazol), la penicilina, el aluminio, el cobalto, el tungsteno, etc. Las características clínicas, electrográficas, y de latencia de aparición (segundos a meses), dependen de la substancia epileptogénica y de su vía de administración.

Desde que Fritsch y Hitzig (1870) demostraron que la estimulación de la corteza motora con corriente galvánica producía crisis convulsivas, la estimulación eléctrica ha sido ampliamente utilizada para la localización de áreas cerebrales capaces de generar epilepsia. Así, Penfield y Jasper (1954) localizaron diferencias motoras utilizando la estimulación discreta de la corteza cerebral; además estos mismos investigadores sugirieron la existencia de un sistema "centro-encefálico" que coordina a ambos hemisferios durante la propagación de las crisis.

Modelo de epilepsia experimental por estimulación eléctrica repetida de baja intensidad ("encendido"):

Los estudios realizados por Goddard (1967) demostraron que los estímulos eléctricos repetidos de baja intensidad aplicados a diversas áreas subcorticales del encéfalo de la rata son capaces de inducir crisis epilépticas. En tales estudios se observó que las manifestaciones motoras de las posdescargas inducidas por la estimulación eléctrica, aplicada una vez al día, se incrementaron en complejidad con la repetición de las crisis epilépticas. Asimismo, se observó que el número de estimulaciones requeridas para inducir crisis generalizadas fue significativamente menor en la amígdala que en las otras áreas subcorticales estimuladas (p. ej. hipocampo, corteza entorrinal, etc.). A los cambios progresivos que resultaron de la estimulación eléctrica repetida de baja intensidad se les definió por Goddard y sus colaboradores

(1969) como "efecto de encendido". El modelo de epilepsia experimental definido como "encendido" es un modelo de epilepsia crónica lo que lo semeja más a la epilepsia en humanos, puede ser aplicado a diversas especies de animales, nos permite controlar una amplia gama de condiciones experimentales como son: umbral de intensidad para inducir posdescarga, intervalo entre estímulos y, duración, frecuencia y amplitud del estímulo; y asimismo, nos permite una definición anatómica precisa.

Modelo químico del encendido: No obstante, el concepto tradicional del encendido se basa en la estimulación eléctrica repetida de baja intensidad (Goddard y col., 1969), algunos otros trabajos también se refieren a los cambios permanentes en el cerebro por aplicación de pequeñas dosis de carbacol (Vosu y Wise, 1975), y de pentilinetetrazol (Mason y Cooper, 1972), como modelo químico del encendido.

Vosu y Wise (1975) observaron que el patrón de desarrollo de crisis y las sensibilidades relativas de amígdala e hipocampo fueron similares al aplicar estimulación eléctrica repetida que al aplicar estimulación colinérgica repetida, sugiriendo un importante papel de los circuitos colinérgicos en la propagación subcortical de la actividad epiléptica. Sin embargo, las substancias colinérgicas se propagan y tienen acción distal al sitio de su aplicación, por lo que este tipo de datos deben ser interpretados cautelosamente.

Por otra parte, Piredda y sus colaboradores (1986) encontraron que no hay incremento en la transmisión sináptica (potenciación de largo término) (Andersen y Hvalby, 1986) en la región del giro dentado del hipocampo in vitro después de encendido por pentilinetetrazol, la cual ha sido reportada en el encendido por estimulación eléctrica (Maru y col., 1982), lo que sugeriría que mecanismos diferentes actúan para cada condición experimental.

III. ALTERACIONES DEL SUEÑO EN PACIENTES EPILEPTICOS.

La participación del sueño en la epilepsia, fue propuesta por Gibbs (1948), al localizar la presencia de espigas epilépticas en el electroencefalograma (EEG) de la región temporal, durante el sueño de pacientes con epilepsia psicomotora. Igualmente, diversas investigaciones en humanos, han sugerido una influencia del sueño sobre la epilepsia al observar que el sueño paradójico inhibe casi toda actividad epiléptica (Delange y col., 1962; Besset, 1982), mientras que la privación del sueño facilita la ocurrencia de crisis (Rodin y col., 1962; Gunderson y col., 1973).

La influencia moduladora de la actividad epiléptica sobre la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia ha sido sugerida por diversos trabajos entre los que podemos destacar el de Baldy-Moulinier y sus colaboradores (1984) en epilepsia del lóbulo temporal en humanos; en ellos encontró un decremento en el sueño paradójico (SP), períodos más cortos de SP, más cortos estados 3-4 de sueño de ondas lentas (SOL), más largos estados 1-2 de SOL y más vigilia, asociados con la repetición de ataques parciales complejos o generalización secundaria de crisis epilépticas.

1. Estructuras nerviosas relacionadas con el sueño y la actividad hipocámpica.

Antes de discutir sobre el efecto que la actividad epiléptica provocada por estimulación del hipocampo, pudiera tener sobre la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia, considero indispensable mencionar primero algo sobre las estructuras que se ha propuesto intervienen en dicha organización, su relación con el hipocampo y la electrofisiología de este último.

Estructuras nerviosas relacionadas con el sueño:

a) Estructuras responsables de la generación y mantenimiento de la vigilia:

La teoría del sistema reticular activante de Moruzzi y Magoun (1949) sugiere al hipotálamo posterior como una parte rostral de tal sistema, que mantiene al animal despierto. Por otra parte, se ha encontrado que las lesiones del hipotálamo posterior por coagulación o por sección (Hobson, 1965), o su congelamiento (Naquet y col., 1962; 1965), pueden suprimir la vigilia conductual y electrográfica.

La existencia de un generador de vigilia a nivel del tallo cerebral, por otro lado, ha sido propuesta en base a observaciones realizadas en diversos experimentos. Los estudios realizados por Lydic y sus colaboradores (1987a) revelaron que la descarga de neuronas del núcleo del rafé dorsal (NRD) contribuye al mantenimiento de la vigilia y que el cese de activación de estas neuronas permite la expresión de ondas ponto-genículo-occipitales (PGO) y del SP. Los registros del NRD revelaron una descarga lenta y regular durante la vigilia, una lentificación significativa de descarga durante el SOL y casi un cese de descarga durante el SP (Shima y col., 1986; Lydic y col., 1987a; 1987b). Por otro lado, se ha demostrado que la estimulación eléctrica del NRD produce vigilia (Jacobs y col., 1973; Jouvet, 1984), mientras que el congelamiento de los núcleos del rafé en el gato a temperaturas que detienen la actividad de células serotoninérgicas induce al sueño (Cespuoglio y col., 1981). Los resultados en otros estudios revelaron el mismo patrón de descarga para los núcleos del rafé magno (Cespuoglio y col., 1981; Fornal y col., 1985), del rafé pálido (Sakai y col., 1983), del rafé central (Hobson y col., 1983), y del central superior (Rasmussen y col., 1984), sugiriendo la participación de todos

estos núcleos en la generación y el mantenimiento de la vigilia, probablemente a través de la inhibición de estructuras generadoras del sueño (Sakai y Jouvet, 1980).

b) Estructuras responsables de la generación y mantenimiento del SMI:

En condiciones vigadas, la ablación de la convexidad dorsal entera y de las regiones medial y cingulada de la corteza no interfiere con los trenes de husos mientras que las ablaciones confinadas a la corteza orbital sola suprimen completamente estos potenciales en la corteza y en el tálamo. Entonces, la corteza orbital parece ser la única región de la neocorteza que desempeña un papel crucial en la regulación de la función sincronizante tálamo-cortical.

La participación del hipotálamo anterior y de otras estructuras del cerebro anterior en la aparición y regulación del sueño lento, se ha demostrado por una serie de experimentos. Por ejemplo, se ha encontrado que el calentamiento localizado (Menedek y col., 1982; Roberts y Robinson, 1969), y la estimulación eléctrica (Serman y Clemente, 1962) del área preóptica induce sueño con sincronización cortical. Se ha encontrado que el ciclo sueño-vigilia en el gato (McGinty y Serman, 1968; Sallanon y col., 1987) y en la rata (Szymusiak y Satinoff, 1984) es severamente alterado después de las lesiones electrofíticas del área preóptica del cerebro anterior basal, con notable reducción de la fase de sueño caracterizada por sincronización cortical. Igualmente, se ha observado en estudios realizados en el gato, que las lesiones provocadas por ácido kaínico en la substancia innominata y la banda diagonal de Broca, así como el área preóptica lateral (Szymusiak y McGinty, 1986), redujeron la duración del SMI, suprimieron el SP e incrementaron la duración de la vigilia. Se ha sugerido que la reducción del SMI observada en estos estudios pudo ser debida a la lesión de

fibras facilitantes extendiéndose desde el área preóptica hasta estructuras implicadas en la inducción del SDL (p. ej. tálamo) o en la inhibición de estructuras de vigilia localizadas en el hipotálamo posterior (Kuoella, 1967; Sallinen y col., 1966a; 1966b). Sin embargo, la participación de cuerpos neuronales del cerebro anterior no puede descartarse, pues estudios realizados por Szymusiak y McGinty (1986) por medio de registros unitarios en el gato han dado evidencia de la presencia de neuronas activas durante el sueño en el cerebro anterior ventral. Estas células estuvieron relativamente inactivas durante los períodos de vigilia y descargaron principalmente durante el SDL. Además, la descarga de células activas en el sueño se anticipó al inicio del mismo.

Por otro lado, durante el SDL las neuronas talámicas se activan en trenes de espigas intercaladas con largos períodos de silencio en estrecha relación con secuencias de husos (7-14 Hz), en oposición a su actividad sostenida de espiga simple durante la desincronización del EEG. Los trenes de alta frecuencia son característicos de las neuronas talámicas durante el sueño. Estos se mantienen sin cambio en las neuronas ventrolaterales después de las lesiones de sus principales fuentes aferentes: los núcleos cerebelosos profundos (Steriade y col., 1971); y desaparecen conforme el microelectrodo se aleja de los límites talámicos a otras estructuras diencefálicas (Glenn y Steriade, 1982). Patrones en trenes de espigas de las células reticulares específicamente ocurren durante el SDL. La ritmicidad de trenes espontáneos en neuronas talámicas proyectando corticalmente depende de las interacciones sinápticas entre estas mismas y las neuronas reticulares talámicas (Domich y col., 1986). La destrucción de los núcleos talámicos por coagulación (Lindsley y col., 1950), sección (Cordeau y col., 1965), o aspiración (Naquet y col. 1965) suprime a los husos corticales durante el inicio del sueño mientras que las ondas lentas persisten.

c) Estructuras responsables de la generación y mantenimiento del SP:

La participación de la neocorteza y del cerebelo en la aparición del SP ha sido ampliamente discutida por varios investigadores.

En el animal neocortecado, el SP está caracterizado por la aparición de una actividad theta constante al nivel del hipocampo ventral, por espigas pontinas monofásicas, y por signos periféricos similares a aquellos del animal intacto. El decremento del tono muscular es total y los trenes de movimientos oculares rápidos (MOR) están aun presentes (Jeannerod y col., 1965) así como también los otros movimientos fásicos musculares (movimientos clónicos). La periodicidad y la duración del SP son similares a aquellos en el animal intacto. Así pues, la neocorteza no parece tomar parte en el disparo del SP, en el desarrollo inicial del ritmo theta hipocámpico, o en la mayoría de las manifestaciones periféricas características de este estado (Jouvet, 1962).

La remoción parcial (vermis anterior o posterior, o hemisferio derecho) (De Andrés y Reinoso-Suárez, 1979; García-Uría y col., 1978), o total (Jouvet, 1962; Paz y col., 1982) del cerebelo, no sólo no impide la aparición del SP, sino que provoca un incremento significativo en la duración media del mismo, y en la densidad de los MOR, al igual que un incremento en el SOL y un decremento en la vigilia sugiriendo la participación de la corteza cerebelosa en el mantenimiento de la vigilia. Contrariamente, las lesiones del núcleo interpósito resultan en un incremento en la vigilia y una disminución del SOL y del SP (De Andrés y Reinoso-Suárez, 1979), lo que sugeriría la participación de estos núcleos cerebelosos en la aparición del SP. Apoyando esta hipótesis se ha observado que las células del interpósito incrementan su tasa de activación durante el SP respecto a la vigilia y su más alta tasa de activación la

alcanzan durante actividad fásica (aparición de MOR) del SP (Palmer, 1979).

La hipótesis de la participación del campo tegmental gigantocelular en la aparición de los componentes fásicos y tónicos del SP se ha visto fuertemente apoyada. Se ha demostrado, por ejemplo, que la transección de la formación reticular (Webster y col., 1986) así como las lesiones bilaterales por radiofrecuencia (Jones, 1979) afectando el campo tegmental gigantocelular, anulan totalmente el SP. Por su parte, Baghdoyan y sus colaboradores (1982; 1987a; 1987b) han encontrado que las microinyecciones de agonistas colinérgicos (neostigmina y carbacol) aplicadas en el campo tegmental gigantocelular inducen un estado como de SP de larga duración.

La participación de otras estructuras mesencefálicas en la aparición de los componentes tónicos y fásicos del SP ha sido propuesta en otros estudios empleando lesiones. Así por ejemplo, los estudios de Jouvet y Delorme (1965) han mostrado que las lesiones bilaterales del locus coeruleus (LC) por radiofrecuencia, suprimen la aparición de la atonía muscular que se presenta en condiciones normales durante el SP. Por otro lado, Sakai (1980) ha encontrado que las lesiones bilaterales por coagulación electrofónica en el área X (que está localizada en el mesencéfalo caudal y puente rostral, y que envía fibras al núcleo geniculado lateral) suprimen las ondas PGD del SP.

B. Ritmo theta hipocámpico, características y estructuras que lo generan. Su relación con el ciclo sueño-vigilia:

Característicamente, diferentes patrones de actividad hipocámpica han mostrado estar asociados con los estados de la vigilia y el sueño. Intervalos de ondas lentas parecen alternar con una mezcla de actividad lenta y rápida en el hipocampo del conejo. Cuando el registro cortical exhibe husos, el del

hipocampo muestra actividad irregular lenta y rápida de alta amplitud y es relativamente "desincronizado". Sin embargo, a veces las ondas lentas sincronizadas pueden ser vistas en el hipocampo cuando los husos están presentes en la corteza cerebral. En el gato y el mono los mismos rasgos generales se han observado. (Green y Arduini, 1954).

El EEG hipocámpico, particularmente la actividad de baja amplitud, de 4-7 c/seg o ritmo "theta" (Green y Arduini, 1954), es una señal que resulta de la actividad sincrónica de neuronas en una gran masa neuronal y ha sido también nombrada actividad rítmica lenta (ARL). Además de la ARL, el EEG hipocámpico contiene ondas rápidas (frecuencias más altas que 15 Hz) (Boudreau, 1966; Stumpf, 1965).

Es ampliamente conocido que la reacción de despertar del conejo se caracteriza por la ocurrencia de un claro ritmo theta en el EEG hipocámpico (Green y Arduini, 1954), el cual contrasta con la desincronización en el EEG cortical. Sin embargo, la respuesta electroencefalográfica hipocámpica a un estímulo no es siempre revelada en la forma de un ritmo theta. Así, Grastyan y sus colaboradores (1959) reportaron que en el gato el EEG hipocámpico es del tipo desincronizado cuando al animal le es presentado un estímulo novedoso, no condicionado. Por tanto, se piensa que en términos generales existen dos tipos de respuestas electroencefalográficas hipocámpicas: un ritmo theta y un EEG desincronizado (Stumpf, 1965; Torii, 1961; Yokota y Fujimori, 1964).

Vanderwolf y su escuela han reportado correlaciones (principalmente en ratas) entre la ocurrencia de ARL y conductas motoras tales como: caminar, pararse sobre las patas posteriores, brincar y nadar, mientras que las conductas tales como: quiffo, escarbar, asear la cara, lengüetear, masticar alimento, etc. estuvieron asociadas con desincronización hipocámpica (Vanderwolf y col., 1975). Los estudios en los cuales el espectro del EEG

hipocámpico ha sido computado durante varias conductas en la rata (Coenen, 1975; Irms, 1976) muestran que un componente significativo de la ARL de amplitud y frecuencia relativamente bajas puede existir en el EEG hipocámpico aun durante conductas que de acuerdo a Vanderwolf están correlacionadas con un EEG hipocámpico desincronizado.

La ARL que ocurre durante el SP es más rápida y más constante (5-7 c/seg) que la observada durante la vigilia (4-4.5 c/seg) (Jouvet, 1967), y con una amplitud significativamente más grande que la vista durante la ejecución de movimientos (Winson, 1974). Por otra parte han sido encontradas correlaciones entre el incremento en la frecuencia de la ARL y la aparición de MOR durante el SP en la rata (Sano y col., 1973).

Estructuras relacionadas con la generación del ritmo theta hipocámpico: Petsche y sus colaboradores (1962) sugirieron la participación del septum como "marcapaso" de la ARL hipocámpica. La relación de fase de la actividad en trenes rítmicos de células septales y la ARL hipocámpica da apoyo a este punto de vista (Wilson y col., 1976). Se ha encontrado además que la destrucción del septum suprime la ARL en el SP así como durante la vigilia (Jouvet, 1962; Passouant y Cadilhac, 1962; Bizsaki y col., 1983).

Los mecanismos que intervienen en la inducción de la ARL hipocámpica no están aun claramente entendidos. Los estudios farmacológicos de Ott y sus colaboradores (1983), han demostrado que la inducción de la ARL es mediada por neurotransmisores colinérgicos activando receptores muscarínicos hipocámpicos. La disminución intrahipocámpica de norepinefrina y de dopamina por el bloqueador de su síntesis, la alfa-metil-tirosina, y de serotonina por la p-cloro-fenilalanina, no influyeron sobre la generación de la ARL. La fuente de acetilcolina hipocámpica es precisamente el área septal (Storm-Mathisen, 1977). Se ha encontrado que la estimulación eléctrica del septum medial

Incrementa la excitabilidad de neuronas piramidales (Krnjevic y Ropert, 1982), efecto mimetizado por la administración directa iontoforética de acetilcolina sobre neuronas piramidales, en estudios in vivo (Bird y Aghajanian, 1976; Krnjevic y col., 1981).

La participación de otras fibras cursando el septum medial en la generación de la ARL hipocámpica fue descartada con los experimentos de Allen y Crawford (1984) quienes, aplicando muscimol (un agonista del ácido gamma-amino-butírico (GABA)) intraseptalmente, lograron reducir significativamente la ARL en la rata, con lo que se obtuvo un registro desincronizado de ondas de baja amplitud.

Anchel y Lindsley (1972) encontraron apoyo para la hipótesis de que dos sistemas que afectan el EEG hipocámpico son mediados por distintas vías anatómicas: una medialmente colocada, la cual controla la generación del ritmo theta, y otra lateral siguiendo el haz medial del cerebro anterior, la cual controla la generación de las ondas rápidas. Ambos sistemas se originan en un área del tegmento mesencefálico dorsolateral adyacente al gris central; esta área puede extenderse hasta los núcleos del rafe (NR) (Macadar y col., 1974). La estimulación de los NR desincroniza la actividad hipocámpica, mientras que la estimulación del LC induce ARL hipocámpica (Macadar y col., 1974; Segal y Bloom, 1976). Fibras originadas en estos núcleos podrían proyectarse a través del haz medial del cerebro anterior hacia el hipocampo. Las proyecciones específicas desde el núcleo LC y NR hacia el septum e hipocampo han sido identificadas por técnicas de tinción de plata (Reinoso-Suárez y col., 1975; Shimizu y col., 1974), autorradiografía (Pickel y col., 1974), y marcaje con peroxidasa de rábano (Reinoso-Suárez y col., 1975; Segal y Landis, 1974). Las fibras en cuestión, se ha demostrado que pasan a través del hipotálamo e innervan a las células del septum (Nauta y Kuypers, 1958).

Wilson y sus colaboradores (1976) encontraron en el gato, que existen varios tipos de células septales a las cuales clasificaron de acuerdo a su patrón de descarga de la siguiente manera: células que presentan un patrón de descarga en trenes rítmicos (TR) que se presenta con relación de fase a la ARL hipocámpica; células que exhiben un patrón de actividad irregular en trenes, el cual no presenta relación de fase a la ARL, y células caracterizadas por activación irregular más o menos continua sin agrupamientos en trenes de descargas unitarias. Las células TR cambian su patrón de activación irregular durante un estado no-estimulado cuando ninguna ARL está presente en el hipocampo, a uno de descarga en trenes regulares y rítmicos, sincronizado en frecuencia y relaciones de fase con ondas theta hipocámpicas inducidas por estimulación sensorial periférica (p. ej. acariciar la piel). La estimulación del sistema hipotalámico medial induce ARL en el hipocampo y provoca que las células septales descarguen con un patrón de trenes rítmicos sincronizado con las ondas theta. En contraste a los efectos de la estimulación del sistema hipotalámico medial, la estimulación del sistema hipotalámico lateral resulta en la desincronización de la actividad eléctrica hipocámpica y en la supresión del patrón de trenes rítmicos de las células septales provocando que estas mismas células se activen continua y regularmente. Estos resultados sugieren que existe un sistema desincronizante originándose en la formación reticular, específicamente los NR, el cual en su curso proyecta hacia las células septales (Azmitia y Segal, 1978) atravesando el sistema hipotalámico lateral, vía el haz medial del cerebro anterior, e inhibiendo a las células TR septales o provocando descarga continua en el mismo tipo celular, como se demostró en el estudio de Wilson. Asimismo, se sugiere la existencia de un sistema generador del ritmo theta el cual se origina en la formación reticular, probablemente en el LC, el cual proyecta hacia las células septales atravesando el

hipotálamo medial, vía el fascículo longitudinal dorsal (Nauta y Kuypers, 1958), y provocando descargas rítmicas en las células TR septales.

2. Epilepsia experimental y alteraciones del sueño.

Como se mencionó anteriormente, una influencia moduladora del sueño sobre la epilepsia y, a su vez, de la epilepsia sobre el sueño, ha sido sugerida (Besset, 1982; Gunderson y col., 1973; Baldy-Moulinier, 1984). En epilepsia experimental, empleando el modelo del encendimiento en el gato, Shouse y Sterman (1982) observaron que las lesiones electrofíticas bilaterales del Sistema Reticular Activador provocan un retraso en la evolución del encendimiento amigdalino, mientras que las lesiones electrofíticas bilaterales en el cerebro anterior basal facilitan la evolución del encendimiento amigdalino. Shouse (1986), también empleando el encendimiento amigdalino, encuentra que durante el SDI se requiere de menor intensidad para provocar la posdescarga de espigas epilepticas.

Por su parte, Calvo y sus colaboradores (1982), encontraron que la estimulación eléctrica repetida en la amígdala, aplicada durante SP, provoca un retardo significativo en la evolución del encendimiento amigdalino que cuando se estimula durante la vigilia.

La estimulación eléctrica repetida durante la vigilia en la amígdala de gatos provoca una disminución significativa de la duración del SP y aumento en la duración de la vigilia como fue demostrado en registros de 5, 12 y 24 horas (Tanaka y Naquet, 1975; Rondouin, 1982; Shouse y Sterman, 1982; Baldy-Moulinier, 1982).

3. Participación del hipocampo en la epilepsia y el sueño.

Se han reportado anomalías electroencefalográficas en el hipocampo de pacientes con epilepsia psicomotora (Rovetta, 1959), y el hallazgo histológico más frecuente en los encéfalos de estos pacientes, que en vida padecieron epilepsia del lóbulo temporal, ha sido la pérdida de células piramidales en algunas áreas del hipocampo, sugiriendo que la enfermedad en el hipocampo es un elemento etiológico de la epilepsia (Merqerison y Corsellis, 1966). Babb y sus colaboradores (1984) midiendo densidades celulares en varias regiones de la formación hipocámpica anterior y posterior en sección del lóbulo temporal "en bloque", y comparando con los datos estereo-electroencefalográficos prequirúrgicos derivados de electrodos profundos en 12 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, y comparados a su vez con densidades celulares observadas en 4 pacientes control no-epilépticos, encontraron que, los pacientes que consistentemente exhibieron cambios focales en la región anterior en el registro estereo-electroencefalográfico acompañando el inicio de crisis, tuvieron densidades que fueron selectivamente reducidas en la formación hipocámpica anterior pero fueron normales con respecto a los controles en la formación hipocámpica posterior, mientras que, aquellos pacientes con propagación de espigas a través de la formación hipocámpica tuvieron densidades celulares reducidas anterior y posteriormente, sugiriendo que la epileptogénesis del lóbulo temporal ocurre en o cerca de aquellas áreas del hipocampo epiléptico que están más dañadas.

En epilepsia experimental se ha encontrado, por otra parte, que el desarrollo de la actividad epiléptica generada por estimulación eléctrica repetida de baja intensidad en hipocampo provoca una disminución significativa del SP, sugiriendo que el encendimiento hipocámpico influye sobre la organización del ciclo sueño-vigilia (Rondouin y col., 1980; Baldy-Moulinier, 1982).

En estudios recientes empleando el mismo modelo en hipocampo se han demostrado diferencias en el desarrollo de la actividad

epiléptica del hipocampo dorsal de rata dependiendo del área estimulada (Racine y col., 1977; Lerner-Natoli y col., 1984). Estas áreas se ha propuesto las constituyen: a) El Giro Dentado y campo CA4 (que presentan un lento desarrollo del encendido hipocámpico) y, b) los campos CA1-CA3 del Asta de Ammón (que presentan una rápida evolución del encendido hipocámpico) (Lerner-Natoli y col., 1984). Sin embargo, no existen estudios en los cuales se haya reportado de qué manera influye el desarrollo del encendido para cada una de las áreas hipocámpicas estimuladas sobre la organización del ciclo sueño-vigilia.

Evidencias anatómicas y electrofisiológicas de que existen dos regiones bien diferenciadas dentro del hipocampo:

Estudios anatómicos y electrofisiológicos han demostrado la existencia de importantes conexiones entre el Asta de Ammón y el complejo subicular y estructuras extrahipocámpicas corticales y subcorticales (Swanson y Cowan, 1977; Meibach y Siegel, 1977; Pakhomova y Akopyan, 1985), en tanto que en el Giro Dentado y el campo CA4 ninguna eferencia hacia estructuras corticales y/o subcorticales ha sido encontrada (Swanson y Cowan, 1977).

Proyecciones aferentes desde los núcleos amigdalinos hacia el subículo y CA1 del Asta de Ammón han sido demostradas por medio de estudios anatómicos empleando el método de autorradiografía por medio de amino-ácidos trititados (Krettek y Price, 1974; 1977; Ottersen y col., 1985). Asimismo, en estudios electrofisiológicos, Elul (1964) observó respuestas amigdalinas de corta latencia a estimulación en el hipocampo ventral de gato.

En los mismos estudios de Elul, se encontró que la estimulación del putamen y del globo pálido provocó respuesta en el hipocampo ventral, y a su vez, la estimulación del hipocampo provocó respuesta del putamen y del globo pálido, sugiriendo conexiones recíprocas entre ambas estructuras.

Proyecciones desde el hipocampo hacia el septum han sido

demostradas por medio de estudios autorradiográficos (Swanson y Cowan, 1977) e histoquímicos (Alonso y Kohler, 1982) en la rata, encontrándose que el origen de esas proyecciones son neuronas localizadas en el Asta de Amón y el complejo subicular.

En otros estudios anatómicos se ha encontrado que los cuerpos mamilares reciben proyecciones desde el campo CA1 del Asta de Amón (Raisman y col., 1966) y desde el subículo (Meibach y Siegel, 1977; Kiyama y col., 1986). Asimismo, se ha encontrado que el complejo subicular envía proyecciones hacia el hipotálamo lateral y hacia los núcleos talámicos lateral y anterior (Swanson y Cowan, 1977).

Como se mencionó anteriormente, ninguna proyección hacia estructuras corticales y/o subcorticales proveniente del Giro Dentado o del campo CA4 del Asta de Amón ha sido demostrada. En cambio, se ha encontrado que células GABAérgicas localizadas en el hilus del Giro Dentado son neuronas de circuito local y de proyección, es decir, son neuronas que hacen sinapsis con células granulares ipsi- y contralateralmente (Lauberg, 1979; West y col., 1979; Berger y col., 1981; Voneida y col., 1981; Swanson y col., 1978, 1981; Seress y Ribak, 1983).

HIPOTESIS:

Si las características intrínsecas del tejido hipocámpico, tanto histológicas como fisiológicas, establecen la existencia de dos áreas bien diferenciadas (Swanson y Cowan, 1977; Swanson y col., 1981), la evolución del fenómeno de encendimiento, también será diferente para ambas áreas. Puesto que conexiones eferentes desde el hipocampo hacia estructuras extrahipocámpicas relacionadas con la propagación de la actividad epiléptica generada por el efecto de encendimiento (p. ej. amígdala y globo pálido) solo han sido demostradas en el Asta de Amón y el complejo subicular (Valenstein y Nauta, 1959; Elul, 1964; Swanson y Cowan, 1977) y no en el Giro Dentado, entonces esperamos que la evolución del

encendido hipocámpico sea más rápida al estimular Asta de Ammón-Subículo que al estimular en el Giro Dentado.

Si el hipocampo participa de alguna manera en la generación del estado de vigilia, dada su conexión con estructuras del sistema reticular activador ascendente como lo es el hipotálamo posterior (Green y Arduini, 1954; Ranson, 1939), y dado que su remoción por succión suprime la vigilia cortical incrementando la aparición de husos (Green y Arduini, 1954), entonces suponemos que las alteraciones histológicas y fisiológicas provocadas por la estimulación crónica del hipocampo alterarán la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia.

Si los mecanismos que participan en la generación del SP, participan inhibiendo la actividad epiléptica del hipocampo, como ocurre con el encendido amigdalino (Calvo y col., 1982), entonces esperamos un retardo en la evolución del fenómeno de encendido al estimular durante el SP que si estimulamos durante la vigilia. Tomando en consideración que existen dos regiones bien diferenciadas dentro del hipocampo, podemos esperar que la influencia que tenga el ciclo sueño-vigilia sobre el desarrollo del encendido hipocámpico será diferente para cada región.

OBJETIVOS:

1. Establecer una clasificación objetiva de los estados que se presentan durante el desarrollo del fenómeno de encendido por estimulación eléctrica en el hipocampo de gato, tomando en consideración los aspectos conductuales y su correlación con aspectos electrográficos.

2. Demostrar que las características anatómicas y electrofisiológicas que evidencian la existencia de dos regiones bien diferenciadas dentro del hipocampo (Asta de Ammón-Subículo y

Giro Dentado), influyen de manera selectiva sobre el desarrollo del encendimiento hipocámpico en el gato dependiendo del área estimulada, al igual que se ha demostrado en la rata.

3. Observar de qué manera afecta el desarrollo del encendimiento hipocámpico a la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia, dependiendo del área estimulada.

4. Comparar la evolución del fenómeno de encendimiento de cada área del hipocampo respecto a la evolución del encendimiento amigdalino, y analizar su relación anatómica y la posible influencia de esta relación sobre el desarrollo del encendimiento para cada área hipocámpica.

5. Observar de qué manera influye la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia sobre el desarrollo del encendimiento de cada área hipocámpica, al estimular durante la vigilia comparado con estimulación durante el SP.

MATERIAL Y METODO:

Evolución del encendimiento hipocámpico de acuerdo al área estimulada:

En 10 gatos adultos anestesiados (pentobarbital sódico 30 mg/kg, i.v.), se implantaron estereotáxicamente (Fig. 1) electrodos bipolares concéntricos en ambos hipocampos, septum, amígdala, substancia nigra y corteza orbitofrontal izquierda, así como en putamen y corteza motora del lado derecho. Durante la operación los electrodos fueron soldados a conectores y estos fijados al cráneo con tornillos y cemento acrílico. Trece días después de la operación los gatos fueron estimulados en hipocampo ventral izquierdo con un estimulador Grass modelo S88. La estimulación consistió en un tren de pulsos de 1 msec. a 60 Hz de frecuencia,

y un segundo de duración, con una intensidad umbral promedio de 160 μ A (intensidad mínima requerida para inducir una posdescarga electrográfica), una vez al día, durante 6 días a la semana, hasta completar 100 estimulaciones. La estimulación en estos gatos se aplicó durante un período de vigilia evidenciado conductual y poligráficamente. Los registros poligráficos fueron efectuados en un polígrafo Grass modelo 7F511.

Influencia del encendimiento hipocámpico sobre la organización del ciclo sueño-vigilia:

En otros 6 gatos fueron implantados electrodos en el hipocampo ventral izquierdo, corteza del giro postisigmoide para registro electro-corticográfico (ECoG), borde superciliar para registro electro-oculográfico, y músculos del cuello para registro del electro-miograma, para el estudio poligráfico del ciclo sueño-vigilia. Quince días después de la implantación de los electrodos, cada uno de los gatos fue colocado en una caja sono-amortiguada (80 X 60 X 60 cm.) que cuenta con un dispositivo que conecta los electrodos a un polígrafo permitiendo la libertad de movimientos. En el interior, los animales disponen de aire corriente, alimentos, agua, y un recipiente para depósito de excrementos. Tres días después de habituación a estas condiciones, se obtuvo un registro poligráfico de 24 horas de duración considerado como control. El criterio para identificar cada uno de los estados del ciclo sueño-vigilia fue el siguiente (Fig. 2): a) La vigilia se caracterizó por actividad ECoG desincronizada, presencia de tono muscular y movimientos oculares lentos; b) el SCL por husos de sueño de gran amplitud en el ECoG, espigas de voltaje alto al nivel del hipocampo ventral, disminución del tono muscular y escasos movimientos oculares; c) y el SP por actividad ECoG desincronizada, la presencia de un ritmo theta persistente al nivel del hipocampo ventral, atonía muscular y movimientos oculares rápidos. Posteriormente se

estimuló en el hipocampo ventral izquierdo con los mismos parámetros empleados para los gatos estimulados durante vigilia, pero estimulando durante ritmo theta que aparece en el SP. Cada vez que cumplían con 15 estimulaciones se obtuvieron nuevamente registros poligráficos de sueño hasta completar 6 de estos registros con 90 días de estimulación. En los registros poligráficos también se midió la latencia de aparición del SP después de la estimulación, la densidad de MOR, y el porcentaje de vigilia y SOL previos al primer período de SP que apareció después de la estimulación.

Influencia de la organización del ciclo sueño-vigilia sobre la evolución del encendimiento hipocámpico:

Con propósito de observar la influencia que la organización del ciclo sueño-vigilia pudiera tener sobre el desarrollo del encendimiento hipocámpico, los datos obtenidos del grupo estimulado durante la vigilia (10 gatos) fueron comparados con los obtenidos del grupo estimulado durante el SP (6 gatos), dependiendo del área hipocámpica estimulada.

Análisis histológico:

Finalmente, todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de anestesia (pentobarbital sódico i.v.) y perfundidos con solución isotónica salina seguida de formaldehído al 10 %. Después de permanecer los encéfalos de estos animales 30 días en formaldehído al 10 % se realizaron cortes seriados de 100 μ m para ser teñidos con violeta de cresil (Nissl), confirmando así la ubicación exacta de los electrodos y determinando la población celular existente en su vecindad.

Análisis estadístico:

Tanto los valores de sueño como los de la actividad epiléptica fueron ordenados de acuerdo al día de estimulación, y a la

posición del electrodo del hipocampo ventral, posteriormente los valores promedio y error estándar ($\bar{x} \pm EE$) obtenidos se agruparon en tablas y figuras señalando las diferencias con los resultados obtenidos durante la evolución del encendimiento, y se consideró como diferencias significativas a los valores comprendidos en 5 % como margen de error empleando la prueba t de Student.

RESULTADOS:

Desarrollo del encendimiento hipocámpico de acuerdo al área estimulada:

La localización del electrodo de estimulación del hipocampo ventral fue corroborada histológicamente por la técnica de tinción de Nissl (violeta de cresil). No obstante, al analizar la evolución del fenómeno de epilepsia, se identificaron dos grupos bien caracterizados dependiendo del área estimulada dentro del mismo hipocampo en los gatos estimulados durante vigilia. De esta manera se identificaron 4 gatos con el electrodo en el Asta de Ammón y complejo subicular (Figs. 3A y 3B), y 6 gatos con el electrodo en Giro Dentado y CAA del Asta de Ammón (Fig. 3C).

Durante los diferentes días de estimulación del hipocampo nosotros encontramos la siguiente evolución de la actividad epiléptica (Tabla I):

- 1) En el estado I, inicialmente los animales giraban la cabeza en sentido contralateral al estímulo, iniciando la aparición de espigas epilépticas en los registros del hipocampo contralateral y en amígdala ipsilateral (Fig. 4A). Durante la posdescarga (PD) de espigas los animales interrumpen su actividad motora fijando la mirada al piso de la caja de registro, con dilatación pupilar, y sin responder a estímulos externos. Al finalizar la PD se restablece la actividad electrográfica, iniciando los animales actividad motora exagerada presentando maullidos y conducta de

aseo.

2) El estado 2 ocurre después de 27 días promedio. Las espigas presentes en la amígdala ipsilateral desde el estado 1 incrementan considerablemente su amplitud (Fig. 4B), ocurriendo simultáneamente quijío ipsilateral, masticación, lengüeteo, así como reflejo de vómito, salivación, y maullidos. En la corteza orbitofrontal ipsilateral aparecen por primera ocasión espigas epilépticas.

3) El estado 3 ocurre después de 38 días promedio, y se define por la presencia de espigas espontáneas en la corteza motora contralateral al lado de estimulación. Conductualmente, el animal manifiesta quijío bilateral, acompañado de movimientos masticatorios, giros y mioclonias contralaterales al hipocampo estimulado.

4) Finalmente, después de 44 días promedio la actividad epiléptica cortical forma períodos de frecuencias rápidas o de frecuencias lentas de gran amplitud, ocurriendo simultáneamente sacudidas clónicas bilaterales o actividad tónica, respectivamente. La finalización de las crisis generalizadas (CG) se caracterizó por la disminución significativa del voltaje en los registros ECoG, la cual se restituye en 1 a 3 minutos después.

El grupo de animales estimulado en Asta de Amón-Subículo requirió de menos estimulaciones para obtener cada uno de los estados, comparado con el de Giro Dentado que mostró un retardo con diferencia significativa en la latencia de aparición de los estados 2, 3 y 4 (Fig. 5).

Los animales de ambos grupos exhibieron FD electrográfica con una duración promedio de 22 segundos en la primera estimulación. En el grupo estimulado en Asta de Amón-Subículo esta duración se incrementó progresivamente hasta el día 23 en que apareció su primer CG. Los PDS del grupo estimulado en Giro Dentado tuvieron incrementos más pequeños en la duración hasta antes del día 59 en

que tuvieron su primer CB (Fig. 6).

Al comparar la evolución del encendido hipocámpico para ambos grupos con la evolución del encendido amigdalino (Fig. 7) en un grupo de gatos estudiado en nuestro laboratorio (Paz y Reygadas, 1987), se encontró que el número de estimulaciones requeridas para inducir CB fue igual en el Asta de Ammón que en la amígdala, mientras que, el Giro Dentado requirió de más estimulaciones para inducir crisis, mostrando significancia estadística ($p < 0.001$) comparado con los grupos estimulados en el Asta de Ammón-Subículo y en la amígdala (Tabla 2).

Alteraciones en la organización del ciclo sueño-vigilia de acuerdo al área estimulada:

El porcentaje del tiempo empleado en la vigilia se incrementó significativamente para los gatos del grupo estimulado durante SP en el Asta de Ammón-Subículo, a los 75 días de estimulación ($p < 0.05$), y se observó también una reducción significativa en SP a los 30, 45 ($p < 0.05$), 75 ($p < 0.001$) y 90 días ($p < 0.02$) de estimulación (Tabla 3 y Fig. 8A). Una reducción sin llegar a valores estadísticamente significativos fue observada en el SDL desde el día 30 de estimulación. Los gatos estimulados durante SP en el Giro Dentado no mostraron cambio significativo en el porcentaje empleado en cada uno de los estados del ciclo sueño-vigilia (Tabla 4 y Fig. 8B), no obstante, un decremento significativo en el número de fases de la vigilia y del SDL fue observado en el día 75 para este grupo, cambio no observado en el grupo estimulado en el Asta de Ammón-Subículo. Un incremento en la latencia de aparición del SP después de estimulación fue observado en el grupo estimulado en el Asta de Ammón-Subículo a los 45, 60 y 90 días de estimulación, el cual no fue observado en el grupo estimulado en el Giro Dentado. Para ambos grupos no hubo alteración en la densidad de MOR. Igualmente se observó un leve incremento en el porcentaje de la vigilia previa al primer

período de SP que apareció después de la estimulación en el grupo estimulado en el Asta de Ammón-Subículo.

Igual que para los gatos estimulados durante la vigilia, el grupo estimulado en el Giro Dentado durante el SP presentó incrementos más pequeños en la duración de sus PDs y requirió de mayor número de estimulaciones para evocar CG que el grupo estimulado en el Asta de Ammón-Subículo.

Influencia del ciclo sueño-vigilia sobre la evolución del encendimiento hipocámpico:

La evolución del encendimiento hipocámpico por estimulación eléctrica durante la vigilia comparada con aquella durante estimulación en el SP no mostró diferencia significativa. El número de estimulaciones requerido para inducir crisis generalizada no fue significativamente diferente al comparar a los animales estimulados durante la vigilia respecto a los estimulados durante el SP. Ambos resultados sugiriendo que el ciclo sueño-vigilia no tiene influencia sobre el desarrollo del encendimiento hipocámpico.

DISCUSION:

Nuestros hallazgos en el hipocampo ventral de gato demuestran que la estimulación eléctrica repetida en el Asta de Ammón-Subículo provoca una más rápida evolución del fenómeno de encendimiento que si se estimula en el Giro Dentado, resultados que son consistentes con aquellos encontrados en hipocampo dorsal de la rata (Racine y col., 1977; Lerner-Natoli y col., 1984).

Las diferencias encontradas en el desarrollo del encendimiento hipocámpico dependiendo del área estimulada, pueden ser explicadas en base a las características fisiológicas y anatómicas de cada área. En estudios in vitro en rodajas de hipocampo de cobayo en un medio con penicilina a diferentes concentraciones, se ha demostrado que las células piramidales de

CA3 generan actividad epiléptica más fácilmente que las células granulares del Giro Dentado (Yuasa y col., 1986). Una disminución en la inhibición y un incremento de descargas sincronizadas de las células piramidales de CA1 producida por la estimulación eléctrica repetida de las colaterales de Schaffer, han sido reportadas por Kamphuis y sus colaboradores (1988); mientras que Tuff y sus colaboradores (1983a) han reportado un aumento en el grado de inhibición de las células granulares durante la estimulación eléctrica repetida en el Giro Dentado, probablemente debido a un incremento de los receptores a GABA y a benzodiazepinas (Shin y col., 1985; Tuff y col., 1983b). En nuestro trabajo, el rápido incremento en la duración de las PDs epilépticas por la estimulación del Asta de Amón-Subículo puede ser explicado por una reducción en la inhibición de las células piramidales de CA1-CA3 y del Subículo como aquella reportada por Kamphuis y sus colaboradores (1988), en tanto que, el lento y casi nulo incremento en la duración de las PDs epilépticas por estimulación del Giro Dentado puede ser explicado en razón del aumento en la transmisión sináptica del GABA reportado por Tuff y sus colaboradores (1983b) para el proceso del encendido del dentado.

Por otro lado, estudios anatómicos y electrográficos han demostrado la existencia de conexiones eferentes excitadoras desde el Asta de Amón y desde el complejo subicular hacia diversas estructuras corticales y subcorticales tales como: la amígdala, el cuerpo estriado, el septum, el hipotálamo, el tálamo, la corteza entorrinal, la corteza del cíngulo, etc. (Lundberg, 1960; Elul, 1964; Swanson y Cowan, 1977; Pakhomova y Akopyan, 1985). Estas conexiones podrían explicar la rápida propagación de la actividad epiléptica generada en el hipocampo y la rápida evolución conductual del fenómeno de encendido.

Como se indicó anteriormente en la sección de Resultados, la ocurrencia de la conducta de quifios ipsilaterales al lado

estimulado, la masticación y la salivación, estuvo asociada con un considerable aumento en la amplitud de espigas epilépticas presentes en la amígdala desde la primer PD electrográfico. Se ha demostrado en estudios previos (Godard y col., 1969; Wada y Sato, 1974) que la estimulación eléctrica en la amígdala provoca como primer respuesta conductual: quijos ipsilaterales al lado estimulado, masticación y salivación. Esta respuesta se ve asociada con la aparición de espigas epilépticas en la amígdala estimulada. Además, se ha demostrado que microinyecciones de gamma-vinil-GABA (un inhibidor de la GABA transaminasa) en ambas amígdalas reducen las crisis generalizadas inducidas por la estimulación eléctrica repetida en el hipocampo a un nivel de crisis temprana o no generalizada (Lo Gal la Salle y Feldblum, 1983). La importancia de esta proyección hacia la amígdala en el desarrollo y propagación de la actividad epiléptica originada en el hipocampo, es subrayada por el hecho de que el hipocampo dorsal requiere un número más grande de estimulaciones que el hipocampo ventral para desarrollar crisis generalizadas (Racine y col., 1977), encontrándose, también, que choques eléctricos en el hipocampo ventral y no aquellos en el hipocampo dorsal inducen respuestas electrográficas amigdalinas de corta latencia (Green y Adey, 1956; Elul, 1964).

Por otro lado, la participación del cuerpo estriado en la propagación de la actividad epiléptica generada por estimulación en hipocampo también ha sido señalada. Por ejemplo, se ha observado que la estimulación eléctrica del globo pálido aumenta la actividad epiléptica generada en el hipocampo (Caveness y col., 1980) y que su destrucción por lesiones electrostílicas reduce o suprime las crisis generalizadas inducidas por el encendido hipocámpico (Gillingham y col., 1980).

En el Giro Dentado y CA4 ninguna referencia excitadora hacia estructuras corticales y/o subcorticales ha sido encontrada (Swanson y Cowan, 1977). En cambio, se ha reportado la existencia

de células GABA-inmunoreactivas en el hilus del Giro Dentado, las cuales proyectan ipsi- y contralateralmente hacia células granulares (Swanson y col., 1981; Berger y col., 1981; Voneida y col., 1981; Seress y Ribak, 1983) y que probablemente participan en la inhibición de la actividad epiléptica generada por la estimulación del dentado y en el retardo de la aparición de las CG.

La participación de una vía colinérgica septo-hipocámpica en la generación del encendido hipocámpico ha sido propuesta por diversos autores. Estímulos en el septum medial potencian la respuesta excitadora de las células piramidales de CA1 (Racine y col., 1983). La naturaleza colinérgica de la potenciación producida por la estimulación septal es apoyada por la observación de que la atropina reduce la acción facilitadora de la estimulación septal y de acetilcolina ionotóricamente aplicada en el hipocampo (Krnjevic y col., 1981) y retarda el desarrollo de crisis generalizadas provocadas por estimulación eléctrica repetida (Arnold y col., 1973; Nasello y Marichich, 1973).

La participación del hipocampo en la modulación del ciclo sueño-vigilia es señalada por Green y Arduini (1954) al encontrar que la remoción del hipocampo de conejo por succión provoca grandes husos en el registro cortical. Nuestros resultados muestran que el desarrollo de la actividad epiléptica inducido por la estimulación eléctrica repetida en el Asta de Amón-Subículo provocan alteraciones en la organización del ciclo sueño-vigilia, encontrándose un incremento significativo en la vigilia y una reducción igualmente significativa en el SP, subrayando más la importancia de la participación del hipocampo en la modulación del ciclo sueño-vigilia. Este efecto pudiera ser mediado por una vía hipocampo-hipotalámica, pues se ha reportado que el hipotálamo posterior interviene en el mantenimiento del estado de vigilia (Moruzzi y Magoun, 1949), mientras que, su

destrucción por coagulación (Hobson, 1965) o su congelamiento (Naquet y col., 1962) producen un estado de somnolencia. Green y Arduini (1954) han reportado una proyección eferente desde el hipocampo hacia el hipotálamo posterior y propusieron que esta vía es inhibitoria. Nuestros resultados sugieren un efecto excitador sobre el hipotálamo posterior por parte del hipocampo, que incrementa la activación de las células hipotalámicas que participan en la generación y mantenimiento del estado de vigilia. A pesar de no conocerse en detalle los mecanismos que intervienen en esta vía hipocampo-hipotalámica, se sabe que las fibras de proyección que se originan en las células piramidales del Asta de Ammón son excitadoras (House y col., 1982) y emplean como neurotransmisor la acetilcolina (Vijayan, 1979). Además, de acuerdo a nuestros resultados, la actividad epiléptica inducida por estimulación eléctrica repetida en el Giro Dentado no produce cambios significativos en el porcentaje del tiempo empleado en cada uno de los estados del ciclo sueño-vigilia. Como se mencionó anteriormente, ninguna proyección eferente excitadora desde Giro Dentado hacia estructuras corticales y/o subcorticales ha sido demostrada (Swanson y Cowan, 1977). La falta de esas proyecciones hacia estructuras que participan directamente en la generación de alguno de los estados del ciclo sueño-vigilia podría explicar, en parte, la carencia de efecto del encendimiento del dentado sobre la organización del ciclo sueño-vigilia.

Finalmente, los experimentos de Calvo y sus colaboradores (1982) aplicando estimulación eléctrica repetida en amígdala, han sugerido un efecto modulador del ciclo sueño-vigilia sobre la actividad epiléptica, encontrando que el SP retarda significativamente el desarrollo del encendimiento amigdalino, y sugiriendo, por tanto, un efecto inhibitorio del SP sobre el desarrollo del encendimiento por estimulación en la amígdala. Nosotros, en cambio, no encontramos diferencia significativa en el desarrollo del encendimiento hipocámpico cuando se estimuló

durante el SP que cuando se estimuló durante la vigilia, tanto para el grupo estimulado en el Asta de Amón-Subículo como para el grupo estimulado en el Giro Dentado. Esto sugiere que los mecanismos presentes durante el SP que actúan sobre el desarrollo de la actividad epiléptica generada en la amígdala y que son presuntamente inhibitorias, no intervienen sobre el desarrollo de la actividad epiléptica generada en el hipocampo.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a los resultados antes mencionados, podemos concluir que el ciclo sueño-vigilia no tiene efecto modulador sobre la evolución del encendido del hipocampo. En cambio, el proceso de encendido del hipocampo por estimulación eléctrica de las células piramidales del Asta de Amón-Subículo provoca modificaciones en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia, como es, un incremento significativo en la duración del estado de vigilia, y una rápida evolución del fenómeno de encendido, esto probablemente debido a la vasta cantidad de referencias hacia estructuras tales como hipotálamo, septum, tálamo, cuerpo estriado y amígdala, que participan en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia y en la generación y propagación de la actividad epiléptica.

La lenta evolución del fenómeno de encendido y la falta de modificaciones en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia por estimulación del dentado, puede explicarse en razón de su carencia de referencias hacia estructuras corticales y subcorticales que participan en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia y en la propagación de posdescargas, y a características intrínsecas del tejido, tal como la presencia de importantes neuronas inhibitorias que hacen sinapsis con células granulares ipsi- y contralateralmente y a un aumento en la transmisión sináptica de GABA en las células granulares inducido por el desarrollo del proceso de encendido del dentado.

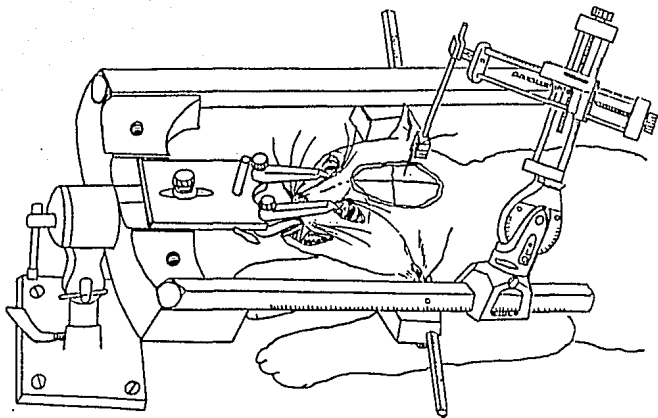
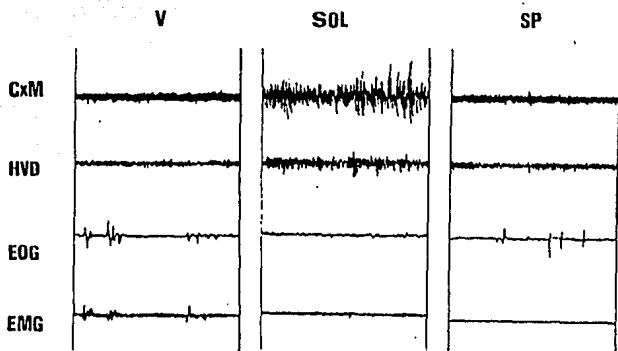


Fig. 1. Colocación de un electrodo en el encéfalo de gato empleando el aparato estereotáxico.



116

Fig. 2. Parámetros electrográficos que caracterizan a cada uno de los estados del ciclo sueño-vigilia. V: vigilia; SOL: sueño de ondas lentas; SP: sueño paradójico; CxM: corteza motora; HVD: hipocampo ventral derecho; EOG: electro-oculograma; EMG: electro-miograma.

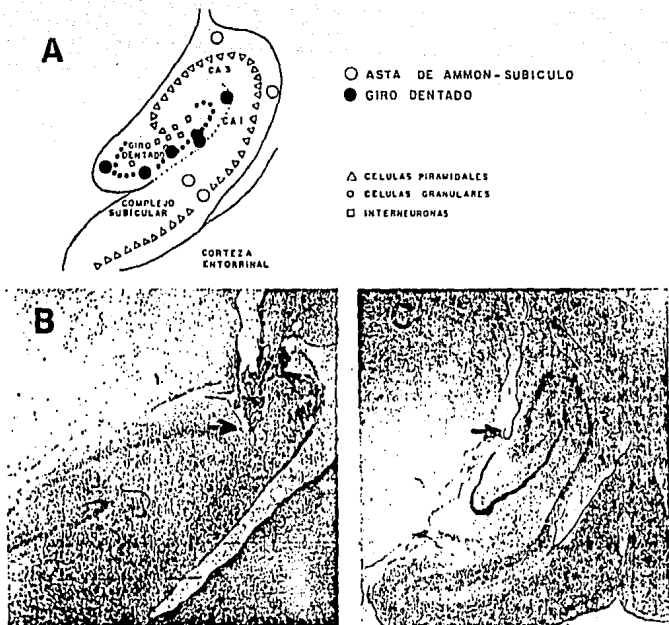


Fig. 3. Localización del electrodo estimulante para cada una de las regiones del hipocampo ventral de gato. A) Esquema donde se localizan marcados los puntos donde se localizó el electrodo estimulante para cada región del hipocampo de los gatos estimulados durante vigilia. Círculos claros: Asta de Ammón-Subículo; círculos oscuros: Giro Dentado. B: Corte coronal teñido con violeta de cresil (técnica de Nissl), en donde se observa la trayectoria del electrodo estimulante (flecha) cuya punta se localiza en el Asta de Ammón. C: Corte coronal en donde se observa la punta del electrodo (flecha) en Giro Dentado.

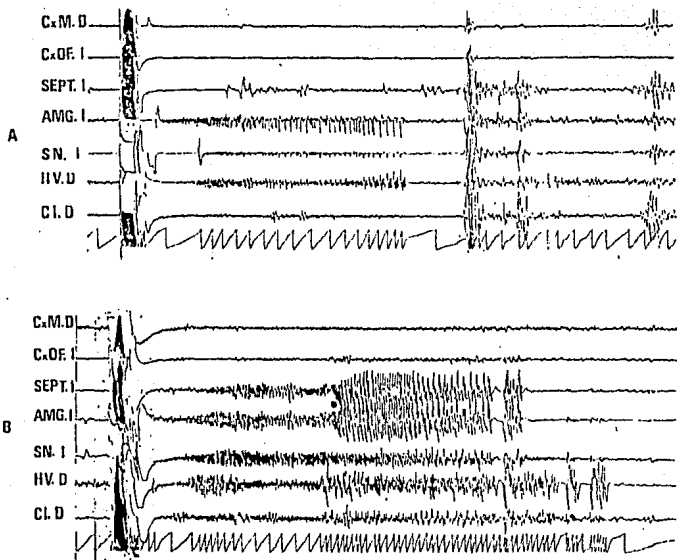


Fig. 4. Características electrográficas de la actividad epiléptica en los estados 1 y 2 del encendido hipocámpico. A: estado 1, el cual es caracterizado por la aparición de espigas epilépticas en el hipocampo ventral; B: estado 2, caracterizado por un aumento en la amplitud de las espigas epilépticas en la amígdala ipsilateral (marcado por un asterisco), asociado con guiño ipsilateral y la aparición de espigas epilépticas en la corteza orbitofrontal izquierda. En el canal B se integró la actividad del hipocampo ventral derecho. CxMD: corteza motora derecha; CxOFI: corteza orbitofrontal izquierda; SNI: substancia nigra izquierda; HVD: hipocampo ventral derecho; CID: cápsula interna derecha.

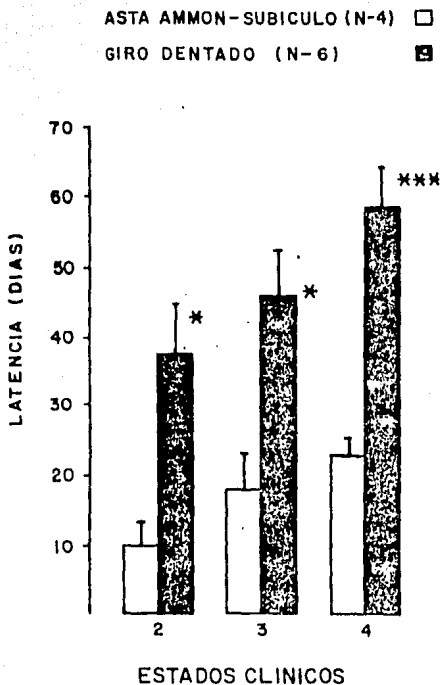


Fig. 5. Evolución conductual del encendido hipocámpico. Se observan las latencias de aparición de los estados 2, 3 y 4 del encendido. Barras claras: Asta de Amón-Subículo; barras oscuras: Giro Dentado. El análisis estadístico se llevó a cabo empleando la prueba t de Student (* $p < 0.02$; ** $p < 0.001$).

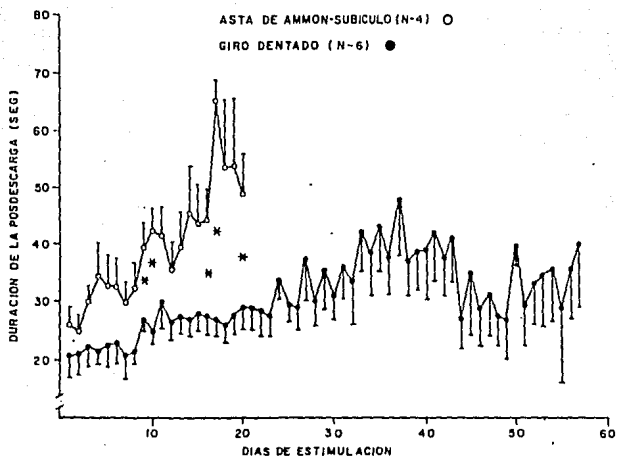


Fig. 6. Evolución del encendido hipocámpico al estimular en el Asta de Ammón-Subículo (círculos claros) y al estimular en el Giro Dentado (círculos oscuros) (* $p < 0.05$, prueba t de Student).

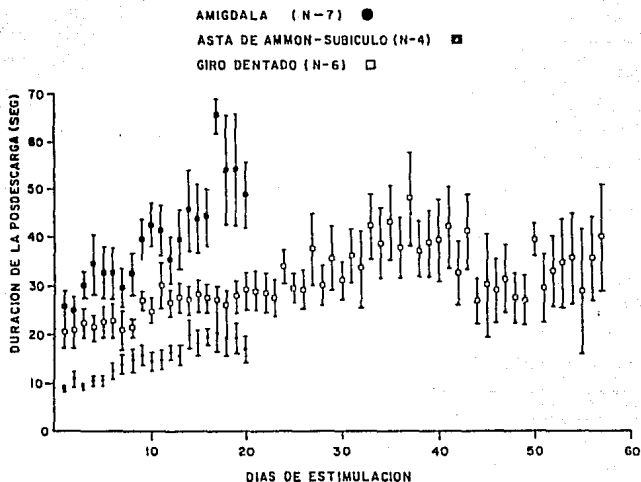


Fig. 7. Evolución del encendido amigdalino comparado con la evolución del encendido para cada una de las regiones del hipocampo. Rectángulos oscuros: Asta de Ammón-Subículo; rectángulos claros: Giro Dentado; círculos oscuros: Amígdala. (Los datos del encendido amigdalino fueron tomados del trabajo de Paz, C., Reygadas, E.; Brain Res. 422: 9-105, 1987).

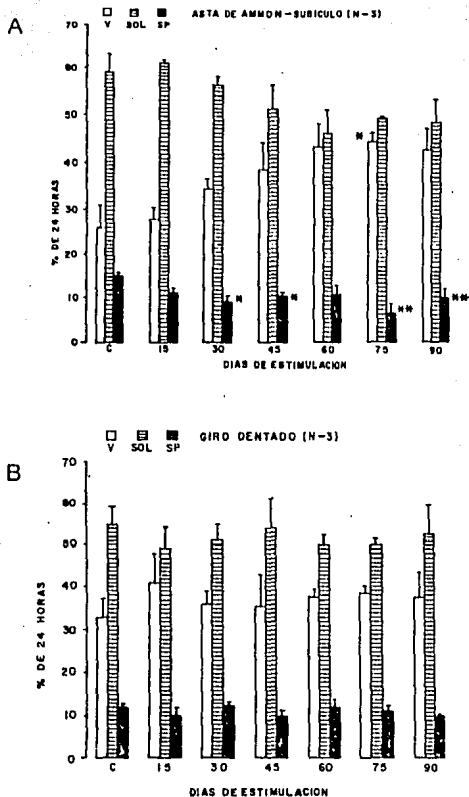


Fig. B. Modificaciones en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia por estimulación en diferentes regiones del hipocampo. En A: se observa un incremento significativo en vigilia (V) en el día 75 (* $p < 0.05$, prueba t de Student) comparado con el control (C), una reducción significativa en los días 30, 45 (* $p < 0.05$, prueba t de Student) del sueño paradójico (SP), así como también una leve reducción en el sueño de ondas lentas (SOL) al estimular en el Asta de Ammon-Subículo. En B: ninguna modificación en la organización de los estados del ciclo sueño-vigilia es observada al estimular en el Giro Dentado.

Tabla 1. Correlación conductual y electrográfica del "encendimiento" hipocámpico.

	1	2	3	4
RESPUESTA CONDUCTUAL	AUSENCIA ^o	CONTRACCIONES FACIALES IPSIATERALES, MASTICACION, LENGUETEO, REFLEJO DE VOMITO, SALIVACION	CONTRACCIONES FACIALES BILATERALES, MIOCLONIAS CONTRALATERALES,	CONTRACCIONES GENERALIZADAS TONICAS Y/O CLONICAS
ESTRUCTURAS CON	- -	- Cx. OF. I.	Cx. M. D. Cx. OF. I.	Cx. M. D. Cx. OF. I.
RESPUESTA POLIGRAFICA	AMG. I. SEPT. I. S.N.I. C.I.D. H.V.D.	AMG. I. SEPT. I. S.N.I. C.I.D. H.V.D.	AMG. I. SEPT. I. S.N.I. C.I.D. H.V.D.	AMG. I. SEPT. I. S.N.I. C.I.D. H.V.D.

^o El término ausencia fue empleado para definir un estado epiléptico donde el animal manifestaba inmovilidad, sin responder a estímulos visuales ni auditivos, y presentaba dilatación pupilar. Cx. M. D. : corteza motora derecha; Cx. OF. I. : corteza orbitofrontal izquierda; AMG. I. : amígdala izquierda; SEPT. I. : septum izquierdo; S.N.I. ; substancia nigra izquierda; C.I.D. : cápsula interna derecha; H.V.D. : hipocampo ventral derecho.

Tabla 2. Latencias de aparición de crisis generalizadas por estimulación en amígdala comparado con estimulación en las diferentes regiones del hipocampo.

Estructura	No. de estimulaciones para inducir C.G.
AMIGDALA (N-7)	19.29 ± 7.88
HIPOCAMPO:	
Asta de Ammón-Subículo (N-4)	22.50 ± 2.99
Giro Dentado (N-6)	58.50 ± 6.19*

Se compararon los valores de Giro Dentado y Asta de Ammón-Subículo respecto a los valores obtenidos en un grupo de gatos estimulados en Amígdala. El análisis estadístico se llevó a cabo empleando la prueba t de Student (* p < 0.05).

Tabla 3. Parámetros del sueño ($\bar{X} \pm E.R.$) en registros poligráficos de 24 hrs. previos y después de iniciado al proceso de "entrenamiento" estimulando Acta de Acción-Cábulca durante EP.

Parámetros del sueño	C	15	30	45	60	75 ¹	90
V%	25.98 \pm 4.76	27.28 \pm 1.65	34.56 \pm 2.10	38.52 \pm 5.97	43.32 \pm 5.03	44.70 \pm 1.01 ^b	42.49 \pm 5.47
SOL%	58.95 \pm 4.58	61.05 \pm 0.76	56.18 \pm 2.11	51.26 \pm 5.37	45.94 \pm 4.72	49.35 \pm 0.09	48.21 \pm 5.04
EP%	15.06 \pm 0.95	11.17 \pm 1.08	9.26 \pm 1.41 ^a	10.21 \pm 1.01 ^a	10.51 \pm 1.51	6.56 \pm 1.09 ^{***}	9.25 \pm 0.90 ^{**}
No. Pasos							
V	174.33 \pm 43.64	172.33 \pm 45.33	147.33 \pm 50.42	178.33 \pm 26.30	160.33 \pm 45.73	196.50 \pm 111.49	179.33 \pm 19.95
SOL	194.33 \pm 34.48	187.33 \pm 39.55	196.00 \pm 54.07	193.67 \pm 30.02	172.33 \pm 44.66	211.75 \pm 118.49	195.67 \pm 55.38
EP	44.00 \pm 8.74	31.67 \pm 7.88	25.67 \pm 3.71	27.33 \pm 7.84	22.67 \pm 3.76	24.00 \pm 5.00	30.00 \pm 4.36
Densidad							
MOR							
(MOR/min)	35.44 \pm 6.99	28.64 \pm 4.49	33.94 \pm 4.83	29.89 \pm 9.68	29.22 \pm 7.61	17.87 \pm 1.00	35.61 \pm 9.98
Latencia							
EP-7R							
(min)		158.68 \pm 31.52	148.53 \pm 37.37	248.91 \pm 17.39	248.74 \pm 107.51	121.32 \pm 46.50	249.32 \pm 11.46
V%-7R		56.31 \pm 2.71	62.15 \pm 2.30	63.11 \pm 18.05	59.81 \pm 6.22	57.66 \pm 12.32	62.71 \pm 12.07
SOL%-7R		43.69 \pm 8.71	37.85 \pm 2.30	36.85 \pm 18.05	39.52 \pm 7.88	42.35 \pm 12.32	37.30 \pm 12.08

V%, porcentaje de vigilia; SOL%, porcentaje de ondas lentas; EP%, porcentaje de sueño paradójico; latencia EP-7R, latencia de aparición de sueño paradójico después de estimulación; V%-7R, previo al primer período de sueño paradójico que apareció después de estimulación; SOL%-7R, porcentaje de sueño de ondas lentas previo al primer período de sueño paradójico que apareció después de estimulación. Análisis estadístico empleando la prueba t de Student (^a p < 0.05; ^b p < 0.02; ^{***} p < 0.001).

¹ En el día 75 se tomaron en cuenta tan sólo dos individuos, comparado con los días restantes en que se consideraron tres individuos.

Tabla 4. Parámetros del sueño ($\bar{X} \pm$ E.E.) en registros poligráficos de 24 hrs., previos y después de iniciado el proceso de "encandimiento" estimulando Giro Dentado durante SP.

Parámetros del sueño	C	15	30	45	60	75	90
V%	32.97 \pm 4.68	40.77 \pm 7.11	36.01 \pm 2.94	35.47 \pm 7.38	37.74 \pm 2.10	38.72 \pm 1.79	37.45 \pm 6.99
SOL%	54.86 \pm 4.39	49.16 \pm 5.39	51.36 \pm 3.79	54.13 \pm 7.52	50.13 \pm 2.67	50.07 \pm 1.66	52.71 \pm 7.33
EP%	12.09 \pm 0.84	10.06 \pm 1.84	12.72 \pm 0.99	10.39 \pm 1.47	12.13 \pm 2.20	11.20 \pm 1.36	9.83 \pm 0.37
No. Fases							
V	185.00 \pm 21.55	180.67 \pm 35.25	139.67 \pm 22.98	152.00 \pm 12.29	101.33 \pm 25.50	88.67 \pm 13.17	118.33 \pm 24.27
SOL	202.33 \pm 22.26	192.00 \pm 37.82	164.00 \pm 25.01	166.33 \pm 20.53	119.00 \pm 30.99	107.00 \pm 14.16	135.33 \pm 31.65
EP	40.33 \pm 2.60	30.33 \pm 4.70	33.67 \pm 8.17	28.33 \pm 8.35	30.00 \pm 7.00	28.67 \pm 4.06	30.00 \pm 8.74
Densidad							
MEP							
(MEP/min)	32.71 \pm 8.59	49.84 \pm 7.77	41.93 \pm 5.06	40.81 \pm 10.18	45.86 \pm 15.06	35.54 \pm 5.37	39.75 \pm 10.47
Latencia							
EP-VE							
(min)		168.34 \pm 38.13	125.31 \pm 33.07	119.66 \pm 54.51	162.09 \pm 41.51	175.35 \pm 38.89	115.53 \pm 50.52
VE-VE		62.26 \pm 7.48	69.53 \pm 5.40	53.26 \pm 15.08	64.37 \pm 16.88	70.50 \pm 9.91	61.37 \pm 12.50
SOL-VE		37.74 \pm 7.35	30.47 \pm 5.40	46.74 \pm 13.78	35.63 \pm 16.88	29.50 \pm 9.91	38.53 \pm 12.50

El análisis estadístico se llevó a cabo empleando la prueba t de Student ($p < 0.05$). El significado de las abreviaciones está dado en la Tabla 3.

APENDICE

Abreviaturas:

- ARL - Actividad rítmica lenta.
- CG - Crisis generalizada.
- EEG - electro-encefalograma.
- ECoG - electro-corticoqrama.
- GABA - ácido gamma-amino-butírico.
- LC - locus coeruleus.
- MDR - movimientos oculares rápidos.
- NR - núcleos del rafé.
- NRD - núcleo del rafé dorsal.
- PD - posdescarga.
- PBG - ondas ponto-genículo-occipitales.
- SOL - sueño de ondas lentas.
- SP - sueño paradójico.
- TR - células septales con un patrón de descarga en trenes rítmicos.

BIBLIOGRAFIA.-

Allen, C.N. and Crawford, I.L. (1984). GABAergic agents in the medial septal nucleus affect hippocampal theta rhythm and acetylcholine utilization. Brain Res. 322: 261-267.

Alonso, A. and Köhler, Ch. (1982). Evidence for separate projections of hippocampal pyramidal and non-pyramidal neurons to different parts of the septum in the rat brain. Neurosci. Lett. 31: 209-214.

Anchel, H. and Lindsay, D.B. (1972). Differentiation of two reticulo-hypothalamic systems regulating hippocampal activity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32: 209-226.

Andersen, P. and Hvalby, O. (1986). Long-term potentiation: problems and possible mechanisms. En: The Hippocampus. (Isaacson, R. and Pribram, K., eds.). Plenum Publishing Co. pp. 169-185.

Arnold, P.S., Racine, R.J. and Wise, R.A. (1973). Effects of atropine, reserpine, 6-hydroxydopamine, and handling on seizure development in the rat. Exp. Neurol. 40: 457-470.

Azmitia, E.C.Jr. and Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. J. Comp. Neurol. 179: 641-668.

Babb, T.L., Lieb, J.P., Brown, W.J., Pretorius, J., and Crandall, P.H. (1984). Distribution of pyramidal cell density and hiperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. Epilepsia. 25 (6): 721-728.

Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. and Hobson, J.A. (1982). Cholinergic induction of desynchronized sleep by carbachol microinjection shows intrapontine site differentiation. Sleep Res. 11: 51.

Baghdoyan, H.A., Lydic, R., Callaway, C.W. and Hobson, J.A. (1987a). Increased ponto-geniculate-occipital (PGO) wave frequency following central administration of neostigmine. Neurosc. Lett. 82: 278-284.

Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. and Hobson, J.A. (1987b). A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. Brain Res. 414: 245-261.

Baldy-Moulinier, M. (1982). Temporal lobe epilepsy and sleep organization. En: Sleep and epilepsy. (Serman, M.B., Shouse, M.N. and Passouant, P., eds.). Academic Press. pp. 347-359.

Baldy-Moulinier, M., Touchen, J., Basset, A., Billiard, M., Cadilhac, J., Passouant, P. (1984). Sleep and epileptic seizures. En: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. (Degen, R. and Niedermayer, E., eds.). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.

Barnes, D.M. (1986). Debate about epilepsy: what initiates seizures? Science. 234: 938-940.

Benedek, G., Obal, F. Jr., Leikes, Z. and Obal, F. (1982). Thermal and chemical stimulations of the hypothalamic heat detectors: the effects on EEG. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 60: 27-35.

Berger, T.W., Semple-Rowland, S., Basset, J.L. (1981). Hippocampal polymorph neurons are the cells of origin for ipsilateral association and commissural afferents to the dentate gyrus. Brain Res. 215: 329-336.

Dessel, A. (1982). Influence of generalized seizures on sleep organization. In: Sleep and Epilepsy. (Sterman, M.B., Shouse, M.N., and Passouant, P., eds.). Academic Press. pp. 339-347.

Bird, S.J. and Aghajanian, B.K. (1976). The cholinergic pharmacology of hippocampal pyramidal cells: a microiontophoretic study. Neuropharmacol. 15: 273.

Boudreau, J.C.K. (1966). Computer measurements of hippocampal fast activity in cats with chronically implanted electrodes. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 20: 165-174.

Brazier, M.A.B. (1972). Spread of seizure discharges in epilepsy: anatomical and electrophysiological considerations. Exp. Neurol. 36: 263-272.

Buzsaki, G., Leung, L.W.S. and Vanderwolf, C.H. (1983). Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. Brain Res. Rev. 6: 139.

Calvo, J.M., Alvarado, R., Briones, R., Paz, C. and Fernández-Guardiola, A. (1982). Amygdala kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats. Neurosci. Lett. 29: 255-261.

Caveness, W.F., Kato, M., Malamut, B.L., Hosokawa, S., Wakisaka, S. and O'Neill, R.R. (1980). Propagation of focal motor seizures in the pubescent monkey. Ann. Neurol. 7: 213-221.

Cespuglio, R., Faradji, H., Gómez, M.E. and Jouvet, M. (1981). Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. Neurosci. Lett. 24: 133-138.

Coenen, A.M.L., (1975). Frequency analysis of rat hippocampal electrical activity. Physiol. Behav. 14: 391-394.

Cordeau, J.P., Moreau, A., Beaulnes, A. and Laurin, C. (1963). E.E.G. and behavioural changes following micro injections of acetylcholine and adrenaline in the brain stem of cats. Arch. Ital. Biol. 101: 30-47.

De Andrés, I. and Reinoso-Suárez, F. (1979). Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle through the superior cerebellar peduncle. Arch. Ital. Biol. 117: 140-163.

Delange, M., Castan, P., Cadilhac, J. and Passouant, P. (1962). Étude du sommeil de nuit au cours d'épilepsies centrencephaliques et temporales. Rev. Neurol. 106: 106.

Domich, L., Dakson, G. and Steriade, M. (1986). Thalamic burst patterns in the naturally sleeping cat: a comparison between cortically projecting and reticularis neurones. J. Physiol. 379: 429-449.

Elul, R. (1964). Regional differences in the hippocampus of the cat. II. Projections of the dorsal and ventral hippocampus. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 16: 487-502.

Fritsch, G. and Hitzig, E. (1870). Ueber die elektrische erregbarkeit des grosshirns. Arch. Anat. Physiol. 37: 300-332.

García-Urria, J., De Andrés, I., Cunchillos, J.-D. and Reinoso-Suárez, F. (1978). Modification of the sleep-wakefulness cycle after surgical removal of the cerebellar cortex. Sleep, pp. 289-292.

Gibbs, F.B., and Gibbs, F.A. (1948). Pentothal sleep as an aid to the diagnosis and localization of seizure discharges of the psychomotor type. Dis. Nerv. Syst. 9: 199-202.

Billingham, F.J., Watson, W.S., Chung, S. and Yates, L. (1980). Central brain lesions for the control of intractable epilepsy. In: Advances in Epileptology: the Xth Epilepsy International Symposium. (Watson, J.A. and Penry, J.K., eds.). Raven Press, New York: 251-255.

Glenn, L.L. and Steriade, M. (1982). Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep. J. Neurosci. 2: 1387-1404.

Goddard, G.V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature. 214: 1020-1021.

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

Grastyan, E., Lissak, K., Madarasz, I. and Donhoffner, H. (1959). Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 11: 409-430.

Grastyan, E. and Karmos, G. (1961). A study of a possible

"dreaming" mechanism in the cat. Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 20: 41-50.

Green, J.D. and Adey, W.R. (1956). Electrophysiological studies of hippocampal connections and excitability. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 8: 245-262.

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

Gundersen, C.H., Dunne, P.B., and Feher, T.L. (1973). Sleep deprivation seizures. Neurol. 23: 678-686.

Hobson, J.A. (1965). The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 19: 41-62.

Hobson, J.A., McCarley, R.W. and Nelson, J.P. (1983). Location and spike train characteristics of cells in the anterodorsal pons having selective decreases in firing rate during desynchronized sleep. J. Neurophysiol. 50: 770-783.

House, E.L., Pansky, B. y Siegel, A. (1982). Neurociencias: enfoque sistemático. 3a. edic. McGraw-Hill. pp. 340-346.

Irimis, F. (1976). Hippocampal rhythmic slow theta activity in relation to certain muscle movements. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 41: 553 (Abstr.).

Jacobs, B.L., Asher, R. and Dement, W.C. (1973). Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats. Physiol. Behav. 11: 487-495.

Jeannerod, M., Mouret, J. and Jouvet, M. (1965). Étude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. Electroenceph. Clin. and Neurophysiol. 18: 554-566.

Jones, B.E. (1979). Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. Neurosc. Lett. 13 (3): 285-294.

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

Jouvet, M. (1967). Neurophysiology of the states of sleep. Physiological Reviews. 47 (2): 117-177.

Jouvet, M. (1984). Indolamines and sleep-inducing factors. En: Sleep Mechanisms (Borbely, A. and Valatx J.L., eds.). Berlin, Springer Verlag. pp. 81-94.

Jouvet, M. and Delorme, J. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. Compt. Rend. Soc. Biol. 159: 895-899.

Kamphuis, W., Lopes da Silva, F.H. and Wadman, W.J. (1988). Changes in local evoked potentials in the rat hippocampus (CA1) during kindling epileptogenesis. Brain Res. 440: 205-215.

Kaplan, H. (1975). What triggers seizures in the gerbil (Meriones unguiculatus). Life Sciences. 17: 693-698.

Killam, K.F., Killam, E.K. y Naquet, R. (1967). An animal model of light sensitive epilepsy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 22: 497-513.

Kiyama, H. (1986). A neurotensin-immunoreactive pathway from the subiculum to the mammillary body in the rat. Brain Res. 375 (2): 357-359.

Koella, W. (1969). The central nervous control of sleep. En: The Hypothalamus. (Haymaker, W., Anderson, E. and Nauta, W.J.H., eds.). Illinois, Springfield, 1969. pp. 622-644.

Krettek, J.E. and Price, J.L. (1974). Projections from the amygdala to the perirhinal and entorhinal cortices and the subiculum. Brain Res. 71: 150-154.

Krettek, J.E. and Price, J.L. (1977). Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and the cat. J. Comp. Neurol. 169: 347-370.

Krnjevic, K. and Ropert, N. (1982). Electrophysiological and pharmacological characteristics of facilitation of hippocampal population spikes by stimulation of the medial septum. Neurosci. 7: 2165.

Krnjevic, K., Reiffenstein, R.J. and Ropert, N. (1981). Disinhibitory action of acetylcholine in the rat's hippocampus: extracellular observations. Neurosci. 6: 2465.

Lauberg, S. (1979). Commissural and intrinsic connections of the rat hippocampus. J. Comp. Neurol. 184: 684-708.

Le Gal la Salle, G. and Feldblum, S. (1983). Role of the amygdala in development of hippocampal kindling in the rat. Exp. Neurol. 82: 447-455.

Lerner-Natoli, M., Rondouin, G. and Baldy-Moulinier, M. (1984). Hippocampal kindling in the rat: Intrastructural differences. J. Neurosci. Res. 12: 101-111.

Lindsley, D.B., Schreiner, L.H., Knowles, W.B. and Maqoun, H.W. (1950). Behavioral and E.E.G. changes following chronic brain stem lesions in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 2: 483-498.

Loskota, W.J., Lomax, P., and Rich, S.T. (1974). The gerbils as a model for the study of epilepsies. Epilepsia. 15: 109-119.

Lundberg, P.O. (1960). Cortico-hypothalamic connexions in the rabbit. An experimental neuroanatomical study. Acta Physiol. Scand. 49, suppl. 171: 1-80.

Lydic, R., McCarley, R.W. and Hobson, J.A. (1987a). Serotonin neurons and sleep. I. Long term recordings of dorsal raphe discharge frequency and PGO waves. Arch. Ital. Biol. 125: 317-343.

Lydic, R., McCarley, R.W. and Hobson, J.A. (1987b). Serotonin neurons and sleep. II. Time course of dorsal raphe discharge, PGO waves, and behavioral states. Arch. Ital. Biol. 126: 1-28.

Macadar, A.W., Chalupa, L.M. and Lindsley, D.B. (1974). Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. Exp. Neurol. 43: 499-514.

Margerison, J.H. and Corsellis, J.A.N. (1966). Epilepsy and the temporal lobes. Brain. 89: 499-530.

Maru, E., Tatsuho, O., Okamoto, J. and Ashida, H. (1982).

Development and reduction of synaptic potentiation induced by perforant path kindling. Exp. Neurol. 78: 409-424.

Mason, C.R. and Cooper, R.M. (1972). A permanent change in convulsive threshold in normal and brain damaged rats with repeated small doses of pentylenetetrazol. Epilepsia, 13: 663-674.

McGinty, D.J. and Serman, M.B. (1968). Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Sci. 160: 1253-1255.

Meibach, R.C. and Siegel, A. (1977). Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. Brain Res. 124: 197-224.

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

Mouritzen Dam, A., Bajorek, J.C. and Lomax, P. (1981). Hippocampal neuron density and seizures: the mongolian gerbil. Epilepsia, 22: 667-674.

Naquet, R., Denavit, M. and D. Albe-Fessard (1962). Mise en évidence du rôle d'une zone subthalamique dans le mécanisme de l'éveil. Compt. Rend. 255: 1473-1475.

Naquet, R., Denavit, M., Lanoir, J. and D. Albe-Fessard (1965). Altérations transitoires ou définitives de zones diencephaliques chez le chat. Leurs effets sur l'activité électrique corticale et le sommeil. En: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil, a Symposium. (Jouvet, M., edit.). Paris. Centre Natl. Rech. Sci. 1965, pp. 107-130.

Nasello, A.G. and E.S. Marichich (1973). Effects of some cholinergic, adrenergic, serotonergic compounds, glutamic acid, and GABA on hippocampal seizures. Pharmacol. 9: 233-239.

Nauta, W.J.H. and H.G.J.M. Kuypers (1958). Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. En: Reticular formation of the brain. (Jasper, H.H., Proctor, L.D., Knighton, R.S., Noshay, W.C. and Costello, R.T., eds.). Boston. Little, Brown & Co. pp. 31-68.

Ott, T., Malisch, R. and C. Destradé (1983). Evidences for the specific modulation of the hippocampal rhythmic slow activity (RSA) by transmitters. Biomed. Biochim. Acta. 42 (7/8): 967-979.

Ottersen, O.P., Fisher, B.O., Rinvik, E. and Storm-Mathisen, J. (1985). Amino acid transmitters in the amygdala. Epilepsia. 26 (5): 500.

Pakhomova, A.S. and Akopyan, E.V. (1985). Direct connections of the hippocamp with the retrosplenial cortex in the rats. Neurophysiol. 17 (1): 102-107.

Palmer, C. (1979). Interpositus and fastigial unit activity during sleep and waking in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 46: 357-370.

Passouant, P. and Cadilhac, J. (1962). Les rythmes thêta hippocampiques au cours du sommeil. En: Physiologie de l'hippocampe. (Passouant, P., edit.). Paris. Centre Natl. Rech. Sci. pp. 331-345.

Paz, C., Reygadas E. and Fernández-Guardiola, A. (1982). Sleep alterations following total cerebellectomy in cats. Sleep. 5(3):

218-226.

Paz, C. and Reygadas, E. (1987). Red nucleus lesions delay the evolution of amygdala kindling in cats. Brain Res. 422: 99-105.

Penfield, W. and Jasper, H. (1954). Functional localization in the cerebral cortex. In: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. (Penfield, W. and Jasper, H., eds.). pp. 41-155. Little, Brown and Company, Boston.

Petsche, H., Stumpf, C., Gogolak, G. (1962). The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.

Pickel, V.M., Segal, M. and F.E. Bloom (1974). An autoradiographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus. J. Comp. Neurol. 155: 15-42.

Piredda, S., Yonekawa, W., Whittingham, T.S. and Kupferberg, H.J. (1986). Enhanced bursting activity in the CA3 region of the mouse hippocampal slice without long-term potentiation in the dentate gyrus after systemic pentylentetrazole kindling. Exp. Neurol. 94: 659-669.

Racine, R., Rose, P.A. and Burnham, W.M., (1977). Afterdischarge thresholds and kindling rates in dorsal and ventral hippocampus and dentate gyrus. J. Can. Sci. Neurol. 4 (4): 273-278.

Racine, R.J., Milgram, N.W. and Hafner, S. (1983). Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. Brain Res. 260: 217-231.

Raisman, G., Cowan, W.M. and Powell, T.P.S. (1966). An experimental analysis of the efferent projections of the hippocampus. Brain. 89: 83-108.

Ranson, S.W. (1939). Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago. 41: 1-23.

Resmussen, K., Heym, J. and Jacobs, B.L. (1984). Activity of serotonin containing neurons in nucleus centralis superior of freely moving cats. Exp. Neurol. 83: 302-317.

Reinoso-Suárez, F., Pasqueira, D.A. and Martínez-Moreno, E. (1975). Ascending connections to the hypothalamus and prosencephalon from the pontine-mesencephalic tegmentum. Anat. Rec. 181: 459-460.

Roberts, W.W. and Robinson, T.C.L. (1969). Relaxation and sleep induced by warming of the preoptic region and anterior hypothalamus in cats. Exp. Neurol. 25: 282-294.

Rodin, E.A., Luby, E.D., and Gottlieb, J.S. (1962). The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 14: 544.

Rondouin, G. (1982). Kindling and sleep: an overview. Eni Sleep and epilepsy. (Serman, M.B., Shouse, M.N. and Passouant, P., eds.). Academic Press. pp. 141-149.

Rondouin, G., Baldy-Moulinier, M. and Passouant, P. (1980). The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of alpha-methylparatyrosine. Brain Res. 181: 413-424.

Rovetta, P. (1959). EEG changes in temporal lobe epilepsy at rest

and during induced sleep. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 111: 521-538.

Sakai, K. (1980). Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: The Reticular Formation Revisited. (Hobson, J.A. and Brazier, M.A.B., edit.). Raven Press, New York. pp. 427-447.

Sakai, K. and Jouvet, M. (1980). Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. Brain Res. 194: 500-505.

Sakai, K., Vanni-Mercier, G. and Jouvet, M. (1983). Evidence for the presence of PS-OFF neurons in the ventromedial medulla oblongata of freely moving cats. Exp. Brain Res. 49: 311-314.

Sallanon, M., Sakai, K., Buda, C., Puymartin, M. et Jouvet, M. (1986a). Augmentation du sommeil paradoxal, induite par injection d'acide iboténique dans l'hypothalamus ventrolatéral postérieur, chez le chat. C.R. Acad. Sci., Paris. 303: 403-409.

Sallanon, M., Kitahama, K., Denoyer, M., Gay, N. et Jouvet, M. (1986b). Insomnie de longue durée après lésions des périkaryons de l'aire préoptique paramédiane chez le chat. C.R. Acad. Sci. Paris. 303: 403-409.

Sallanon, M., Kitahama, K., Buda, C., Puymartin, M., Luppi, P.H. and Jouvet, M. (1987). Effects of electrolytic lesion of hypothalamic paraventricular nucleus and its related areas on the sleep waking cycle in the cat. Arch. Ital. Biol. 125: 305-315.

Sano, K., Iwahara, S., Senba, K., Sano, A. and Yamazaki, S.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

(1975). Eye movements and hippocampal theta activity in rats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 35: 621-625.

Segal, M. and Bloom, F.E. (1976). The action of norepinephrine in the hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. Brain Res. 107: 513-525.

Segal, M. and Landis, S.C. (1974). Afferents to the hippocampus of the rat as studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. Brain Res. 78: 1-15.

Seress, L. and Ribak, C.E. (1983). GABAergic cells in the dentate gyrus appear to be local circuit and projection neurons. Exp. Brain Res. 50: 173-182.

Shima, K., Nakahama, H. and Yamamoto, M. (1986). Firing properties of two types of nucleus raphe dorsalis neurons during the sleep-waking cycle and their responses to sensory stimuli. Brain Res. 399: 317-326.

Shimizu, N., Ohnishi, S., Tohyama, M. and Maeda, T. (1974). Demonstration by degeneration silver method of the ascending projection from the locus coeruleus. Exp. Brain Res. 21: 181-192.

Shin, C., Pedersen, H.B. and McNamara, J.O. (1985). Gamma-aminobutyric acid and benzodiazepine receptors in the kindling model of epilepsy: quantitative radiohistochemical study. J. Neurosci. 5 (10): 2696-2701.

Shouse, M.N. (1986). State disorders and state-dependent seizures in amygdala-kindled cats. Exp. Neurol. 92: 601-608.

Shouse, M.N. and Sterman, M.B. (1982). Sleep pathology in

experimental epilepsy amygdala kindling. En: Sleep and epilepsy. (Serman, M.B., Shouse, M.N. and Passouant, P., eds.). Academic Press. pp. 151-164.

Steriade, M., Apostol, V. and Nakson, B. (1971). Control unitary activities in cerebellothalamic pathway during wakefulness and synchronized sleep. J. Neurophysiol. 34: 384-413.

Serman, M.B. and Clemente, C.D. (1962). Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. Exp. Neurol. 6: 103-117.

Storm-Mathisen, J. (1977). Localization of transmitter candidates in the brain: the hippocampal formation as a model. Progr. Neurobiol. 8: 119.

Stumpf, C. (1965). Drug action on the electrical activity of the hippocampus. Int. Rev. Neurobiol. 8: 77-138.

Sutherland, J.M., Tait, H. y Eadie, M.J. (1977). Epilepsias, diagnóstico y tratamiento. El Manual Moderno, S. A.

Swanson, L.W. and Cowan, W.M., 1977. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. J. Comp. Neurol. 172: 49-84.

Swanson, L.W., Wyss, J.M. and Cowan, W.M. (1978). An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. J. Comp. Neurol. 181: 681-716.

Swanson, L.W., Sawchenko, P.E. and Cowan, W.M. (1981). Evidence for collateral projections by neurons in Ammon's horn, the dentate gyrus and the subiculum: A multiple retrograde labeling

study in the rat. J. Neurosci. 1: 548-559.

Szymusiak, R. and Satinoff, E. (1984). Ambient temperature-dependence of sleep disturbances produced by basal forebrain damage in rats. Brain Res. Bull. 12: 295-305.

Szymusiak, R. and McBinty, D. (1986). Sleep suppression following kainic acid-induced lesions of the basal forebrain. Exp. Neurol. 94: 598-614.

Tanaka, T. and Naquet, R. (1975). Kindling effect and sleep organization in cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 39: 449-454.

Torii, S. (1961). Two types of pattern of hippocampal electrical activity induced by stimulation of hypothalamus and surrounding parts of rabbit's brain. Jpn. J. Physiol. 11: 147-157.

Tuff, L.P., Racine, R.J. and Adamec R. (1983a). The effects of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. I. Pired-pulse depression. Brain Res. 277: 79-90.

Tuff, L.P., Racine, R.J. and Mishra, K. (1983b). The effects of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the cat. II. Receptor binding. Brain Res. 277: 91-98.

Valenstein, E.S. and Nauta, W.J.H. (1959). A comparison of the distribution of the fornix system in the rat, guinea pig, cat, and monkey. J. Comp. Neurol. 113: 337-363.

Vanderwolf, C.H., Kramis, R., Gillespie, L.A. and Bland, B.H. (1975). Hippocampal rhythmic slow activity and neocortical low-voltage fast activity: relationship to behavior. Eni The

hippocampus. (Issacson, R.L. and Pribram, K.H., eds.). Vol. 2. Plenum Press, New York. p. 101-128.

Vijayan, V.K. (1979). Distribution of cholinergic neurotransmitter enzymes in the hippocampus and the dentate gyrus of the adult and the developing mouse. Neurosci. 4: 121-137.

Voneida, T.J., Vardaris, R.M., Fish, S.E. and Reiheld, C.T. (1981). The origin of the hippocampal commissure in the rat. Anat. Rec. 201: 91-103.

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

Wada, J.A. and Sato, M. (1974). Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Neurol. 24: 565-574.

Webster, H.H., Friedman, L. and Jones, B.E. (1986). Modification of paradoxical sleep following transections of the reticular formation at the pontomedullary junction. Sleep. 9(1): 1-23.

West, J.R., Nornes, H.O., Barnes, C.L. and Bronfenbrenner, M. (1979). The cells of origin of the commissural afferents to the area dentata in the mouse. Brain Res. 160: 203-215.

Wilson, C.L., Motter, B.C. and Lindsley, D.B. (1976). Influences of hypothalamic stimulation upon septal and hippocampal electrical activity in the cat. Brain Res. 107: 55-68.

Winson, J. (1974). Patterns of hippocampal theta rhythm in the freely moving rat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 36:

291-301.

Yokota, T. and Fujimori, B. (1964). Effects of brain stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 16: 375-382.

Yuasa, H., Yamada, T., Kojima, T., Yamasaki, A., Miwa, T., Iwata, K., Tokasi, F. and Kageyama, N. (1986). Comparison of epileptiform activity of CA3 pyramidal and granule cell layers in hippocampal slices. Applied Neurophysiol. (Abstr.), 49: (1-2): p. 102.