

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“CAMBIOS EN LA ORGANIZACION DEL SUEÑO  
PROVOCADOS POR EL KINDLING AMIGDALINO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA  
P R E S E N T A :

PEDRO / PALACIOS SALAS

Sinodales: Dr. José María Calva y O. (Asesor)  
Dr. Augusto Fernández G.  
Dra. María Corsi C.  
Dr. Carlos M. Contreras  
Mtra. Carolina Escobar B.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

DEDICATORIA

A mis padres  
ANGEL Y VICTORIA  
con cariño

A mis hermanos

A mis sobrinos

A mis amigos

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José María Calvo y Otálora por su asesoría y apoyo en el desarrollo de la presente tesis.

A Rodrigo Fernández Mas por la elaboración del programa computacional para el análisis del sueño.

A Carlos Camacho, Arturo Jiménez, Carlos Jiménez y Guadalupe Noriega por su colaboración en este trabajo.

A Raúl Cardoso y Raúl Bernal por la elaboración de las figuras y fotografías.

A todas aquellas personas que de alguna manera hicieron posible la realización del presente trabajo. A todos muchas gracias.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Cronobiología de la Unidad de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría. México, DF.

El trabajo experimental de la presente tesis se llevó a cabo durante el desarrollo de los proyectos 3610/88 y 3340/89 del Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP) y del proyecto ICEXXNA-040665 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

## I N D I C E

1	Resumen .....	1
2	Introducción .....	3
3	El sueño y la epilepsia .....	5
	Ocurrencia de las crisis epilépticas durante el sueño	
	A) En humanos .....	6
	B) En animales .....	10
	Privación de sueño y fenómenos epilépticos	
	A) En humanos .....	16
	B) En animales .....	17
	Efectos de las crisis epilépticas sobre el sueño	
	A) En humanos .....	18
	B) En animales .....	19
4	Planteamiento del problema .....	24
5	Hipótesis .....	26
6	Material y método .....	28
	Sujetos experimentales .....	28
	Procedimiento quirúrgico .....	28
	Registros poligráficos .....	30
	Estimulación amigdalina .....	30
	Análisis de datos .....	31
7	Resultados .....	34
	Experimento 1 .....	34
	Desarrollo del kindling amigdalino .....	34
	Evolución de los estadios conductuales del kindling .....	37
	Registros poligráficos del sueño .....	39
	Análisis de la organización del sueño .....	40
	Experimento 2 .....	57
	Desarrollo del kindling amigdalino .....	57
	Evolución de los estadios conductuales del kindling .....	57
	Análisis de la organización del sueño .....	60
8	Discusión .....	73
	Desarrollo del kindling amigdalino .....	73
	Organización del sueño .....	74
	Experimento 1 .....	74
	Experimento 2 .....	78
9	Bibliografía .....	83

## RESUMEN

En estudios clínicos y experimentales se ha señalado que las crisis convulsivas generalizadas y el desarrollo del kindling amigdalino provocan la disminución del sueño de ondas lentas (SOL) y del sueño paradójico (SP). Sin embargo, en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio, no se observaron cambios significativos en el SOL ni en el SP, al analizar diariamente el efecto del desarrollo del kindling amigdalino (aplicando los estímulos cada 24 horas) sobre la organización del sueño de 8 horas. En cambio, los resultados sugieren el desfaseamiento circádico de la fase de SP en relación a la ocurrencia de las crisis focales o generalizadas. Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) corroborar que el kindling amigdalino no tiene un efecto deletéreo sobre la organización del sueño, al analizarlo diariamente en registros poligráficos de 23 horas y, 2) determinar si este proceso provoca el desfaseamiento circádico del SP.

Se utilizaron dos grupos de gatos en preparación crónica, con electrodos para el registro del sueño (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma) y para el registro y la estimulación de la amígdala del lóbulo temporal. Los animales fueron sometidos a un ciclo de luz (7:30 a 20:30 horas) oscuridad (20:30 a 7:30 horas) constante. La estimulación amigdalina consistió en la aplicación de un tren de 1 segundo, constituido por pulsos rectangulares de 1 milisegundo, a 60 Hz y con un intervalo de 2 horas. A un grupo de animales se le aplicó el estímulo durante el periodo de luz y se le suspendió durante el periodo de oscuridad (Experimento 1). Al otro grupo se le aplicó el estímulo en ambos periodos (Experimento 2). A cada gato se le tomó un registro control del sueño de 23 horas (8:30 a 7:30 horas). Posteriormente, se efectuaron registros diarios de la misma duración durante el proceso del kindling amigdalino. Durante el registro control, los animales fueron despertados con el mismo intervalo de las estimulaciones.

A partir de los trazos poligráficos se cuantificó la duración y la frecuencia de las posdescargas. También se cuantificó el número de estímulos necesarios para alcanzar las crisis convulsivas generalizadas. Por otra parte, el análisis de la organización del sueño se llevó a cabo mediante la determinación del tiempo total de sueño, del tiempo total, porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP. También, se analizaron el intervalo promedio de la fase de SP y la acumulación del tiempo del SP por hora. Todas estas variables se determinaron tanto en las 23 horas de registro poligráfico como en los periodos de luz y oscuridad.

Los resultados mostraron que los parámetros de estimulación utilizados permiten el desarrollo del kindling amigdalino, siendo éste semejante al que resulta de aplicar los estímulos cada 24 horas. Sólomente se requiere un mayor número de estímulos para alcanzar las crisis convulsivas generalizadas.

Con respecto a la organización del sueño, los resultados mostraron que no hay cambios significativos del tiempo total de sueño, ni del tiempo total, porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, al analizarlas en las 23 horas de registro.

En el experimento 1, los valores promedio del tiempo total de sueño, de las fases de SOL-II y SP fueron mayores durante el periodo de oscuridad que



durante el periodo de luz, tanto en situaciones de control como durante el desarrollo del kindling amigdalino y, al contrario, los valores promedio del estado de vigilia fueron mayores durante el periodo de luz. Esto se debe a que los animales fueron despertados y estimulados solamente durante el periodo de luz. En cambio, en el experimento 2, los valores promedio del tiempo total de sueño fueron muy semejantes en ambos periodos y los valores promedio del tiempo total del SOL-II y SP fueron discretamente mayores durante el periodo de luz.

Todos estos datos permiten concluir que el kindling amigdalino no tiene un efecto deletéreo sobre el sueño ni provoca el desfaseamiento circádico del SP.

La ausencia de cambios significativos sobre la organización del sueño se discute en relación a: 1) que las crisis convulsivas focales y generalizadas son un fenómeno transitorio y de corta duración, mientras que el sueño es una función integrativa del sistema nervioso central regulada a largo plazo y, 2) que el kindling no altera suficientemente los niveles cerebrales de los neurotransmisores involucrados en los mecanismos del sueño.

## I N T R O D U C C I O N

En estudios clínicos y experimentales se ha establecido la existencia de una relación entre el sueño y la epilepsia. El estudio de esta relación ha involucrado tres aspectos: 1) la influencia de las diferentes fases del sueño sobre la ocurrencia de las crisis epilépticas focales o generalizadas; 2) el efecto de las crisis convulsivas focales o generalizadas sobre la organización del sueño y, 3) el efecto de la privación del sueño sobre la susceptibilidad a las crisis epilépticas.

Los resultados descritos hasta el presente señalan: a) que la fase de sueño de ondas lentas facilita la ocurrencia de crisis focales y generalizadas, mientras que la fase de sueño paradójico inhibe las generalizadas pero pueden ocurrir las focales; b) que las crisis convulsivas generalizadas disminuyen el sueño, particularmente la fase de sueño paradójico y c) que la privación de sueño facilita la ocurrencia de crisis y disminuye el umbral convulsivo.

Desde hace varios años, en nuestro laboratorio, se ha utilizado el modelo experimental de epilepsia denominado "kindling" o encendido amigdalino, para el estudio de las relaciones entre el sueño y la epilepsia. El kindling amigdalino se produce por la estimulación eléctrica repetida y de baja intensidad de la amígdala del lóbulo temporal, la cual provoca descargas focales que se incrementan en duración y frecuencia, se propagan hacia otras regiones

cerebrales y culminan en crisis generalizadas tónico clónicas.

Por una parte, hemos analizado la influencia del sueño paradójico sobre el desarrollo del kindling amigdalino, aplicando los estímulos eléctricos durante la fase de sueño paradójico, y por otra parte, hemos analizado el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño.

Los resultados han mostrado que el sueño paradójico ejerce una influencia depresora sobre la epileptogénesis y que el desarrollo del kindling amigdalinico no provoca cambios significativos en el tiempo total, el porcentaje, el número y la duración media de las diferentes fases del sueño, al analizarlo diariamente durante 8 horas. En cambio, nuestros resultados sugieren el desfaseamiento circádico del sueño paradójico en relación al momento de las crisis, por lo que el objetivo de este trabajo fue probar esta hipótesis, mediante el análisis longitudinal del sueño de 23 horas, a través del desarrollo del kindling amigdalino en gatos en preparación crónica.

## EL SUEÑO Y LA EPILEPSIA

Podemos definir el ciclo sueño vigilia como la alternancia entre el estado de la vigilia y el sueño. Este ciclo tiene un carácter ultradiano o circadiano dependiendo de la escala filogenética o de la edad del individuo. El sueño es un proceso integrativo del sistema nervioso central y se ha clasificado en dos estadios principales: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño paradójico (SP). Estas dos fases del sueño se acompañan de cambios en la actividad eléctrica del cerebro, la actividad muscular y los movimientos oculares.

Cada fase del sueño depende de la actividad espontánea de ciertas neuronas, de la participación de algunos neurotransmisores y de factores hipnógenos almacenados en el líquido cefalorraquídeo.

Las estructuras del sistema nervioso central involucradas en los mecanismos neurofisiológicos del SOL son: los núcleos del raqué (Jouvet, 1972; Cesuglio et al., 1979), diferentes regiones del hipotálamo (Nauta, 1946; Sterman y Clemente, 1962; Benedek, 1987; Sallanon et al., 1987; Sterman et al., 1987; Szymusiak y McGinty, 1987) y del tálamo (Hess, 1944; Steriade, 1987). Por otra parte, se ha sugerido la participación de la serotonina (Jouvet, 1972; Petitjean et al., 1985) y de factores hipnógenos (Jouvet, 1982, 1984) en los mecanismos neuroquímicos del SOL.

De acuerdo a los datos experimentales, los mecanismos neurofisiológicos del SP están localizados en el puente y bulbo raquídeo (ver revisiones en Jouvet, 1972; Steriade y Hobson, 1976; Sakai, 1985). En lo que concierne a los mecanismos neuroquímicos del SP se ha destacado la participación de las catecolaminas (Jouvet, 1972; Mendelson et al., 1980; Lanfumey et al., 1985; Monti

et al., 1987), de la acetilcolina (Jouvet, 1962, 1972; Hernández-Peón et al., 1963; Hobson et al., 1975; Baghdoyan et al., 1984a y b; Gnadt y Pegram, 1986; Hobson, 1988) y de los factores hipnógenos peptídicos hipotálamo hipofisarios (Jouvet, 1982, 1984; Chastrette y Cespuglio, 1985; Jouvet et al., 1988).

Por otra parte, la epilepsia es un síntoma de disfunción cerebral, de carácter recurrente, que se caracteriza por la descarga sostenida y anormalmente sincrónica de las neuronas. La etiología de las crisis epilépticas es variada, ya que pueden presentarse como complicación de accidentes infecciosos, traumáticos, tumorales, de alteraciones sistémicas como el lupus, de desórdenes metabólicos como la hipocalcemia o la hiponatremia, de toxicidad por fármacos, o como síndrome hereditario (Vinken y Bruyn, 1974).

Los episodios paroxísticos están autolimitados en el tiempo y son completamente reversibles. El desorden puede consistir de un exceso o una deficiencia de la actividad nerviosa. El análisis de la actividad unicelular ha permitido confirmar el concepto de Jackson de "una descarga rápida, excesiva y repentina de la materia gris" como la base de una crisis epiléptica (Ajmone-Marsan y Gumnit, 1974).

El sueño y la epilepsia son dos fenómenos íntimamente relacionados. Este hecho se fundamenta en numerosas observaciones clínicas y experimentales, las que se describirán a continuación.

#### Ocurrencia de las crisis epilépticas durante el sueño

##### A) En humanos

Passouant (1982, 1984) refiere que Hipócrates describe la ocurrencia de "miedos, delirios, exaltaciones y crisis epilépticas" durante la noche. Echeverría en 1879 encontró que las epilepsias nocturnas se presentan con más frecuencia en las mujeres que en los hombres. Feré en 1890 al estudiar durante un periodo de tres meses a epilépticos hospitalizados encontró que de 1985 crisis, la mayoría (1285) ocurrieron durante el dormir, entre las 8 pm. y las 8 am. Además, este autor describió ciertas anomalías del sueño de los pacientes: dificultad para dormir (relacionada con ansiedad), sueño ligero (insuficiente) o lo contrario, hipersomnia (10-12 horas de sueño) y finalmente, la facilitación de las crisis en epilépticos de escaso dormir. Gowers en 1901 hizo énfasis en dos periodos para la ocurrencia de las crisis nocturnas: al inicio y al final del sueño, diferenciando las epilepsias diurnas de las nocturnas y éstas a su vez de las que pueden ocurrir indistintamente en el día o en la noche. Años más tarde, Langdon-Down y Brian (1929) y Patry (1931) también describen una relación entre las crisis epilépticas y el ciclo sueño vigilia, clasificándolas en tres tipos: diurnas, nocturnas y difusas, de acuerdo con el momento del día en el que éstas ocurren. Posteriormente, Janz (1962) llevó a cabo un estudio muy completo sobre la influencia del ciclo sueño vigilia en las epilepsias generalizadas y las clasificó en: a) las epilepsias de la vigilia que ocurren principalmente después de despertar o durante los periodos de relajación, b) las epilepsias del sueño que ocurren durante las horas del dormir, entre las 9 y 11 pm. y las 3 y 5 am. y c) las epilepsias difusas que son de carácter nocturno y diurno. Cuantitativamente encontró un mayor porcentaje de pacientes con ataques durante el sueño (45 %) que de pacientes con epilepsia de la vigilia (34 %) o con epilepsia difusa (21 %).

La utilización del electroencefalograma (EEG) y los estudios poligráficos durante el sueño complementaron las observaciones clínicas. El descubrimiento del sueño paradójico, hecho por Aserinsky y Kleitman (1953), permitió entonces a otros investigadores analizar la ocurrencia de crisis focales o generalizadas según las diferentes fases del sueño.

Se ha mostrado que el sueño de ondas lentas facilita las descargas paroxísticas focales así como las crisis generalizadas tónico clónicas. En cambio, el SP suprime las descargas generalizadas mientras que las descargas paroxísticas focales persisten y en ocasiones aumentan (Cadilhac et al., 1965; Gastaut et al., 1965). Besset (1982) señala que los pacientes con crisis generalizadas de tipo gran mal y los pacientes con crisis parciales secundariamente generalizadas presentan un alto porcentaje de sus crisis durante el SOL, principalmente durante la fase II. También señala que los sujetos con crisis tipo gran mal no presentaron ninguna durante el SP, mientras que los otros pacientes presentaron dos crisis (8%) de un total de 23 (100%) durante el SP. Con respecto a las descargas interictales, Rossi et al. (1984) reportan que este fenómeno epiléptico se incrementa durante la fase de SOL y vuelve al nivel observado en la vigilia, durante el SP. El incremento comienza al inicio del sueño y se hace más evidente durante las fases III y IV del SOL.

Los complejos K del SOL se pueden provocar con estímulos auditivos moderados y se consideran como respuestas de despertar. Las descargas paroxísticas EEG de pacientes con pequeño mal o epilepsia generalizada se han asociado a los complejos K del sueño. Estos complejos K, que aparecen en sujetos epilépticos, se han denominado "complejos K epilépticos" y se registran en la línea media de la parte frontal (Niedermeyer, 1982). Por otra parte, existen simili-

tudes entre las respuestas de reclutamiento talámico y los husos de sueño corticales. La estimulación de los núcleos intralaminares talámicos provoca respuestas de reclutamiento (Dempsey y Morison, 1942) y con la administración de dosis altas de penicilina, se provocan descargas onda espiga de 3 ciclos por segundo (Kostopoulos y Gloor, 1982). Esto llevó a dichos investigadores a proponer que las descargas onda espiga de 3 ciclos por segundo son la suma de potenciales postsinápticos excitatorios de neuronas corticales inducidos por los núcleos talámicos, que normalmente generan los husos de sueño y las respuestas de reclutamiento.

Las manifestaciones epilépticas que se presentan durante el SP son crisis del lóbulo temporal que algunas veces son EEG y otra veces están asociadas con un componente motor. Los fenómenos fásicos del SP son suprimidos durante los paroxismos. Los movimientos oculares rápidos pueden preceder y reaparecer después de la descarga (Passouant, 1982, 1984). Montplaisir et al. (1982) llevaron a cabo registros con electrodos de superficie y electrodos a profundidad en pacientes con epilepsia focal y encontraron que durante el SOL hay un incremento de la frecuencia de la actividad interictal y en la propagación de ésta hacia otras áreas cerebrales. Durante el SP, la frecuencia de las descargas es semejante a la observada durante la vigilia, pero no se observa actividad epiléptica fuera de la región del foco primario. También encontraron que durante el SP, en algunos pacientes, las espigas interictales se suprimen durante las salvas de movimientos oculares rápidos, en todas las regiones registradas, incluyendo el foco primario. Asimismo, en un estudio más reciente, Molaie y Cruz (1988) encontraron un decremento significativo en el número de descargas interictales durante el SP en comparación con el SOL, en pacientes



con epilepsia parcial compleja.

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

#### B) En animales

Antes de continuar con los experimentos realizados en animales en los que se ha estudiado la influencia del sueño sobre la actividad epiléptica, se describirá el modelo experimental de epilepsia denominado "kindling" o encendido, dado que algunos trabajos que se referirán posteriormente se llevaron a cabo utilizando este modelo.

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

Goddard et al. en 1969 describieron por primera vez el fenómeno del kindling, proponiéndolo como un modelo experimental de epilepsia, de aprendizaje y de memoria. El término de kindling fue propuesto por Goddard para referirse a los cambios EEG y conductuales progresivos, que resultan de la estimulación eléctrica repetida de ciertas áreas cerebrales. Dicha estimulación provoca posdescargas que inicialmente son de corta duración, la amplitud de las espigas

que las constituyen es baja y existe poca o ninguna propagación hacia otras regiones cerebrales. Asimismo, los cambios conductuales y autonómicos concomitantes con las posdescargas son discretos al inicio del kindling, pero con la repetición de los estímulos, se da un incremento progresivo en la intensidad de estas respuestas hasta culminar en crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas.

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

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

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

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

El kindling ocurre en una amplia variedad de especies. Este fenómeno se ha demostrado en la rana, el lagarto, el ratón, el jerbo, la rata, el conejo, el gato, el perro, el mono rhesus y el mono babuino (Racine, 1978; McNamara et al., 1980; Joy, 1985).

Los eventos conductuales que acompañan a las posdescargas o la secuencia de estos durante el kindling amigdalino se han clasificado en seis estadios en el gato (Wada y Sato, 1974). Es importante aclarar que a las conductas descritas en cada uno de los estadios, a partir del estadio II, se les agregan en or-

den progresivo los componentes conductuales de los estadios anteriores y de acuerdo a Wada y Sato son los siguientes:

Estadio I. Contracciones faciales ipsilaterales al sitio de estimulación, dilatación pupilar, masticación y salivación.

Estadio II. Contracciones faciales bilaterales.

Estadio III. Movimientos verticales repetitivos de la cabeza.

Estadio IV. Giro de la cabeza hacia el lado contralateral al sitio de estimulación, con extensión tónica del miembro anterior contralateral y marcha en círculos.

Estadio V. Sacudidas clónicas generalizadas y micción.

Estadio VI. Crisis convulsiva generalizada tónico clónica.

El número aproximado de estímulos requeridos para alcanzar el establecimiento del kindling amigdalino (la aparición de la primera crisis convulsiva generalizada), aplicando el estímulo cada 24 horas es de 20 a 30, en el gato.

El kindling produce cambios progresivos de las funciones neuronales que se propagan a través de sus conexiones. Los cambios más obvios en el sitio de estimulación (sitio primario) ocurren en: el umbral a la posdescarga, en la duración y la frecuencia de ésta así como en la forma y complejidad de las espigas que la constituyen. La evidencia de que estos fenómenos son propagados es el hecho de que aparecen en otras áreas cerebrales (sitio secundario).

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

La duración de la posdescarga incrementa progresivamente durante el kin-

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

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

Otra de las características resultante del kindling es la ocurrencia espontánea de actividad epiléptica, como descargas interictales y crisis convulsivas generalizadas.

Después de esta descripción del proceso del kindling, pasamos a describir los experimentos hechos en animales en los que se ha estudiado la influencia del sueño sobre la ocurrencia de actividad epiléptica.

En estudios realizados en animales, utilizando el kindling amigdalino, se ha encontrado que la frecuencia de las espigas interictales se incrementa significativamente durante el SOL en comparación con la vigilia y desaparecen durante el SP (Sato y Nakashima, 1975; Tanaka et al., 1975). Utilizando la crema de alúmina para producir un foco epiléptico en gatos, se ha encontrado un mayor número de espigas durante el SOL que durante la vigilia o el SP (Velasco et al., 1977). Por último, utilizando el ácido kaínico para provocar crisis

límbicas en gatos, se ha encontrado que a los tres días después de su administración, el número de descargas paroxísticas se incrementa de manera significativa durante el SP en comparación con la vigilia o el SOL. Sin embargo, una semana después de la aplicación del ácido kainico, el número de descargas interictales fue significativamente menor durante el SP que durante el SOL y la vigilia. A las tres semanas después de su administración, el número de espigas interictales disminuye todavía más durante el SP e incrementa de manera significativa durante el SOL (Cepeda et al., 1986).

Cohen et al. (1970) encontraron que el umbral para provocar crisis por electrochoque disminuye durante el SOL y aumenta durante el SP. También se ha reportado que el umbral para las crisis generalizadas en gatos sometidos al proceso del kindling del hipocampo es más bajo durante el SOL que durante la vigilia o el SP (Sato y Nakashima, 1975; Rondouin et al., 1980). En un trabajo más reciente, Shouse (1986) muestra que el umbral para provocar crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas, en gatos sometidos al proceso del kindling amigdalino, es más bajo durante los estados transitorios del SOL al SP y durante el SOL. Esta autora también encuentra que el umbral para provocar las crisis convulsivas generalizadas es más alto durante la fase de SP que durante la vigilia.

En nuestro laboratorio, hemos analizado la influencia del SP sobre el desarrollo del kindling amigdalino en gatos, aplicando los estímulos durante esta fase del sueño, y hemos encontrado que el SP ejerce una influencia inhibitoria sobre este proceso, principalmente sobre sus etapas iniciales, es decir, sobre los primeros estadios de la epileptogénesis (Calvo et al., 1982; Calvo et al., 1987; Palacios-Salas, 1988).

Por otra parte, Fernández-Guardiola et al. (1968, 1971) describieron la presencia de signos periféricos y centrales (movimientos oculares rápidos, depresión electromiográfica, actividad rápida del núcleo rojo, etc.) similares a los de la fase de SP, al final de las crisis convulsivas generalizadas y durante el silencio electrocortical postconvulsivo, por lo que proponen que los mecanismos neurofisiológicos responsables del SP pudieran ser semejantes a los mecanismos responsables de la detención de las crisis.

### Privación de sueño y fenómenos epilépticos

#### A) En humanos

La privación de sueño, ya sea total, parcial, o selectiva del SP tiene un efecto facilitatorio sobre los fenómenos epilépticos y es utilizada como maniobra diagnóstica en los estudios EEG de epilepsia.

Mediante la privación de sueño total es posible inducir descargas EEG epilépticas. Rodin et al. (1962) y Rodin (1984) han demostrado que la privación total del sueño provoca la aparición de actividad paroxística difusa de alto voltaje en sujetos sanos. Estos paroxismos aumentan durante las primeras 48 horas de privación del sueño y subsecuentemente decrecientan conforme la privación aumenta, por lo que estos autores limitan las anormalidades EEG a las primeras horas de privación.

Bergonzi et al. (1972, 1975) han investigado los efectos de la privación del SP o del SOL, sobre las descargas epilépticas durante el sueño en pacientes con epilepsia generalizada y en pacientes con epilepsia parcial. Sus resultados muestran que la privación del SP incrementa las descargas tanto parciales como generalizadas, mientras que la privación de SOL solamente activa

las descargas epilépticas parciales. Recientemente, Molaie y Cruz (1988) señalan que la privación de sueño durante 36 horas, en pacientes con epilepsia parcial compleja, incrementa de manera significativa el número de descargas interictales durante la fase II del SOL.

#### B) En animales

La privación de sueño en los animales provoca la disminución del umbral convulsivo a la estimulación electroconvulsiva. Cohen y Dement (1965) encontraron que la privación de SP durante seis días, en ratas, disminuye significativamente el umbral para producir crisis por electrochoque. De la misma manera, Owen y Bliss (1970) encontraron que la privación de SP, de 12 a 140 horas en la rata, disminuye el umbral a las crisis producidas por electrochoque. Este efecto se revierte cuando a los animales se les permite recuperar el SP perdido. Utilizando el modelo del kindling amigdalino para producir crisis, Shouse y Sterman (1982) encuentran que la privación de sueño durante 72 horas, con la técnica de la plataforma, reduce significativamente el umbral para provocar crisis generalizadas en gatos. En un trabajo más reciente, Grahmstedt (1986) analiza los efectos de la privación de sueño sobre el umbral y la duración de las crisis convulsivas generalizadas en ratas sometidas al proceso del kindling, utilizando dos técnicas de privación: la rueda de actividad (privación total del sueño) y la plataforma (privación selectiva de SP). El umbral a las crisis no cambia después de 58 horas de privación de sueño utilizando la rueda de actividad, pero la duración de las crisis disminuye de manera significativa. Asimismo, no encuentra cambios en el umbral ni en la duración de las crisis convulsivas generalizadas después de 54 horas de privación de sueño



con la técnica de la plataforma, pero a las 24 y 96 horas postprivación de sueño observa una reducción significativa en el umbral y ningún cambio en la duración de las crisis.

#### Efectos de las crisis epilépticas sobre el sueño

##### A) En humanos

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

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

El efecto de las crisis del lóbulo temporal es de menor magnitud que el observado con las epilepsias generalizadas. La fase de sueño durante la cual ocurre el ataque puede seguir su curso o puede ser interrumpida temporalmente por un cambio de fase o por la vigilia. El SP disminuye solamente con la aparición de crisis multirrecurrentes durante el sueño. Sin embargo, la reducción del porcentaje del SP no es proporcional al número o a la duración de las crisis (Baldy-Moulinier, 1982; Baldy-Moulinier et al., 1984). En un estudio más reciente, Touchon et al., (1987) encontraron en pacientes con epilepsia del

lóbulo temporal, que no han sido sometidos a ningún tratamiento antiepiléptico, un incremento significativo del SOL-I y una fragmentación del sueño debida a un incremento del número de despertares y del número de entradas al SOL-I y II. En cambio, Hodoba (1986) encontró un incremento significativo en el porcentaje del SP en pacientes con epilepsia parcial compleja que presentan actividad paroxística focal intensa en las regiones temporal y temporo occipital del hemisferio derecho, postulando que esta actividad interictal tiene un efecto de retroalimentación positiva sobre el SP.

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

#### B) En animales

Cohen y Dement (1966) mostraron un decremento del SP y una disminución de la frecuencia de los movimientos oculares rápidos de esta fase del sueño en el gato, al inducir crisis convulsivas generalizadas mediante el electrochoque. Además, encontraron que el SP no se recupera en los días siguientes. Estos mismos autores, describen que las crisis convulsivas inducidas por la administración intravenosa de metrazol disminuye el porcentaje de SP (Cohen y Dement, 1966). De la misma manera, la administración intravenosa de dosis convulsivantes de metrazol en monos babuinos, disminuye significativamente el porcentaje, el número y la duración media de los episodios de SP, mientras que se alarga la latencia a esta fase del sueño. Las fases II y III del SOL también disminuyen significativamente. Estos decrementos en el SOL y SP hacen que el tiempo total de sueño disminuya y que el estado de la vigilia se incre-

mente de manera significativa. Estas modificaciones en la organización del sueño desaparecen en los siguientes días en los que no se provocan crisis convulsivas generalizadas, sin que se observe rebote alguno (Tanaka y Naquet, 1976; Naquet et al., 1984). Clincke y Wauquier (1982) no encontraron diferencias en el tiempo total de sueño y de la vigilia, en ratas pretratadas con dosis subconvulsivas de metrazol. Sin embargo, encontraron una fragmentación del ciclo sueño vigilia, debida a un incremento significativo en el número de episodios de sueño y de vigilia y a una disminución en su duración media. Además, encontraron una reducción no significativa del SP y un aumento significativo en la latencia a esta fase de sueño.

La inducción de mioclonias mediante la estimulación luminosa intermitente en monos babuinos, no produce grandes cambios en la organización del sueño, es decir, no se encontraron diferencias en el tiempo total de sueño, en el porcentaje, número y duración media de las diferentes fases del sueño, excepto un ligero decremento en el número de episodios de SP, sin modificarse su latencia de aparición (Tanaka y Naquet, 1976; Naquet et al., 1984).

Por el contrario, los cambios en la organización del sueño observados en monos babuinos después de inducirles crisis convulsivas generalizadas mediante la estimulación luminosa intermitente son los siguientes: el tiempo total de sueño, el porcentaje, la duración media y el número de los episodios de SP disminuyen de forma significativa. La latencia al SP es mayor y el porcentaje y la duración media de la vigilia se incrementan de manera significativa. Estos cambios desaparecen en ausencia de crisis convulsivas generalizadas y no se observa rebote de SP (Tanaka y Naquet, 1976; Naquet et al., 1984).

El estatus epiléptico límbico inducido en el mono babuino por la aplica-

ción de ácido kaínico en la amígdala del lóbulo temporal, provoca un incremento significativo de la vigilia, una disminución del SOL-I y II, y la abolición del SOL-III y SP durante 48-72 horas. Después de este periodo se da una recuperación gradual del sueño en general y al quinto día no se encuentran diferencias significativas al compararlo con el registro control (Naquet et al., 1984). Utilizando este mismo modelo de crisis límbicas en el gato, Cepeda et al. (1986) también encuentran un incremento significativo de la vigilia, una disminución significativa del SOL y la abolición del SP durante 36-48 horas. Esta situación, de igual manera que en los monos, cambia gradualmente y al tercer día los valores del sueño son similares a los del registro control.

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

Shouse en 1986 encuentra un decremento significativo del porcentaje del SOL y SP después del establecimiento del kindling amigdalino en gatos. Esta disminución se debe, en el caso del SOL, a una disminución significativa en su número y duración media y en el caso del SP a una reducción en su número ya que su duración media no cambia. También reporta que estos cambios persistan hasta un mes después.

En otro trabajo, en el que esta autora analiza el efecto de las crisis convulsivas generalizadas en gatos previamente sometidos al proceso del kindling amigdalino, encuentra que dichas crisis provocadas durante la vigilia, el SOL o el SP incrementan la latencia al SP y disminuyen esta fase del sueño. En contraste, las crisis convulsivas provocadas durante los periodos de transición de SOL a SP decrementan la latencia al SP y tienden a incrementar esta fase de sueño. El SOL incrementa significativamente cuando las crisis se provocan durante el SOL y durante los periodos de transición (Shouse, 1987).

Por otra parte, en la rata no se observan alteraciones en el sueño durante el desarrollo del kindling amigdalino, pero después de su establecimiento, el tiempo total de sueño, el SOL y el SP disminuyen significativamente (Stone y Gold, 1988).

Es importante hacer notar que la mayoría de los estudios que analizan el efecto del kindling sobre la organización del sueño, se basan en registros poligráficos esporádicos y con duraciones de 5 a 12 horas.

En nuestro laboratorio, se ha estudiado el efecto del desarrollo del kindling amigdalino durante la vigilia y durante la fase de SP sobre la organización del sueño, a partir de registros poligráficos diarios de 8 horas y no se han encontrado cambios significativos en el porcentaje, en el número y en la

duración media de las diferentes fases del sueño, durante ni después del establecimiento del kindling en gatos (Calvo et al., 1982; Morales-Ramírez, 1986).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios clínicos se ha señalado que las crisis epilépticas parciales no provocan cambios en el SP y que las crisis epilépticas generalizadas, que ocurren durante el sueño, provocan la disminución significativa de esta fase del sueño. En estudios experimentales, en los que se han utilizado varios modelos para provocar crisis convulsivas generalizadas, se ha señalado que las crisis tienen un efecto deletéreo sobre las fases del sueño, principalmente sobre la fase de SP.

Los cambios observados en la organización del sueño después de inducir crisis convulsivas generalizadas mediante la administración de metrazol, la estimulación luminosa intermitente o la aplicación de ácido kainico, son cambios transitorios, ya que el sueño se recupera gradualmente al dejar de inducirlos. En cambio, las crisis generalizadas provocadas mediante el electrochoque y el kindling tienen un efecto deletéreo permanente sobre el sueño.

El desarrollo del kindling amigdalino en gatos provoca un decremento progresivo del SOL y del SP. En cambio, el kindling del hipocampo solamente provoca la disminución del SP, sin modificar el SOL. Por otra parte, en la rata, no se observan cambios en el sueño durante el desarrollo del kindling amigdalino, pero después de su establecimiento, al igual que en el gato, se observa una disminución significativa de los dos estadios principales del sueño.

En trabajos previos realizados en nuestro laboratorio no se observaron cambios significativos en el SOL ni en el SP, al analizar diariamente el efecto del desarrollo del kindling amigdalino sobre la organización del sueño de 8

horas, en el gato. En cambio, los resultados mostraron un probable desfaseamiento circádico del SP, en relación al momento de las crisis focales o generalizadas (Figura 1).

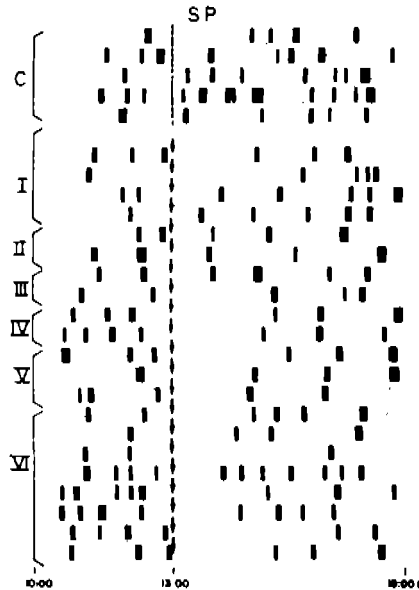


Figura 1. Distribución diaria de las fases de SP, de un gato representativo estimulado cada 24 horas, en situaciones de control (C) y durante los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino (I, II, III, IV, V y VI). Las barras negras representan cada uno de los episodios del SP registrados entre las 10:00 y las 18:00 horas. Cada renglón representa un día de registro y las flechas representan el momento de la aplicación del estímulo. Obsérvese que conforme el SP disminuye después de los estímulos, aumenta en los periodos previos a éstos.



Es importante señalar en este punto, que el efecto deletéreo del kindling amigdalino sobre las fases del sueño, ha sido descrito a partir de registros poligráficos esporádicos de 12 horas, o bien, de registros diarios de 5 horas. Probablemente, esto explica las discrepancias entre los resultados de diferentes autores acerca del efecto de las crisis sobre el SOL y las diferencias entre nuestros resultados y los de otros investigadores, en lo que concierne al efecto del kindling sobre el SP.

Por otra parte, es bien conocido que el ciclo sueño vigilia es un fenómeno regulado a largo plazo a través de las 24 horas del día, por lo tanto, para aclarar las diferencias antes mencionadas, es necesario analizar el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño llevando a cabo registros diarios de 23 horas.

#### H I P O T E S I S

a) Si el desarrollo del kindling amigdalino produce cambios en la organización del sueño, entonces se podrán observar en registros poligráficos del sueño de 23 horas.

b) Si el proceso del kindling amigdalino provoca el desfaseamiento circádico del SP, entonces se observará un incremento de éste varias horas después de la ocurrencia de las crisis focales o generalizadas.

Para poner a prueba estas hipótesis, en la presente tesis se llevaron a cabo los siguientes análisis:

1) Cuantificación y análisis de los cambios en el tiempo total de sueño en las condiciones de control y durante el proceso del kindling.

2) Determinación del tiempo total, porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, en las condiciones de control y durante el desarrollo del kindling amigdalino.

3) Comparación estadística de los resultados obtenidos en situaciones de control con los obtenidos durante el proceso del kindling amigdalino.

4) Determinación del tiempo total de sueño y del tiempo total, porcentaje, número y duración media de las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, durante el periodo de luz y el periodo de oscuridad, en las condiciones de control y durante el desarrollo del kindling amigdalino.

5) Comparación estadística de los resultados obtenidos en el periodo de luz con los obtenidos en el periodo de oscuridad, tanto en situaciones de control como durante el proceso del kindling amigdalino.

## MATERIAL Y METODO

### Sujetos experimentales

Se utilizaron 9 gatos adultos machos con un peso promedio de 3.3 Kg. en preparación crónica, con electrodos para el registro del sueño y para el registro y la estimulación amigdalina.

En este trabajo se estudió el efecto del kindling amigdalino sobre la organización del sueño en dos experimentos:

Experimento 1. Se utilizaron 6 gatos que fueron sometidos al proceso del kindling estimulándolos cada dos horas de las 8:30 a las 20:30 horas.

Experimento 2. Se utilizaron 3 gatos que fueron sometidos al kindling amigdalino estimulándolos cada dos horas durante las 24 horas del día.

### Procedimiento quirúrgico

Las intervenciones quirúrgicas para la implantación de los electrodos de registro y estimulación se llevaron a cabo anestesiando a los animales con pentobarbital sódico en dosis de 33 mg/Kg., por vía endovenosa. Una vez anestesiados se fijó la cabeza de los gatos en un aparato estereotáxico. Posteriormente, se practicó una incisión en la línea media de la piel del cráneo, para dejarlo al descubierto y proceder con la implantación de los electrodos.

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

Para el registro del EEG se colocaron un par de electrodos epidurales (barras afiladas de acero inoxidable) en la región correspondiente a la corteza motora y otro par se colocó en la región de la corteza visual. Para el registro del EOG se colocaron dos barras de acero inoxidable en los bordes nasal y temporal de la órbita ocular y para el registro del EMG se colocaron dos alambres de acero inoxidable aislados a excepción de uno de sus extremos, que se insertó en los músculos de la nuca. Además de estos electrodos, se colocaron electrodos bipolares a profundidad en ambas amígdalas del lóbulo temporal, uno en la amígdala derecha para el registro de la actividad eléctrica y dos electrodos en la amígdala izquierda: uno para el registro y el otro para la estimulación. Para el registro de los fenómenos fásicos del SP (potenciales ponto genículo occipitales, PGO) se colocaron electrodos tripolares en ambos cuerpos geniculados laterales.

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

Después de la implantación de los electrodos, los animales fueron sometidos a un periodo de recuperación posquirúrgica de 10 días. Durante los primeros 5 días se les administraron antibióticos (penicilina, 5 días, 100,000 ui/Kg., cada 24 horas) por vía intramuscular y se hicieron las cura-

ciones necesarias de la herida. Desde el primer día de recuperación, los animales fueron habituados a la cámara sonoamortiguada para registros y sometidos a un ciclo de 13 horas de luz (7:30 a 20:30 horas) por 11 horas de oscuridad (20:30 a 7:30 horas). Estas condiciones se mantuvieron durante toda la serie experimental.

#### Registros poligráficos

Se llevaron a cabo registros poligráficos del sueño de 23 horas (de 8:30 a 7:30 horas), en situaciones de control y durante todo el proceso del kindling amigdalino. La hora restante (7:30 a 8:30) se utilizó para el aseo de la cámara de registro. En situaciones de control, los animales se despertaron cada 2 horas, de las 8:30 a las 20:30 en el experimento 1 y de las 8:30 a las 6:30 en el experimento 2. La velocidad a la que se corrió el papel poligráfico fue de 2.5 mm/seg., a excepción del momento de la aplicación del estímulo amigdalino en el que se corrió a velocidad de 15 mm/seg.

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

#### Estimulación amigdalina

Los parámetros de estimulación eléctrica amigdalina fueron los siguientes: un tren de un segundo constituido por pulsos rectangulares de un milisegundo, a una frecuencia de 60 Hz, aplicado con un intervalo de 2 horas. La intensidad de los estímulos fue determinada a partir del umbral a la posdescarga.

Todos los estímulos fueron aplicados durante el estado de vigilia.

El umbral a la posdescarga amigdalina es definido como la intensidad mínima de estimulación que puede provocar una posdescarga amigdalina. Para determinar, se incrementó la intensidad de la corriente cada cinco minutos hasta producir una breve posdescarga de 3 a 5 segundos, constituida por 5 a 10 espigas de alto voltaje. El umbral a la posdescarga se determinó después del registro control de sueño.

La estimulación de la amígdala se llevó a cabo durante el periodo de luz en los animales utilizados en el experimento 1 (de 8:30 a 20:30 horas), hasta provocar la primera crisis convulsiva generalizada tónico clónica. A los animales utilizados en el experimento 2 se les aplicaron los estímulos tanto durante el periodo de luz como durante el periodo de oscuridad (de 8:30 a 6:30 horas).

#### Análisis de datos

A partir de los trazos poligráficos se cuantificó la duración y la frecuencia de cada una de las posdescargas. Asimismo, se analizaron la duración y la frecuencia de éstas según los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino. La frecuencia se determinó en los 10 primeros segundos de la posdescarga. También se cuantificó el número de estímulos necesarios para provocar la primera crisis convulsiva generalizada tónico clónica.

Para determinar el estadio conductual se tomó como referencia la clasificación de los seis estadios conductuales descritos por Wada y Sato (1974). La duración de cada estadio conductual se determinó a partir del número de estímulos que provocaron el mismo estadio conductual.

Por otra parte, a partir de los trazos poligráficos se clasificaron visualmente las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP. Una vez clasificadas, se cuantificaron y se calcularon el tiempo total, el porcentaje, el número y la duración media de cada una de las fases, así como el tiempo total de sueño y el intervalo promedio de la fase de SP (tiempo que transcurre entre la aparición de una fase de SP y la siguiente) en las 23 horas de registro poligráfico. Asimismo, se determinaron todas estas variables de acuerdo al periodo de luz y al periodo de obscuridad, tanto en situaciones de control como en cada uno de los días en los que se desarrolló el kindling amigdalino. También, se determinó la acumulación del tiempo de SP por hora, para analizar la evolución de la taza o "cuota" diaria de esta fase del sueño. Todos estos análisis se realizaron mediante la utilización de un programa computacional desarrollado en nuestro laboratorio, en colaboración con el Ing. Rodrigo Fernández Mas.

Los resultados obtenidos de cada variable en situaciones de control se compararon con los obtenidos durante el desarrollo del kindling mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de rango múltiple Duncan.

Posteriormente, con el objeto de comparar los resultados obtenidos en el periodo de luz con los obtenidos en el periodo de obscuridad, se cuantificaron y se calcularon el tiempo total, el porcentaje, el número y la duración media de cada una de las fases, así como el tiempo total de sueño y el intervalo promedio de SP, analizando 11 horas del registro realizado durante el periodo de luz para tener el mismo número de horas de registro en ambas situaciones. La comparación estadística de estos resultados se hizo mediante la prueba "t" de Student, tanto en situaciones de control como en cada uno de los días en los que se llevó a cabo la estimulación amigdalina.

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



## R E S U L T A D O S

## E x p e r i m e n t o 1.

Desarrollo del kindling amigdalino

Con la aplicación de los primeros estímulos se provocaron posdescargas en la amígdala estimulada que fueron de corta duración y de baja frecuencia. Posteriormente, las posdescargas evolucionaron en duración, frecuencia y amplitud, se propagaron hacia otras estructuras cerebrales y culminaron en crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas.

En la figura 2 se muestran los trazos poligráficos obtenidos a través del proceso del kindling amigdalino en uno de los animales. En esta figura se pueden observar los movimientos oculares, la desincronización EEG y el tono muscular característicos de la vigilia.

El incremento en la duración y la frecuencia de las posdescargas provocadas por la estimulación de la amígdala del lóbulo temporal a través de todo el proceso del kindling, se puede observar en la figura 3.

Al analizar el número de estímulos necesarios para que los animales presentaran la primera crisis convulsiva generalizada, se encontró que requirieron en promedio  $33.66 (\pm 2.01, \text{error estándar: EE})$  estímulos (Figura 3).

La duración promedio de las crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas fue de  $87.36 (\pm 12.94, \text{EE})$  segundos.

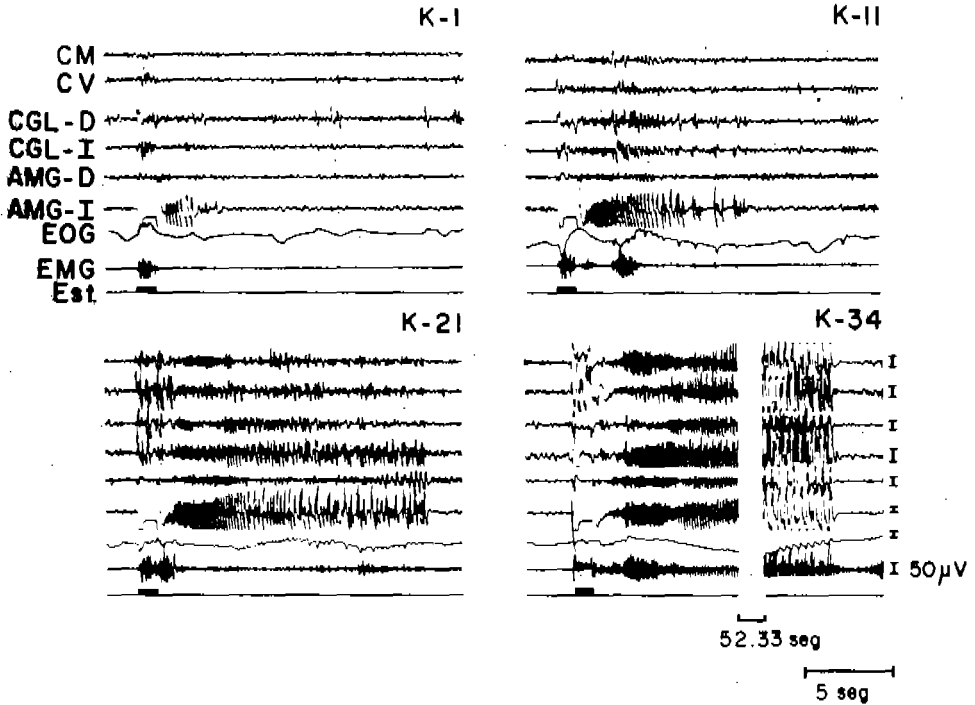


Figura 2. Trazos poligráficos que muestran las posdescargas amigdalinas provocadas por los estímulos 1, 11, 21 y 34 (K-1, K-11, K-21 y K-34 respectivamente) a través del proceso del kindling. Abreviaturas: CM, corteza motora; CV, corteza visual; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; AMG-D, amígdala derecha; AMG-I, amígdala izquierda; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma; Est, artefacto del estímulo amigdalino. Nótese el silencio electrocortical postcrítico en K-34.

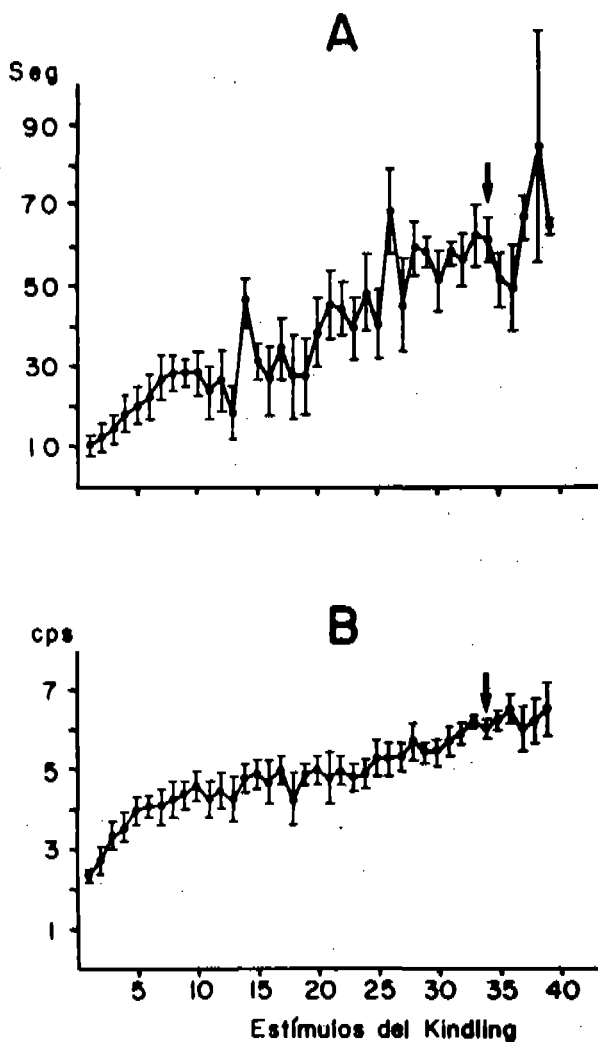


Figura 3. Valores promedio ( $\pm$  error estandar: EE) de la duración en segundos (A) y la frecuencia en ciclos por segundo (B) de las posdescargas durante la evolución del kindling amigdalino. La flecha indica el número promedio de estimulaciones para provocar la primera crisis convulsiva generalizada.  $n = 6$ .

### Evolución de los estadios conductuales del kindling

El número promedio de estimulaciones que provocaron el mismo estadio conductual (previos al estadio VI) fue de 5.83 ( $\pm 1.90$  EE) para el estadio I; de 8.33 ( $\pm 2.89$ , EE) para el estadio II; de 5.33 ( $\pm 1.08$ , EE) para el estadio III; de 4.33 ( $\pm 1.17$ , EE) para el estadio IV y de 9.00 ( $\pm 1.98$ , EE) para el estadio V (Figura 4). Es de interés el hecho de que estos animales, a diferencia de los estimulados cada 24 horas, no presentaron de manera consecutiva los estadios conductuales mencionados, es decir, que cuando se encontraban en los estadios más avanzados (III, IV, V y VI) podían presentar ocasionalmente estadios previos.

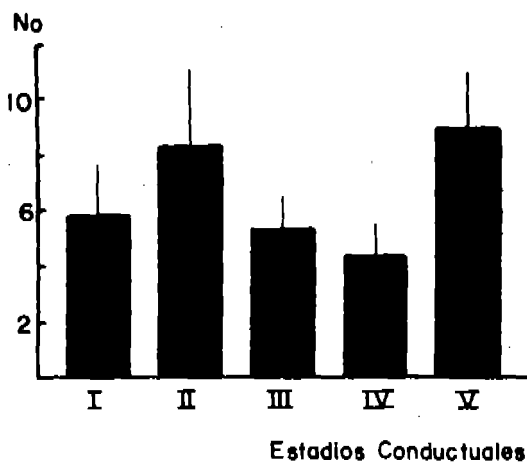


Figura 4. Valores promedio ( $\pm$  EE) del número de estímulos por cada estadio conductual del kindling amigdalino.  $n = 6$ .

En la figura 5 se puede observar el incremento progresivo de la duración y la frecuencia de las posdescargas amigdalinas según el estadio conductual del kindling.

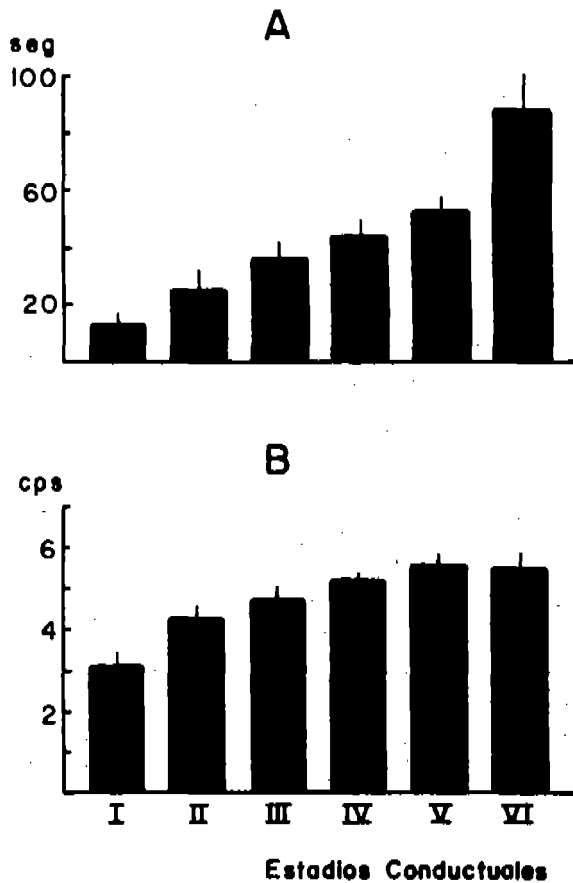


Figura 5. Valores promedio ( $\pm$  EE) de la duración en segundos (A) y la frecuencia en ciclos por segundo (B) de las posdescargas durante los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino.  $n = 6$ .

Registros poligráficos del sueño

Los electrodos colocados para el registro de las diferentes fases del sueño (electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma) y la actividad ponto géniculo occipital (PGO) del SP permitieron distinguir las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, que se muestran en la figura 6.

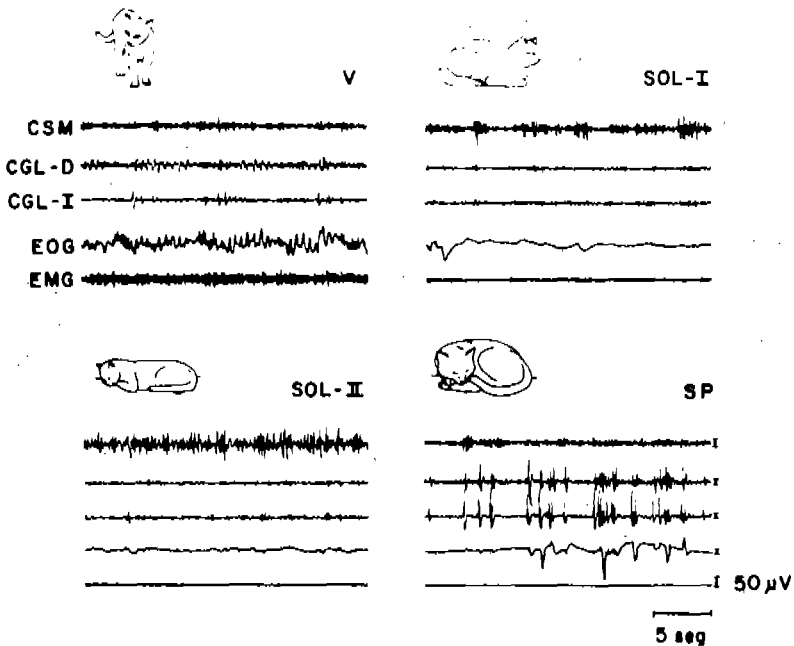


Figura 6. Posición conductual y trazos poligráficos del gato en las diferentes fases del sueño y la vigilia. Abreviaturas: V, vigilia; SOL-I, fase I del sueño de ondas lentas; SOL-II, fase II del sueño de ondas lentas; SP, sueño paradójico; CSM, corteza sensoriomotora; CGL-D, cuerpo geniculado lateral derecho; CGL-I, cuerpo geniculado lateral izquierdo; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma. Nótese la presencia de potenciales PGO durante el SP en ambos cuerpos geniculados.

### Análisis de la organización del sueño

El análisis cualitativo de la organización y la distribución de las diferentes fases del sueño y la vigilia, no mostró cambios ostensibles durante el desarrollo y el establecimiento del kindling amigdalino, como puede observarse en la figura 7. También, en esta figura se puede observar que tanto en situaciones de control como durante el kindling amigdalino, los episodios del SP se presentan en mayor número al suspender los despertares provocados o las estimulaciones.

En el análisis cuantitativo del tiempo total de sueño, en las 23 horas de registro, no se encontraron diferencias significativas entre los valores control y los obtenidos durante el desarrollo del kindling amigdalino (Figura 8).

En el análisis de la vigilia, en las 23 horas de registro poligráfico, se encontró que esta fase no se modifica de manera significativa durante el proceso del kindling amigdalino. En general, el tiempo total, el porcentaje y la duración media son ligeramente mayores en los primeros dos días del proceso del kindling en comparación con el control. El número de las fases de vigilia aumentó en algunos días y disminuyó en otros con respecto al control (Figura 9).





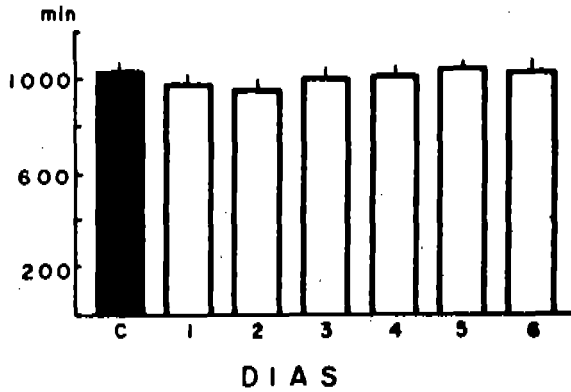


Figura 8. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total de sueño en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C, n=6) y durante el desarrollo del kindling, días 1 (n=6), 2 (n=6), 3 (n=6), 4 (n=6), 5 (n=5) y 6 (n=4).

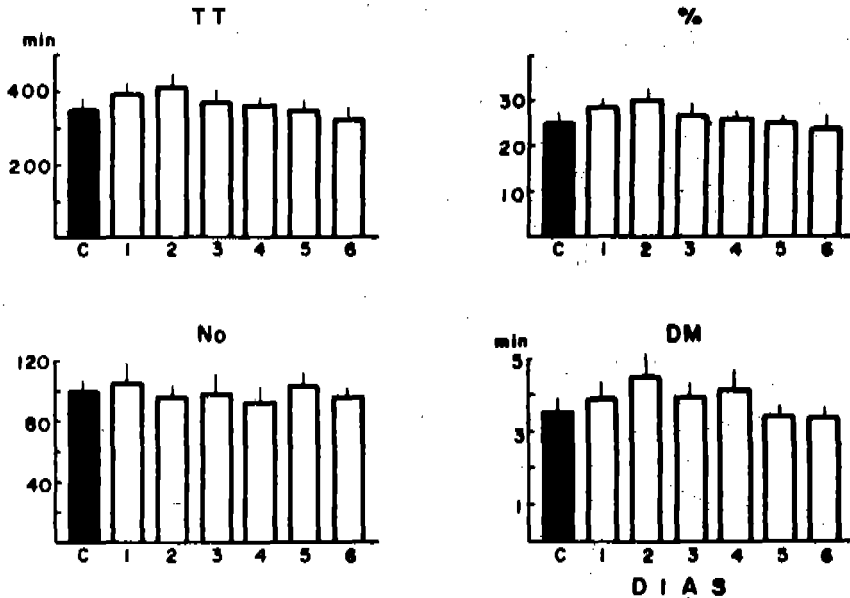


Figura 9. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de vigilia en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

Los valores promedio del tiempo total, del porcentaje, del número y de la duración media de la fase de SOL-I, en las 23 horas de registro poligráfico, son ligeramente mayores en todos los días del proceso del kindling, a excepción del sexto día, en el que los valores promedio del tiempo total, del porcentaje y de la duración media son menores en relación con los valores controles. Estas modificaciones en el SOL-I no son estadísticamente significativas (Figura 10).

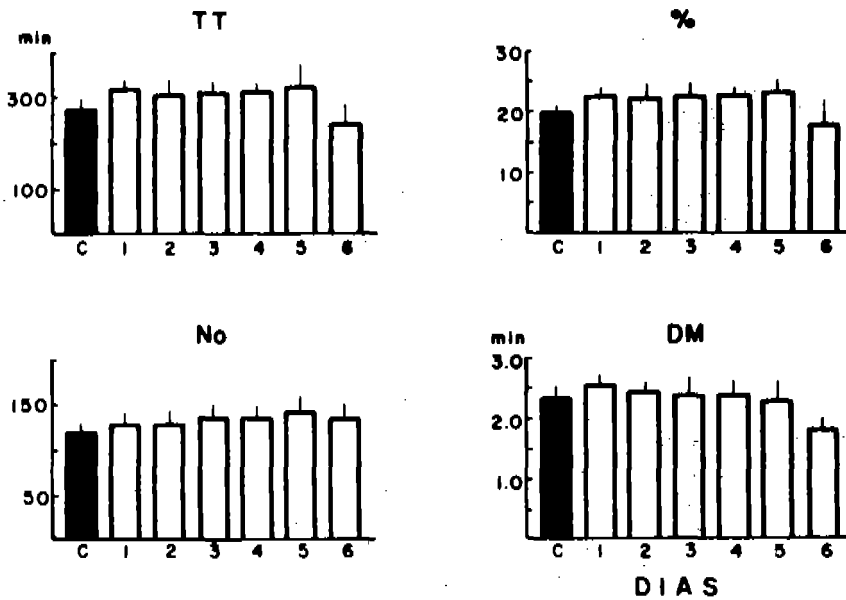


Figura 10. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-I en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

La fase de SOL-II, en las 23 horas de registro poligráfico, no presentó diferencias significativas durante la evolución del kindling amigdalino en comparación con el control. En los primeros dos días del proceso del kindling, el tiempo total y el porcentaje disminuyen discretamente y después tienden a incrementar. El número de fases de SOL-II tiende a ser mayor durante el proceso del kindling, en cambio, la duración media fue menor (Figura 11).

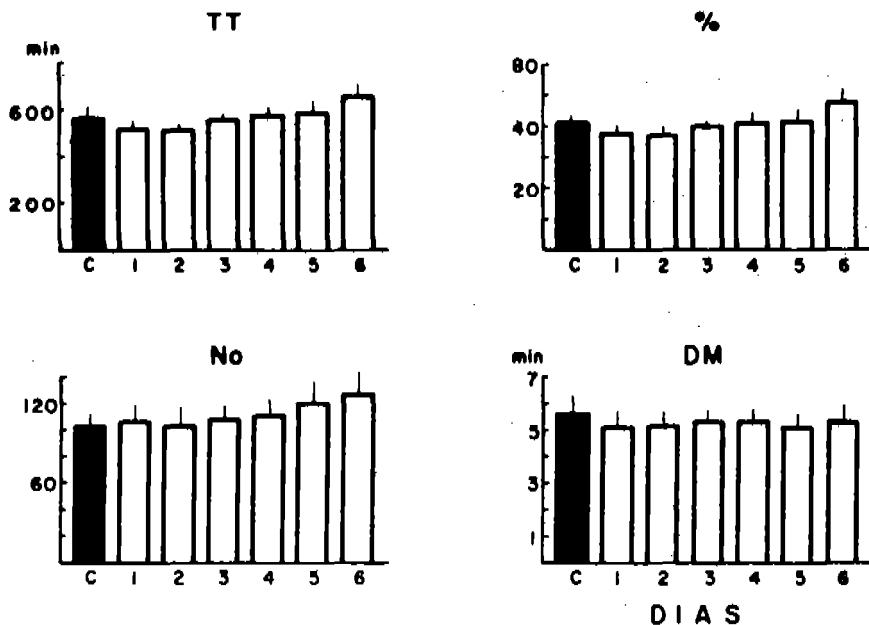


Figura 11. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-II en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

En el análisis de la fase de SP, en las 23 horas de registro poligráfico, se encontró que esta fase de sueño no se modifica de manera significativa. El tiempo total de SP disminuyó discretamente durante todo el desarrollo del kindling amigdalino. Asimismo, su duración media fue menor, excepto en el sexto día, en el que se incrementó. El porcentaje de SP disminuyó discretamente en el cuarto día del proceso del kindling. El número de episodios de SP, el primer día aumentó discretamente, pero el último día disminuyó (Figura 12).

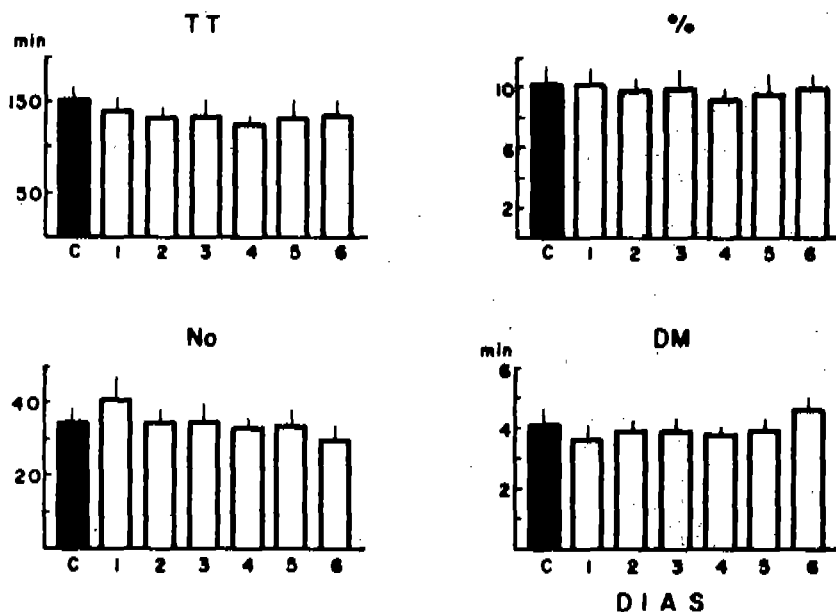


Figura 12. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

Al analizar el intervalo promedio de los episodios de SP, en las 23 horas de registro poligráfico, se encontró que durante los tres primeros días del kindling amigdalino disminuye discretamente y que en los tres últimos días tiende a incrementar (Figura 13).

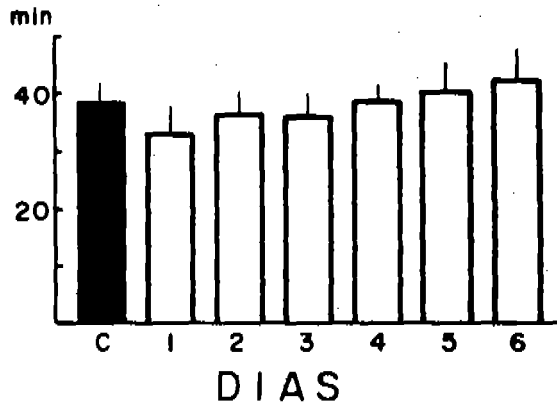


Figura 13. Valores promedio ( $\pm$  EE) del intervalo promedio de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

El análisis de la acumulación por hora del tiempo de la fase de SP no mostró cambios significativos entre el control y los diferentes días de la evolución del kindling amigdalino, como puede observarse en la figura 14. También, en esta figura se puede observar que la acumulación del tiempo de SP por hora es mayor durante el periodo de oscuridad, tanto en situaciones de control como durante el desarrollo y el establecimiento del kindling.

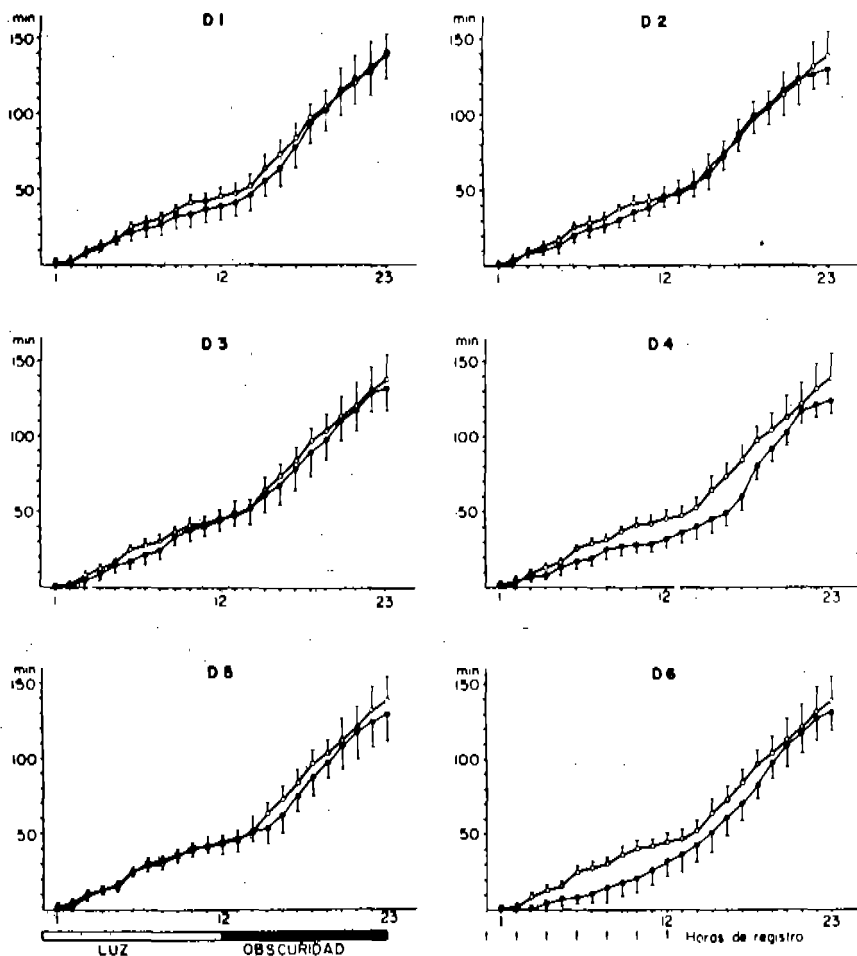


Figura 14. Valores promedio ( $\pm$  EE) de la acumulaci3n por hora del tiempo de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (círculos blancos) y durante los diferentes días (D1, D2, D3, D4, D5 y D6) del proceso del kindling (círculos negros). Las flechas representan cada uno de los estímulos aplicados durante el periodo de luz. La barra inferior indica los periodos de luz (barra blanca) y obscuridad (barra negra). n igual que en la figura 8.

Al comparar los resultados obtenidos en el periodo de luz con los obtenidos en el periodo de oscuridad en situaciones de control y a través del desarrollo del kindling, se encontró lo siguiente:

El análisis del tiempo total de sueño mostró que éste es mayor durante el periodo de oscuridad que durante el periodo de luz, encontrándose diferencias significativas en el control, las cuales se hicieron más significativas durante el proceso del kindling, excepto en el sexto día (Figura 15).

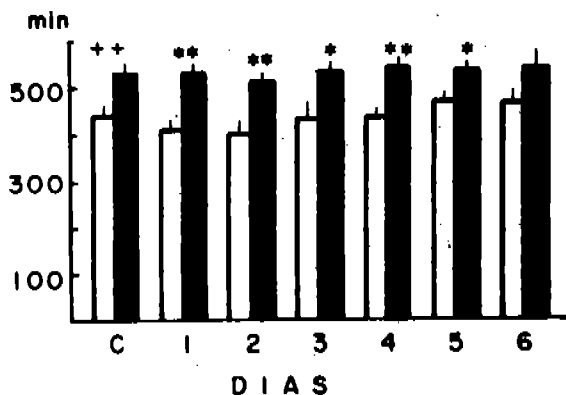


Figura 15. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total de sueño durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el proceso del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las diferencias significativas resultaron de la comparación de los valores del periodo de luz con los del periodo de oscuridad. ++,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.005$ ; \*\*,  $p < 0.001$ . n igual que en la figura 8.

El tiempo total y el porcentaje de vigilia fueron significativamente mayores durante el periodo de luz que durante el periodo de obscuridad en situaciones de control y en el transcurso del kindling amigdalino, excepto en el sexto día. El número y la duración media de las fases de vigilia, también fueron mayores en el periodo de luz, pero no se encontró ninguna diferencia significativa en el número, en cambio, en la duración media se encontraron diferencias significativas en el control y durante algunos días de la evolución del kindling amigdalino. Los resultados también mostraron que el tiempo total y el porcentaje de vigilia tienden a aumentar durante el periodo de luz y a disminuir durante la obscuridad en los primeros días del kindling (Figura 16).

La fase de SOL-I no presentó diferencias significativas en el tiempo total, el porcentaje, el número y la duración media en situaciones de control ni durante el proceso del kindling. Los valores promedio del tiempo total, del porcentaje y de la duración media fueron muy similares en los periodos de luz y obscuridad (Figura 17).

En general, en la fase de SOL-II se obtuvieron valores más altos durante el periodo de obscuridad que durante el de luz y en el análisis estadístico de esta fase del sueño se encontró que el tiempo total y el porcentaje presentaron diferencias significativas durante los tres primeros días del desarrollo del kindling amigdalino debido a un discreto aumento durante la obscuridad y



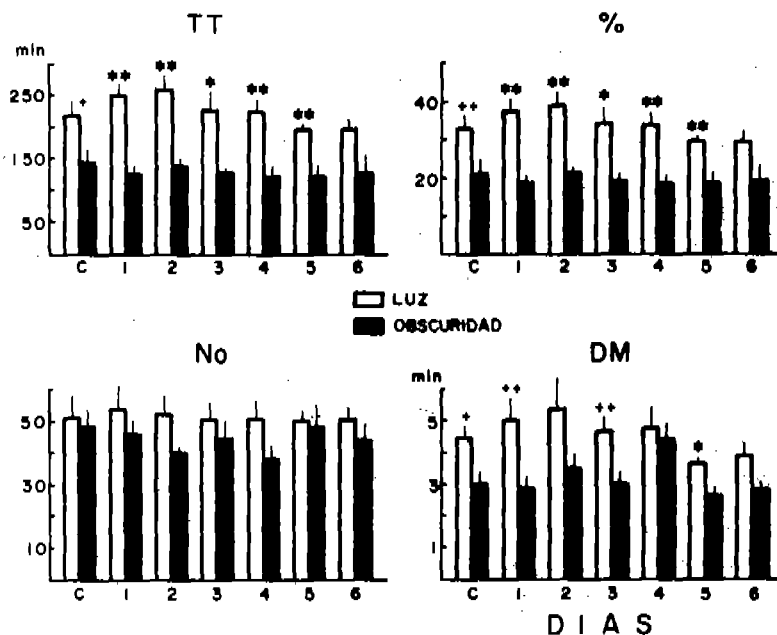


Figura 16. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de vigilia, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las diferencias significativas resultaron de la comparación de los valores del periodo de luz con los del periodo de oscuridad. +,  $p < 0.05$ ; ++,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.005$ ; \*\*,  $p < 0.001$ . n igual que en la figura 8.

una disminución en el periodo de luz. En cambio, el número y la duración media no presentaron diferencias significativas (Figura 18).

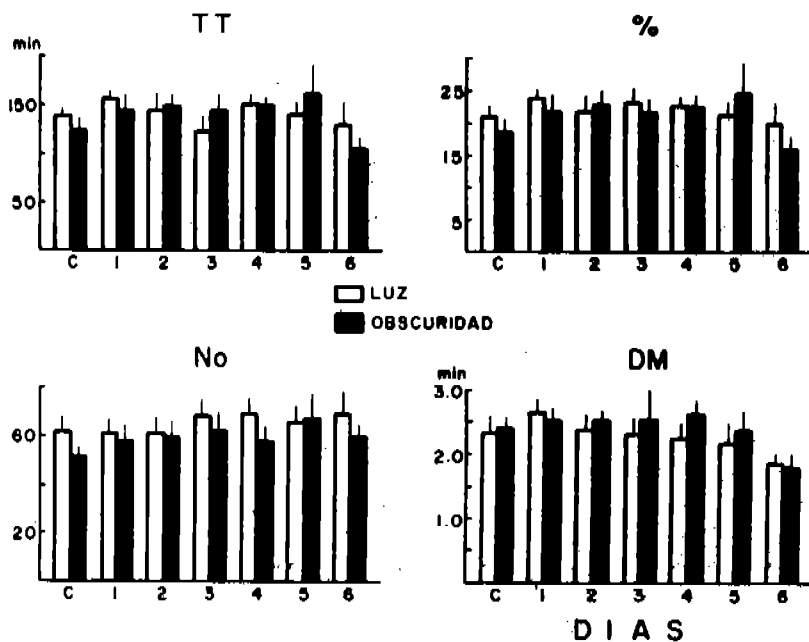


Figura 17. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-I, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). n igual que en la figura 8.

En la figura 19 se muestra la distribución diaria de las fases de SP en situaciones de control y durante el proceso del kindling. En esta figura se puede observar que los episodios de SP se presentan predominantemente durante

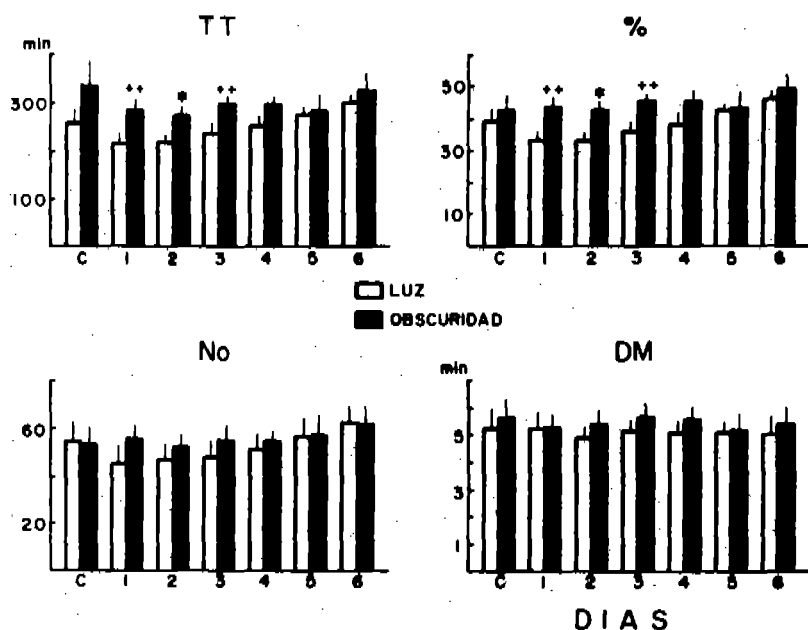


Figura 18. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-II, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de obscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las diferencias significativas resultaron de la comparación de los valores del periodo de luz con los del periodo de obscuridad. \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.005$ . n igual que en la figura 8.

el periodo de obscuridad. Asimismo, se puede apreciar que no hay una disminución de los episodios de SP durante el periodo de luz, cuando se aplican los estímulos.

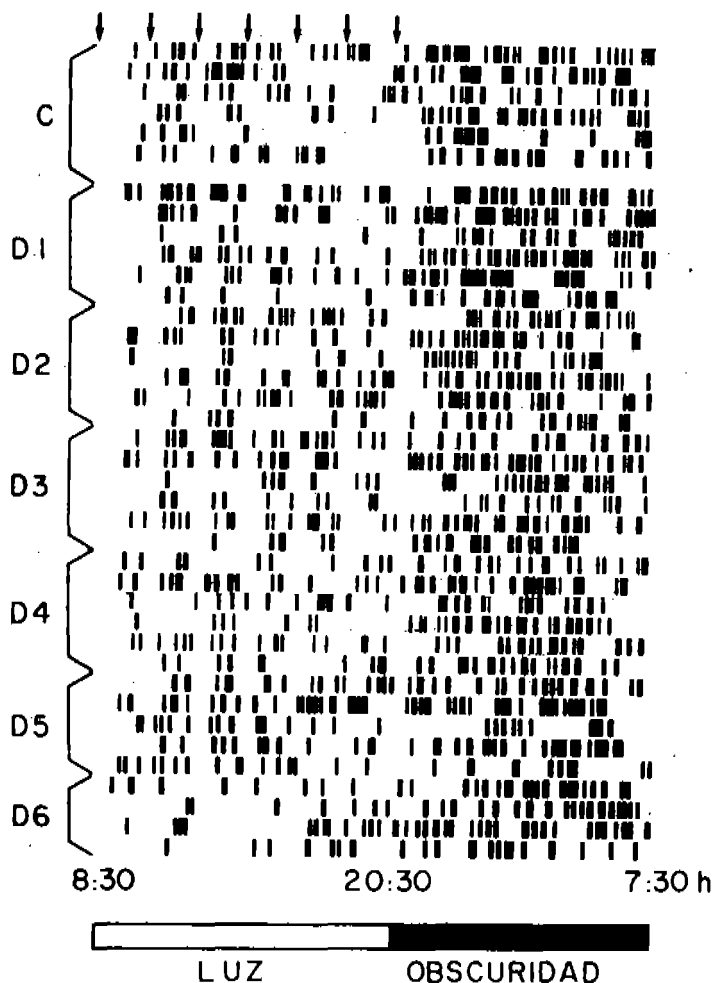


Figura 19. Distribución diaria de los episodios de SP en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (D1, D2, D3, D4, D5 y D6). Las barras negras representan cada uno de los episodios de SP que ocurren en las 23 horas de registro poligráfico. Cada renglón representa un día de registro por gato y las flechas representan cada uno de los estímulos aplicados durante el periodo de luz. La barra inferior indica los periodos de luz (barra blanca) y oscuridad (barra negra). Nótese como los episodios de SP aumentan durante el periodo de oscuridad.

El tiempo total, el porcentaje, el número y la duración media de las fases de SP fueron mayores durante el periodo de oscuridad que durante el de luz. El tiempo total y el porcentaje presentaron diferencias significativas en situaciones de control y durante todo el desarrollo del kindling. El número presentó diferencias significativas en el control y durante el proceso del kindling, excepto en el quinto día. Esta variable aumentó durante el primer día del kindling en el periodo de oscuridad y durante el quinto día en el periodo de luz. La duración media de esta fase del sueño, presentó diferencias significativas en el cuarto y quinto días de estimulación amigdalina, donde aumentó ligeramente en el periodo de oscuridad y disminuyó en el periodo de luz (Figura 20).

Al analizar el intervalo promedio de SP se encontró que es menor durante el periodo de oscuridad. Durante el proceso del kindling, el intervalo fue ligeramente menor que en el control durante los primeros 4 días en el periodo de oscuridad. También fue menor durante estos mismos días en el periodo de luz. Las diferencias en el intervalo promedio de SP son significativas, al comparar el periodo de luz con el de oscuridad (Figura 21).

Todos estos resultados muestran que el kindling amigdalino no tiene un efecto deletéreo sobre el sueño, sino más bien provoca el desfasamiento de las fases de SOL y SP hacia el periodo de oscuridad, en el que no se aplica la estimulación y el desfasamiento de la vigilia hacia el periodo de luz. Sin em-

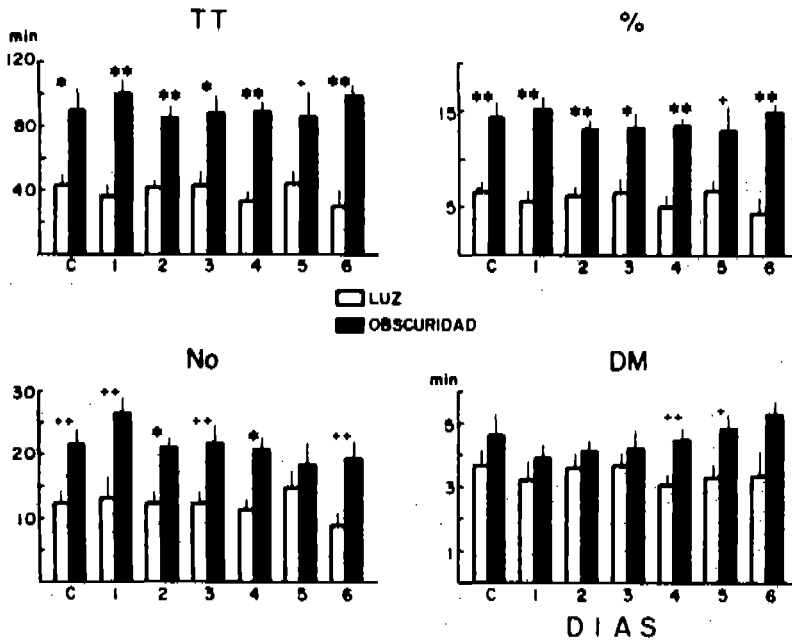


Figura 20. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de SP, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las diferencias significativas resultaron de la comparación de los valores del periodo de luz con los del periodo de oscuridad. +,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.005$ ; \*\*,  $p < 0.001$ . n igual que en la figura 8.

bargo, el hecho de que el tiempo total de sueño, algunas fases del sueño y la vigilia presenten diferencias significativas, al comparar el periodo de luz

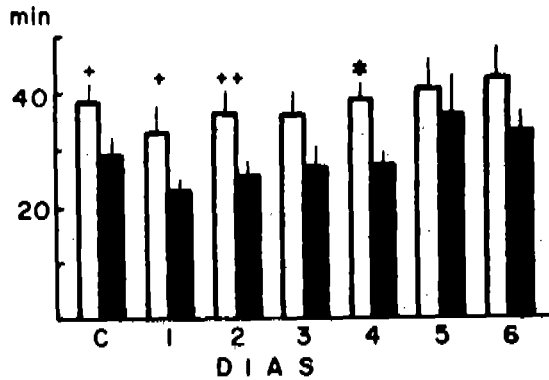


Figura 21. Valores promedio ( $\pm$  EE) del intervalo promedio de SP durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las diferencias significativas resultaron de la comparación de los valores del periodo de luz con los del periodo de oscuridad. +,  $p < 0.05$ ; ++,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.005$ . n igual que en la figura 8.

con el de oscuridad, tanto en situaciones de control como durante el desarrollo del kindling, señala que probablemente estas diferencias se deben a la interrupción del sueño, ya sea por los despertares provocados durante el control o por las estimulaciones del kindling. Para alcarar ésto, se llevó a cabo el segundo experimento en el que se desarrolló el kindling amigdalino aplicando la estimulación cada dos horas sin suspenderla durante el periodo de oscuridad.

## Experimento 2.

### Desarrollo del kindling amigdalino.

La evolución en la duración y la frecuencia de las posdescargas provocadas por la estimulación de la amígdala del lóbulo temporal, fue más lenta en este grupo de animales que en el del experimento anterior.

El número promedio de estimulaciones que requirieron los animales para presentar la primera crisis convulsiva generalizada tónico clónica fue mayor ( $104.33 \pm 11.28$ , EE) que el del grupo anterior ( $33.66 \pm 2.01$ , EE), siendo significativa esta diferencia ( $p < 0.001$ ).

La duración promedio de las crisis convulsivas generalizadas fue de 88.61 ( $\pm 14.95$ , EE) segundos. Esta duración fue muy similar a la de los animales del experimento anterior ( $87.36 \pm 12.94$ , EE).

### Evolución de los estadios conductuales del kindling

Los animales presentaron los estadios conductuales II y V durante mayor número de estímulos. El número promedio de estimulaciones que provocaron el mismo estadio conductual (previos al estadio VI) fue de 10.66 ( $\pm 5.78$  EE) para el estadio I; de 36.66 ( $\pm 11.17$ , EE) para el estadio II; de 11.33 ( $\pm 3.33$ , EE) para el estadio III; de 18.00 ( $\pm 2.51$ , EE) para el estadio IV y de 26.66 ( $\pm 6.33$ , EE) para el estadio V (Figura 22). Todos estos valores promedio fueron mayores que los del experimento 1.

Los animales, al igual que los del experimento anterior, no presentaron los estadios conductuales mencionados de manera consecutiva, sino que cuando



se encontraban en los estadios más avanzados (III, IV, V y VI) podían presentar estadios previos.

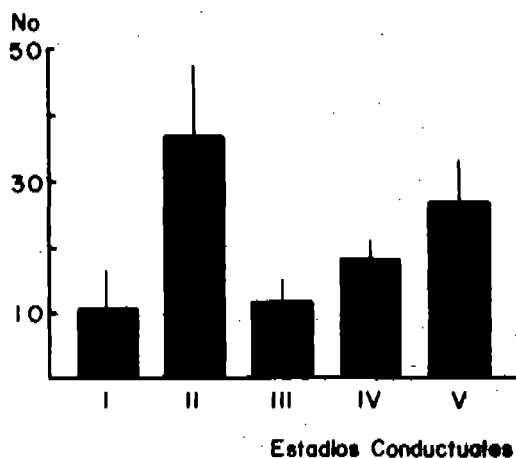


Figura 22. Valores promedio ( $\pm$  EE) del número de estímulos por estadio conductual del kindling amigdalino.  $n = 3$ .

El análisis de la duración y la frecuencia de las posdescargas según el estadio conductual del kindling se puede observar en la figura 23.

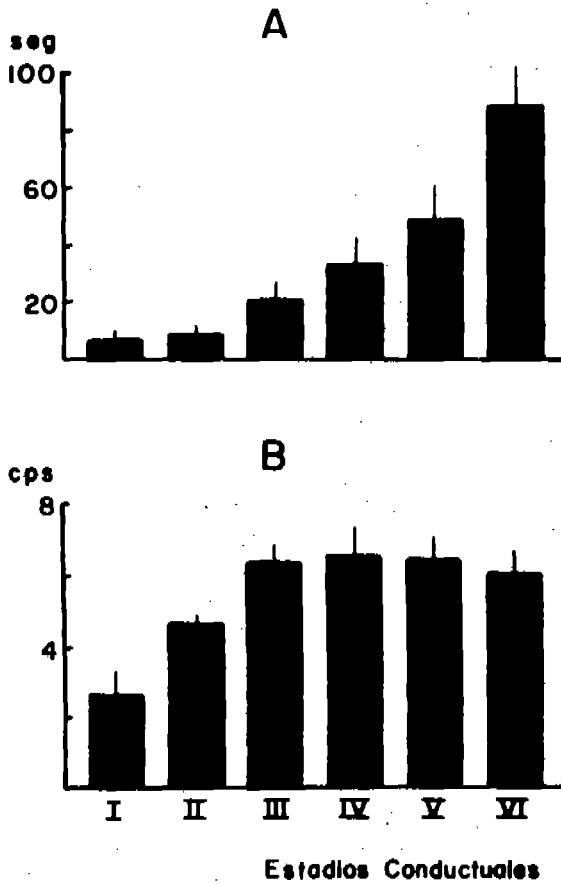


Figura 23. Valores promedio ( $\pm$  EE) de la duración en segundos (A) y la frecuencia en ciclos por segundo (B) de las posdescargas durante los diferentes estadios conductuales del kindling amigdalino.  $n = 3$ .

### Análisis de la organización del sueño

El análisis poligráfico del sueño de estos animales se llevó a cabo durante los primeros cinco días del desarrollo del kindling, en los que alcanzaron el estadio IV. Debido a que nada más son 3 gatos en este experimento no se aplicará ninguna prueba estadística a los datos de las diferentes fases del sueño y la vigilia.

El tiempo total de sueño en las 23 horas de registro poligráfico, no presentó diferencias importantes durante el desarrollo del kindling amigdalino. Los valores promedio del tiempo total de sueño durante este proceso fueron muy similares a los del control (Figura 24).

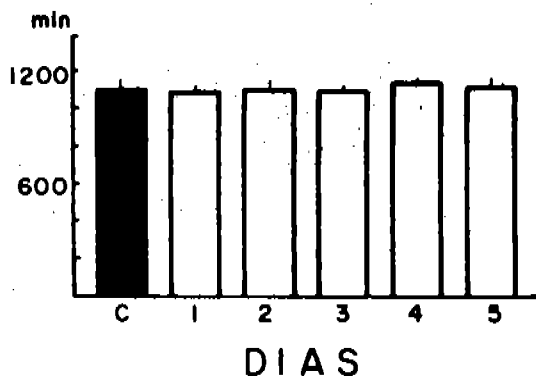


Figura 24. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total de sueño en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

La fase de vigilia no se modificó de manera importante en las 23 horas de registro poligráfico, durante el proceso del kindling. El tiempo total y el porcentaje aumentaron discretamente algunos días y disminuyeron otros días. El número tendió a disminuir a partir del segundo día de estimulación y la duración media tendió a incrementar durante el proceso del kindling amigdalino (Figura 25).

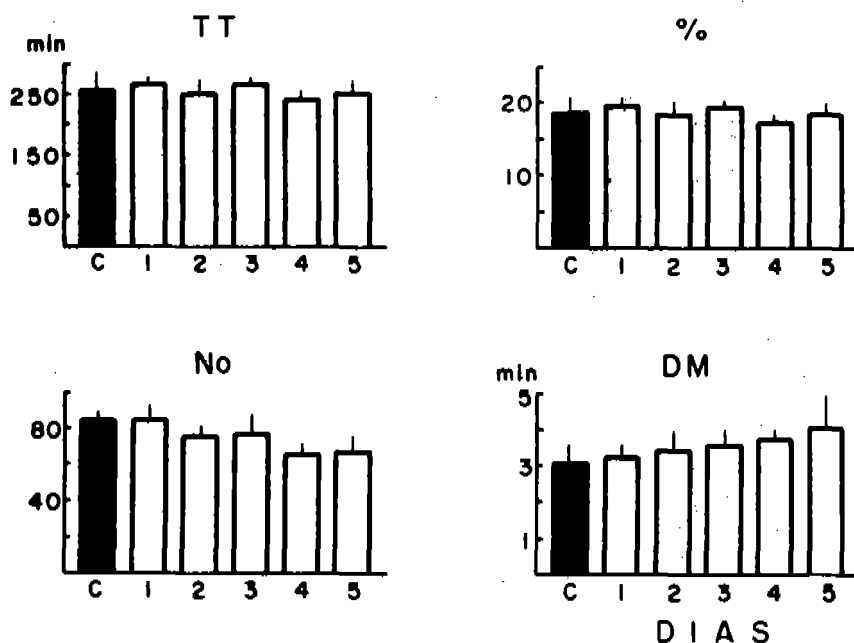


Figura 25. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de vigilia en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

La fase de SOL-I no presentó modificaciones importantes en las 23 horas de registro, durante el desarrollo del kindling. El tiempo total y el porcentaje de esta fase de sueño aumentaron ligeramente los tres primeros días de la evolución del kindling. El número disminuyó discretamente el segundo y quinto días de este proceso. La duración media fue ligeramente mayor durante el desarrollo del kindling amigdalino (Figura 26).

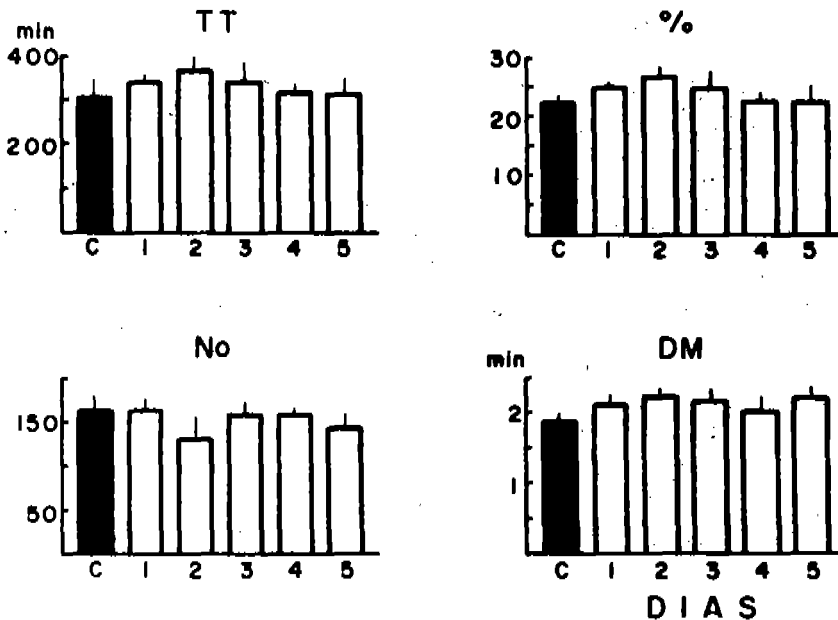


Figura 26. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-I en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

La fase de SOL-II en las 23 horas de registro poligráfico, no mostró diferencias importantes entre el control y el proceso del kindling. El tiempo total y el porcentaje disminuyeron discretamente los tres primeros días de este proceso, recuperándose posteriormente. El número fue ligeramente menor durante el proceso del kindling, en cambio, la duración media tendió a incrementar, excepto en el segundo día (Figura 27).

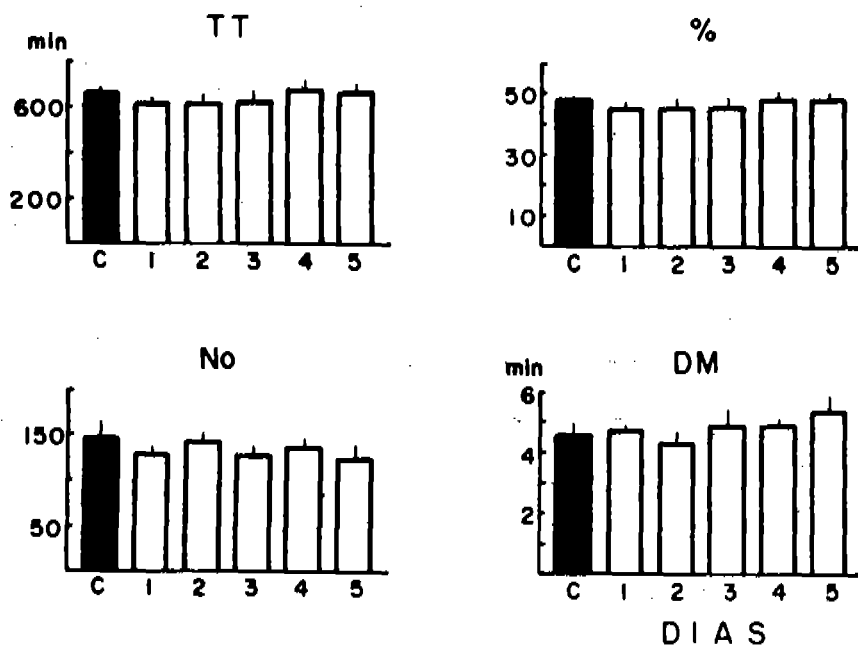


Figura 27. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-II en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

En la figura 28 se muestra la distribución diaria de las fases de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control y durante el proceso del kindling amigdalino. En esta figura se puede observar que los episodios de SP se distribuyen uniformemente durante el periodo de luz y el de oscuridad, tanto en situaciones de control como durante el desarrollo del kindling.

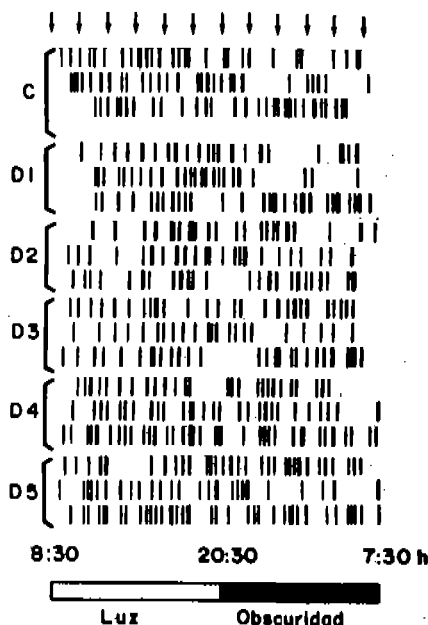


Figura 28. Distribución diaria de los episodios de SP en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (D1, D2, D3, D4 y D5). Las barras negras representan cada uno de los episodios de SP que ocurren en las 23 horas de registro poligráfico. Cada renglón representa un día de registro por gato y las flechas representan cada uno de los estímulos aplicados durante el periodo de luz y el periodo de oscuridad. La barra inferior indica los periodos de luz (barra blanca) y oscuridad (barra negra).

La fase de SP no presentó modificaciones importantes en las 23 horas de registro poligráfico. El tiempo total y el porcentaje fueron ligeramente menores los tres primeros días del desarrollo del kindling, recuperándose en el cuarto y quinto días. El número fue ligeramente menor durante el proceso del kindling y la duración media fue mayor (Figura 29).

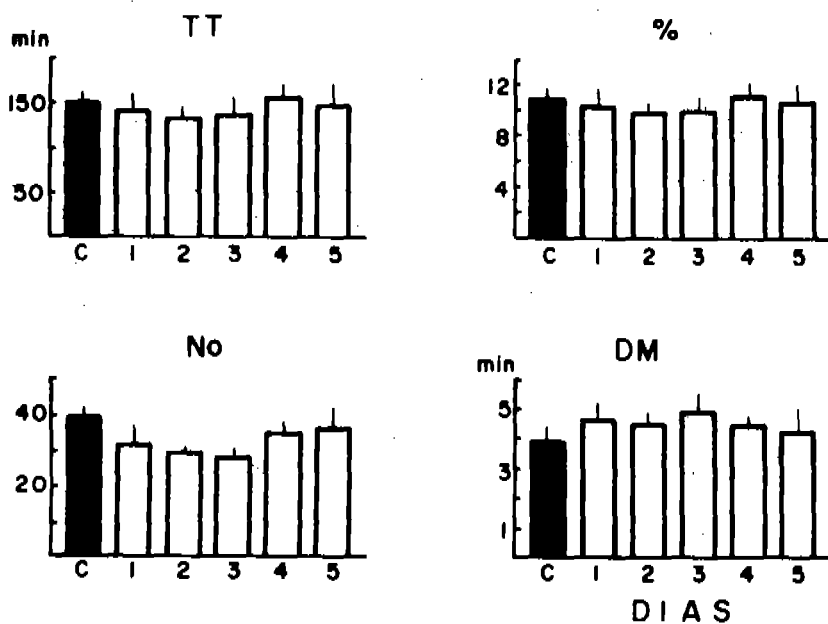


Figura 29. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .



El intervalo promedio de SP en las 23 horas de registro poligráfico fue ligeramente mayor durante la evolución del kindling amigdalino (Figura 30).

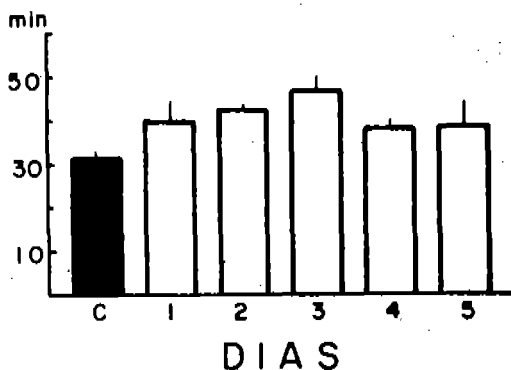


Figura 30. Valores promedio ( $\pm$  EE) del intervalo promedio de SP en las 23 horas de registro poligráfico, en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

Al comparar los resultados obtenidos en el periodo de luz con los obtenidos en el periodo de oscuridad, se encontró lo siguiente:

El tiempo total de sueño mostró valores muy similares en los dos periodos, tanto en situaciones de control como durante la evolución del kindling (Figura 31).

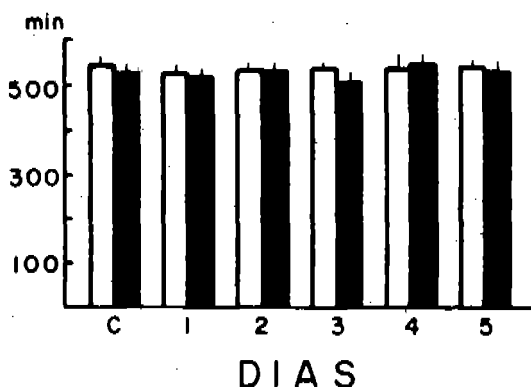


Figura 31. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total de sueño durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el proceso del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

En el control, los valores del tiempo total, del porcentaje, del número y de la duración media de la fase de vigilia fueron ligeramente mayores en el periodo de oscuridad. Durante la evolución del kindling, los valores de estas variables, algunos días fueron mayores y otros días fueron menores en el periodo de oscuridad (Figura 32).

Los valores promedio del tiempo total y del porcentaje de la fase de SOL-I fueron discretamente mayores durante el periodo de oscuridad, tanto en situaciones de control como durante el proceso del kindling, excepto en el quinto día. Los valores promedio del número y de la duración media de esta fase del sueño, algunos días de la evolución del kindling fueron ligeramente mayores y

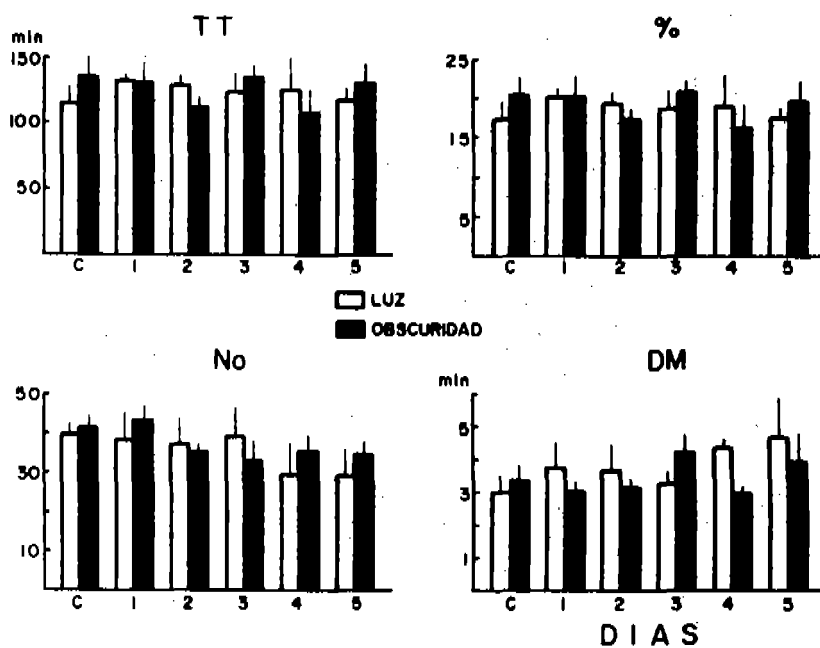


Figura 32. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de vigilia, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

otros días fueron menores durante el periodo de oscuridad (Figura 33).

Los valores promedio del tiempo total, del porcentaje y de la duración media de la fase de SOL-II fueron ligeramente mayores en el periodo de luz,

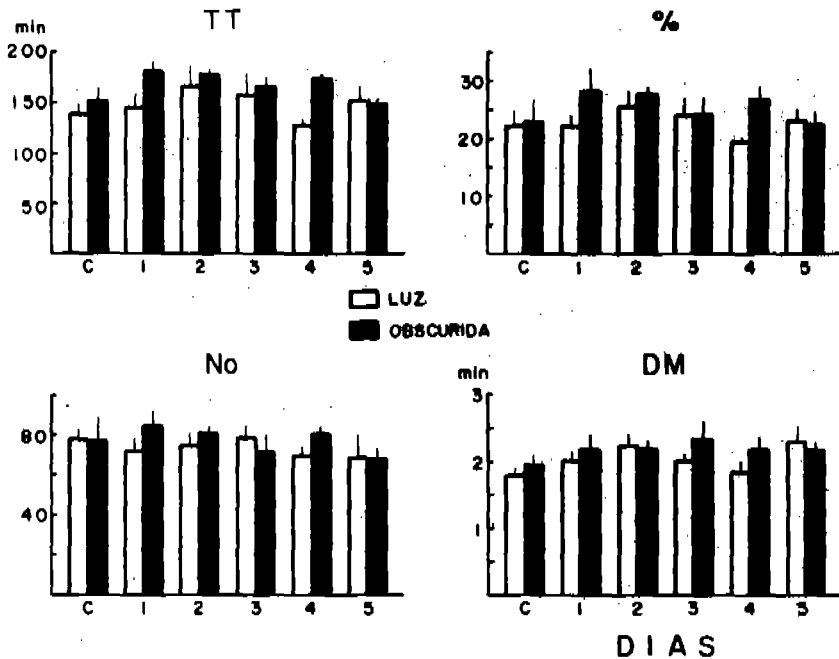


Figura 33. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-I, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de obscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

tanto en situaciones de control como durante el proceso del kindling. Por el contrario, los valores promedio del número de fases de SOL-II fueron ligeramente mayores en el periodo de obscuridad, excepto en el tercer día del desarrollo del kindling amigdalino (Figura 34).

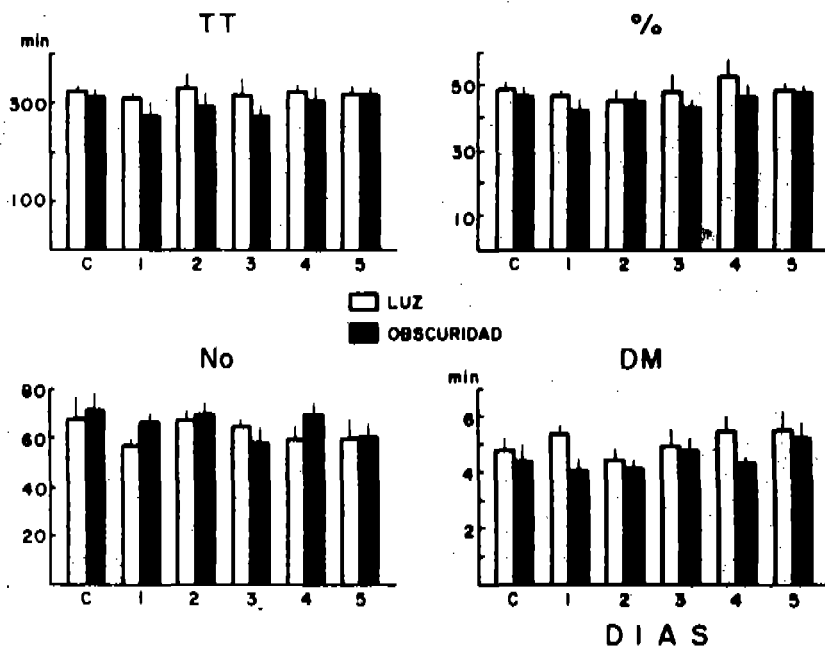


Figura 34. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) del SOL-II, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

En situaciones de control, los valores del tiempo total, del porcentaje y de la duración media del SP fueron ligeramente mayores durante el periodo de luz. Asimismo, durante la evolución del kindling, los valores de estas variables fueron discretamente mayores en el periodo de luz, excepto en el tercer día del desarrollo del kindling. El número de fases de SP fue ligeramente ma-

por en el periodo de obscuridad, en el control y durante algunos días del proceso del kindling amigdalino. El segundo y tercer día de este proceso se presentó igual número de episodios de SP en ambos periodos (Figura 35).

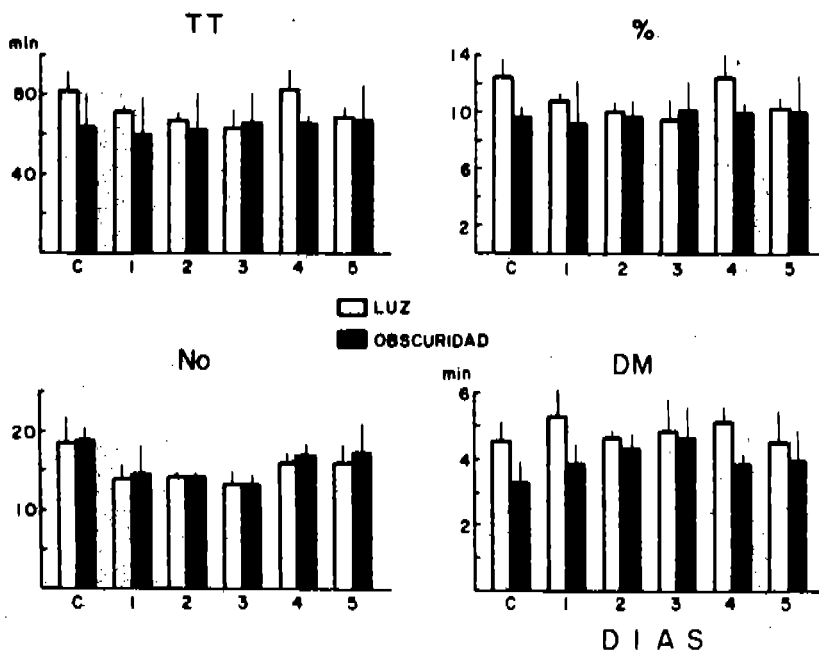


Figura 35. Valores promedio ( $\pm$  EE) del tiempo total (TT), porcentaje (%), número (No) y duración media (DM) de la fase de SP, durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de obscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

El intervalo promedio de SP no mostró diferencias importantes en el control ni durante el desarrollo del kindling amigdalino, al comparar el periodo

de luz con el periodo de oscuridad (Figura 36).

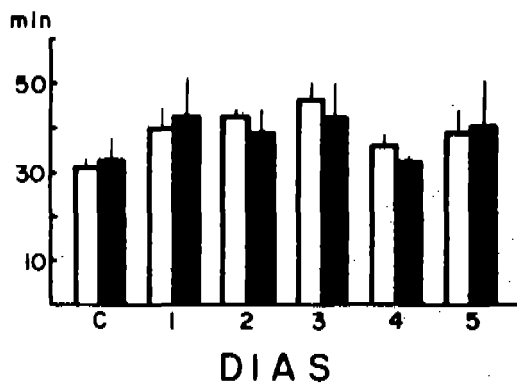


Figura 36. Valores promedio ( $\pm$  EE) del intervalo promedio de SP durante el periodo de luz (barras blancas) y el periodo de oscuridad (barras negras), en situaciones de control (C) y durante el desarrollo del kindling amigdalino (días 1, 2, 3, 4 y 5).  $n = 3$ .

## DISCUSION

Desarrollo del kindling amigdalino

Los resultados obtenidos en el presente trabajo mostraron que el intervalo de estimulación utilizado, permite el desarrollo del kindling amigdalino, siendo éste semejante al que resulta de aplicar los estímulos cada 24 horas.

El proceso del kindling amigdalino como modelo experimental de epilepsia (Goddard et al., 1969) ha sido utilizado en el gato por numerosos autores. Los resultados obtenidos al aplicar los estímulos cada 24 horas a la amígdala del lóbulo temporal durante el estado de vigilia, muestran que para alcanzar las crisis convulsivas generalizadas se requiere un promedio de 18 (Tanaka y Naquet, 1975), 21 (Shouse y Sterman, 1981; Calvo et al., 1982; Palacios-Salas, 1988), 25 (Wada y Sato, 1974; Sato y Nakashima, 1975) o 27 estímulos (Shouse y Sterman, 1982). Los resultados de la presente tesis muestran que al aplicar los estímulos cada 2 horas durante 12 horas, se requiere un mayor número de éstos (34 en promedio) para alcanzar las crisis convulsivas generalizadas. Estos resultados concuerdan con los descritos por Goddard et al. (1969) y Racine et al. (1973), quienes describen que se requiere mayor número de estimulaciones para provocar crisis convulsivas generalizadas cuando el intervalo de los estímulos es menor de 24 horas, en la rata. Asimismo, están de acuerdo con los resultados descritos por Fernández-Guardiola et al. (1986, 1989), quienes encontraron que se requiere un número mayor de estímulos amigdalinos para alcanzar la generalización de las crisis electrográficas tónico clónicas, utilizando in-



tervalos de 15 minutos en el gato en preparación aguda "encéphale isolé".

Los resultados obtenidos en el experimento 2 muestran que el kindling amigdalino evoluciona aún más lento cuando se aplican los estímulos cada 2 horas, durante las 24 horas. El número de estímulos necesarios para provocar la primera crisis convulsiva generalizada tónico clónica fue mayor (104 en promedio) en este grupo de gatos que en el grupo de animales del experimento 1. Asimismo, la duración de las posdescargas fue ligeramente menor desde el estadio conductual I hasta el estadio V del kindling amigdalino, en los animales estimulados durante las 24 horas.

Estos resultados también confirman que se requieren más estimulaciones para provocar crisis convulsivas generalizadas cuando el intervalo entre los estímulos es más corto.

#### Organización del sueño

##### Experimento 1.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que el proceso del kindling amigdalino no tiene un efecto deletéreo sobre la organización del sueño. No se encontraron cambios significativos en ninguna de las variables del sueño analizadas en las 23 horas de registro poligráfico, durante la evolución del kindling amigdalino.

Estos resultados confirman lo reportado en trabajos previos de nuestro grupo, en los que se describe que el desarrollo del kindling amigdalino durante la vigilia y durante la fase de SP no provoca cambios significativos en ninguna de las fases del sueño ni en la fase de la vigilia del gato, al analizarlas en registros poligráficos diarios de 8 horas (Calvo et al., 1982; Mora-

les-Ramírez, 1986). También, los resultados del presente trabajo coinciden con los de otros investigadores, quienes no observaron alteraciones significativas del sueño de la rata, durante el desarrollo del kindling amigdalino llevando a cabo registros esporádicos de 3 horas (Stone y Gold, 1988).

Por el contrario, los resultados de la presente tesis difieren de lo reportado por otros autores, quienes describen que el desarrollo del kindling amigdalino provoca cambios deletéreos en todas las fases del sueño del gato. Se ha descrito un aumento significativo de la vigilia y un decremento significativo del SP en registros diarios de 5 horas (Tanaka y Naquet, 1975; Tanaka et al., 1975). Además de estos cambios, se ha descrito un decremento también significativo del SOL en investigaciones en las que se realizan registros esporádicos (un registro al inicio, uno durante el estadio III y otro durante el kindling establecido o estadio conductual VI) de 12 horas (Shouse y Sterman, 1981; Sterman y Shouse, 1981).

Roudouin et al. (1980) llevando a cabo registros aislados de 24 horas (un registro en cada estadio conductual) durante el desarrollo del kindling del hipocampo en gatos, no encontraron cambios significativos en la vigilia ni en el SOL, resultados que concuerdan con los obtenidos en la presente tesis, pero observaron un decremento significativo de la fase de SP.

En un trabajo reciente, Shouse (1987) encontró que las crisis convulsivas generalizadas inducidas durante la fase de vigilia o durante la fase de SP en gatos sometidos al kindling amigdalino, provocan la reducción significativa de la fase de SP, sin modificar significativamente la vigilia y el SOL. Estos datos no concuerdan con lo reportado en sus artículos anteriores y es de interés hacer notar que incluso en este último trabajo describe incrementos en

el SOL y en el SP, ya que las crisis convulsivas generalizadas, provocadas durante el SOL, aumentan de manera significativa esta fase del sueño y las crisis provocadas durante los periodos de transición del SOL al SP también aumentan de forma significativa el SOL, y tienden a incrementar la fase de SP (Shouse, 1987). Estos resultados (también contrarios a los de la presente tesis), discute la autora que dependen tanto de la fase del ciclo sueño vigilia en el que se provocó la crisis, como del momento en el que se comenzó el registro poligráfico. Sin embargo, al realizar otro registro poligráfico, después de 24 horas de provocar las crisis no encuentra estos cambios, al contrario, observa que independientemente de la fase en la que se provocaron las crisis, el SOL y el SP disminuyen de manera significativa y la vigilia aumenta significativamente.

Por otro lado, se ha señalado que el efecto deletéreo del kindling amigdalino sobre la organización del sueño es progresivo (Tanaka y Naquet, 1975; Tanaka et al., 1975; Shouse y Sterman, 1981, Sterman y Shouse, 1981; Shouse, 1986). Los resultados obtenidos en este trabajo difieren de lo reportado por estos autores, ya que el análisis diario de las diferentes fases del sueño durante las 23 horas de registro poligráfico, mostró que la vigilia, el SOL-I, el SOL-II y el SP aumentan o disminuyen discretamente durante la evolución del kindling amigdalino.

Probablemente las diferencias entre los resultados de la presente tesis y los de Tanaka y colaboradores (1975) se explican porque estos investigadores no despertaban a los gatos durante los registros controles. Comenzaban el registro a las 10:30 horas y lo terminaban a las 16:00 horas, pero hicieron el análisis del sueño y la vigilia a partir de las 11:00 horas. En cambio, los

animales eran despertados a las 11:00 horas durante el proceso del kindling amigdalino para aplicarles el estímulo eléctrico, lo que puede aumentar el estado de vigilia y como consecuencia disminuir las otras fases del sueño. Otra explicación puede ser que ellos nada más analizaron 5 horas del ciclo sueño vigilia del gato.

Con respecto a las diferencias entre los resultados del presente trabajo y los de Shouse y colaboradores (1981) se pueden explicar en función de la falta de habituación de sus animales a las condiciones experimentales y en función de que registraron a los animales solamente en tres ocasiones a través del proceso del kindling amigdalino. Es bien conocido que la falta de habituación a las condiciones experimentales en las que se realizan los registros poligráficos del sueño, tanto en humanos como en animales, aumenta el estado de vigilia y en consecuencia disminuye las fases del sueño.

Otra explicación de las diferencias entre los resultados del presente trabajo y los de Tanaka y colaboradores (1975) y Shouse y colaboradores (1981) puede basarse en el diseño experimental. Estos investigadores utilizaron un grupo de gatos para hacer los registros controles y otro grupo para el desarrollo del kindling.

En la presente tesis, además del análisis de 23 horas, las diferentes fases del ciclo sueño vigilia se analizaron según el periodo de luz y el periodo de oscuridad.

Al comparar estos dos periodos se encontró que durante el periodo de luz había mayor vigilia y que durante el periodo de oscuridad había mayor SOL-II y SP y por lo tanto, también era mayor el tiempo total de sueño. Estos resul-

tados pueden deberse a que durante el periodo de luz se despertaba a los animales cada 2 horas en situaciones de control y se despertaban y estimulaban con el mismo intervalo durante el desarrollo del kindling amigdalino; durante el periodo de obscuridad se suspendían tanto los despertares como los estímulos.

El aumento en el número de los episodios de SP y la disminución de su intervalo promedio de ocurrencia, durante el periodo de obscuridad, muestran que con el despertar o con la estimulación se está provocando que esta fase del sueño se recorra al periodo de obscuridad. Esto se podría considerar como un desfaseamiento circádico del SP y no un efecto deletéreo sobre éste, pero este desfaseamiento no está provocado solamente por el kindling amigdalino, sino que también por los despertares, ya que desde el control se encuentra un mayor número de episodios de SP, en el periodo de obscuridad.

#### Experimento 2.

Los resultados obtenidos en este experimento (en el que se estimuló a los animales cada 2 horas durante las 24 horas), al igual que los obtenidos en el experimento anterior, muestran que el desarrollo del kindling amigdalino no provoca cambios importantes en la organización del sueño ni en la vigilia. No se encontraron cambios importantes en el tiempo total de sueño, ni en el porcentaje, el número, la duración media y el tiempo total de las fases de vigilia, SOL-I, SOL-II y SP, ni en el intervalo promedio de SP, en los registros poligráficos de 23 horas elaborados durante la evolución del kindling amigdalino.

Estos resultados también reafirman los datos obtenidos en los trabajos

anteriores (Calvo et al., 1982; Morales-Ramírez, 1986) y los resultados obtenidos en el experimento 1, donde los animales se estimularon solamente durante el periodo de luz. Además, muestran que aunque los estímulos se apliquen cada 2 horas ininterrumpidamente durante las 24 horas, la organización del sueño no sufre alteraciones ostensibles.

Con respecto a la comparación de las diferentes fases del sueño y la vigilia según el periodo de luz y el periodo de oscuridad, se encontró que el tiempo total de sueño, a diferencia del experimento 1, tiene valores muy similares en ambos periodos. Esto muestra que el aumento en el tiempo total de sueño observado durante la oscuridad en el experimento 1 se debe a que los animales se despertaban o estimulaban solamente durante el periodo de luz. Asimismo, el aumento en el SOL-II y en el SP observado durante el periodo de oscuridad, en el experimento anterior, no se observa al despertar o estimular a los animales en ambos periodos, al contrario, el tiempo total de estas dos fases del sueño aumentan discretamente durante el periodo de luz.

Los resultados de ambos experimentos permiten concluir que con pequeñas diferencias, el kindling amigdalino y los despertares provocados durante la situación control tienen el mismo efecto sobre la organización del sueño del gato.

La ausencia de efectos significativos del kindling amigdalino sobre la organización del sueño encontrada en la presente tesis, probablemente pueda explicarse por lo siguiente.

La actividad epiléptica es un fenómeno transitorio, completamente reversible (Ajmone-Marsan y Gumnit, 1974), en cambio, el sueño es un fenómeno regu-

lado a largo plazo (Jouvet, 1984; Jouvet et al., 1988); por ejemplo, después de la privación de sueño, se da la recuperación o "rebote" de éste, cuya duración es proporcional al tiempo de privación.

Por otro lado, se ha destacado la participación de la serotonina en la instalación del sueño (Jouvet, 1972, 1982, 1984; Caspuglio et al., 1979; Petitjean et al., 1985) y, por otra parte, se ha descrito que el kindling provoca la disminución de los niveles de serotonina en diferentes regiones cerebrales (amígdala, hipotálamo e hipocampo). Se ha encontrado que esta disminución es de un 9 hasta un 30 % después de 2 o 4 semanas de la última crisis convulsiva generalizada (Lewis et al., 1987), sin embargo, se ha demostrado que para que haya insomnio los niveles de serotonina deben disminuir alrededor del 70 % (ver Jouvet, 1972). Desafortunadamente no existen estudios donde se hayan analizado los niveles de serotonina durante el desarrollo del kindling.

También, se ha destacado la participación de las catecolaminas, principalmente de la noradrenalina, en los mecanismos del SP (Jouvet, 1972). La administración intraperitoneal de propranolol, bloqueador de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos, reduce el porcentaje de SP en la rata (Mendelson et al., 1980; Lanfumey et al., 1985). Esta inhibición del SP puede ser revertida por la administración de isoproterenol, agonista de los receptores beta 1 y 2 noradrenérgicos (Lanfumey et al., 1985). Sin embargo, recientemente se han aportado datos de que la noradrenalina juega un papel inhibitorio sobre los componentes fásicos y tónicos del SP (Sakai, 1985). La administración t6pica de propranolol (en el campo tegmental gigantocelular) induce la instalación de signos característicos de SP (Denlinger et al., 1988). Con respecto a

los estudios donde se analiza el efecto del kindling sobre los niveles cerebrales de noradrenalina, se ha encontrado que éste provoca la disminución o no tiene ningún efecto. Sato y Nakashima (1975) encontraron una disminución significativa de noradrenalina una semana después de la última estimulación del kindling del hipocampo en gatos. En un trabajo reciente, Lavis et al. (1987) encontraron que los niveles de noradrenalina disminuyen significativamente en la corteza frontal (2 semanas después del establecimiento del kindling), en la amígdala y el hipotálamo (4 semanas después de la última crisis convulsiva generalizada). En cambio, Engel y Sharples (1977) no encontraron cambios en los niveles de noradrenalina en la amígdala o en el hipocampo un mes después de que el kindling fue establecido. De la misma manera, Okazaki et al. (1986) no encontraron cambios en los niveles de noradrenalina en ocho regiones cerebrales, dos meses después de la última crisis.

En estudios neurofisiológicos y neurofarmacológicos (Jouvet, 1962, 1972; Hernández-Peón et al., 1963; Hobson et al., 1975; Baghdoyan et al., 1984a y b; Sakai, 1985; Gnadl y Pegras, 1986; Hobson, 1988; Denlinger et al., 1988) se ha mostrado que la acetilcolina juega un papel primordial en la instalación y mantenimiento del SP y, el kindling no modifica los niveles de acetilcolina. La actividad de la colina acetiltransferasa (enzima responsable de la síntesis de acetilcolina) y de la acetilcolinesterasa (enzima degradativa) no se afecta por el kindling (McNamara et al., 1980).

De estos estudios se puede concluir que las modificaciones en los niveles cerebrales de serotonina y de noradrenalina provocadas por el kindling no son suficientes para modificar el sueño. Aún más, la actividad de las enzimas que participan en la síntesis y en la degradación de la acetilcolina, neurotrans-



misor importante para el SP, no es modificada por el kindling.

Además de los neurotransmisores mencionados, recientemente se ha destacado la participación de factores proteínicos hipotálamo hipofisarios, en la instalación tanto del SOL como del SP (Jouvet, 1982, 1984; Jouvet et al., 1988). Chastrete y Cespuglio (1985) han analizado el efecto de varios péptidos derivados de la Proopiomelanocortina (POMC), que son principalmente sintetizados en el hipotálamo y la hipófisis, sobre la organización del sueño en ratas. Estos autores han encontrado que la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) provoca un incremento de la vigilia, en cambio, la administración de la hormona desacetil alfa estimulante del melanocito, derivada de la POMC y a su vez derivada de la ACTH, incrementa de manera significativa el SOL y la administración de otro péptido derivado de la POMC y de la ACTH, el péptido corticotróficoide del lóbulo intermedio, incrementa significativamente el número y la duración media del SP. En otras investigaciones, se ha encontrado que la administración del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) provoca el aumento del SOL y del SP en la rata y también es capaz de revertir la abolición del SP provocado por la administración de paraclorofenilalanina, tanto en la rata (Riou et al., 1982) como en el gato (Drucker-Colin et al., 1984). Sin embargo, no existen estudios donde se haya analizado el efecto del kindling sobre estos factores hipnógenos.

En conclusión, con base en las evidencias descritas, es de suponer que el kindling amigdalino no altera suficientemente los niveles cerebrales de los neurotransmisores involucrados en los mecanismos del sueño, como para disminuir las diferentes fases del sueño.

## B I B L I O G R A F I A

Ajmone-Marsan, C. and Gumnit, R.J., Neurophysiological aspects of epilepsy. In P.J. Vinken and G.W. Bruyn (eds.), Handbook of clinical neurology. The epilepsias, American Elsevier, New York, 1974, pp. 30-59.

Aserinsky, E. and Kleitman, N., Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep, Science, 118 (1953) 273-274.

Baghdoyan, H.A., Monaco, A.P., Rodrigo-Angulo, M.L., Assens, F., McCarley, R. W. and Hobson, J.A., Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs, J. Pharmacol. Exp. Ther., 231 (1984b) 173-180.

Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. and Hobson, J.A., Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions, Brain Res., 306 (1984a) 39-52.

Baldy-Moulinier, M., Temporal lobe epilepsy and sleep organization. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), Sleep and Epilepsy, Academic Press, New York, 1982, pp. 347-359.

Baldy-Moulinier, M., Touchon, J., Besset, A., Billiard, M., Cadilhac, J. and Passouant, P., Sleep architecture and epileptic seizures. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), Epilepsy, sleep and sleep deprivation, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 109-118.

Benedek, G., Synchronizing mechanisms in the basal forebrain area: distribution and characteristics, Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research, (1987) 436.

Bergonzi, P., Chiurulla, C., Cianchetti, C. and Quattrini, A., Effetti della "REM-deprivation" negli epilettici (attivata patologica EEG, fasi e cicli del sonno), Riv. Pat. Nerv. Ment., 93 (1972) 49-59.

Bergonzi, P., Mazza, S., Mennuni, G. and Zolo, P., Selective sleep deprivation (stage IV) in epileptic patients with partial seizures, Arch. Psicol. Neurol. Psichiatr., 36 (1975) 313-318.

Besset, A., Influence of generalized seizures on sleep organization. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), Sleep and Epilepsy, Academic Press, New York, 1982, pp. 339-346.

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

Cadilhac, J., Vlahovitch, B. and Delange-Walter, M., Considerations sur les modifications des descharges epileptiques au cours de la periode des mouvements oculaires. In H. Fischgold (ed.), *Sommeil de nuit normal et pathologique*, Masson, Paris, 1965, pp. 275-282.

Cain, D.P., Seizure development following repeated electrical stimulation of central olfactory structures, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 290 (1977) 200-216.

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

Calvo, J.M., Palacios-Salas, P. and Badillo, S., Inhibitory influence of paradoxical sleep on the amygdaloid kindling development in the cat, *Sleep Res.*, 16 (1987) 467.

Cepeda, C., Pacheco, M.T., Hernández, S. and Almanza, X., Kainic acid-induced limbic seizures in cats: some reflections on sleep-epilepsy interactions, *Epilepsia*, 27 (1986) 375-384.

Cespuglio, R., Gomez, M.E., Walter, E. and Jouvet, M., Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 47 (1979) 289-308.

Chastrette, N. and Cespuglio, R., Influence of proopiomelanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat, *Neurosci. Lett.*, 62 (1985) 365-370.

Clincke, G. and Wauquier, A., Sleep-wake pattern alterations after chronic metrazol treatment in rats. In M.B. Serman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 173-185.

Cohen, H. and Dement, W.C., Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock, *Science*, 154 (1966) 396-398.

Cohen, H., Thomas, J. and Dement, W.C., Sleep stages, REM deprivation and electroconvulsive threshold in the cat, *Brain Res.*, 19 (1970) 317-321.

Cohen, H.B. and Dement, W.C., Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase, *Science*, 150 (1965) 1318-1319.

Dempsey, E.W. and Morison, R.S., The production of the rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation, *Amer. J. Physiol.*, 135 (1942) 293-300.

- Denlinger, S.L., Patarca, R. and Hobson, J.A., Differential enhancement of rapid eye movement sleep signs in the cat: a comparison of microinjection of the cholinergic agonist carbachol and the B-adrenergic antagonist propranolol on pontogeniculo-occipital wave clusters, *Brain Res.*, 473 (1988) 116-126.
- Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, F., Fernández-Cancino, F. and Oksenberg, A., Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor?, *Peptides*, 5 (1984) 837.
- Echeverria, M.C., De l'épilepsie nocturne, *J. Ann. Med. Psychol.*, 6 (1879) 177-197.
- Engel, J. and Sharpless, M., Long lasting depletion of catecholamines in the rat amygdala induced by kindling stimulation, *Brain Res.*, 136 (1977) 381-386.
- Féré, L., *Les épilepsies et les épileptiques* Alcan, Paris, 1890.
- Fernández-Guardiola, A., Alcaráz, M.V. and Guzmán-Flores, C., Inhibition of convulsive activity by the reticular formation, *Acta Neurol. Latinoamer.*, 7 (1961) 30-36.
- Fernández-Guardiola, A. and Ayala, F., Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 30 (1971) 547-555.
- Fernández-Guardiola, A., Calvo, J.M. and Pellicer, F., Long-term synaptic potentiation and burst response increment could be due to enkephalinergic disinhibition. Experiments on the spinal cord and amygdaloid kindling, In J.A. Wada (ed.), *Kindling 3*, Raven Press, New York, 1986, pp. 157-172.
- Fernández-Guardiola, A., Rocha, L., Pellicer, F., Gutiérrez, R. and Calvo J.M., Massed amygdaloid kindling in encéphale isolé cats: its facilitation by naloxone, *Epilepsy Res.*, 1989. En prensa.
- Gastaut, H., Batini, C., Fressy, J., Broughton, R., Tassinari, C.A. and Vittini, F., Etude électroencéphalographique des phénomènes épisodiques épileptiques au cours du sommeil. In H. Fischgold (ed.), *Sommeil de nuit normal et pathologique*, Masson, Paris, 1965, pp. 239-254.
- Gnadt, J.W. and Pegram, V., Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat, *Brain Res.*, 384 (1986) 29-41.
- Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leech, C.K., A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation, *Exp. Neurol.*, 25 (1969) 295-330.
- Gowers, W.R., *Epilepsy and other chronic convulsive diseases. Their causes, symptoms and treatment.* Churchill, London, 1901.

Grahnstedt, S., Sleep deprivation and kindled seizures, *Exp. Neurol.*, 92 (1986) 248-260.

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

Hernández-Peón, R., Chávez-Ibarra, G., Morgane, P.J. and Timo-Iaria, C., Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior, *Exp. Neurol.*, 8 (1963) 93-111.

Hess, W.R., Das Schlafsyndrom als Folge diencephaler Reizung, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 2 (1944) 305-344.

Hobson, J.A., Neuropharmacological studies of REM sleep. In T. Oniani (ed.), *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle*, Metsniereba, Tbilisi, 1988, pp. 79-102.

Hobson, J.A., McCarley, R.W. and Wyzinski, P.W., Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups, *Science*, 189 (1975) 55-58.

Hodoba, D., Paradoxical sleep facilitation by interictal epileptic activity of right temporal origin, *Biol. Psychiatr.*, 21 (1986) 1267-1278.

Janz, D., The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle, *Epilepsia*, 3 (1962) 69-109.

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

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

Jouvet, M., Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound. In W.P. Koella (ed.), *Sleep 1982. Physiology, pharmacology, sleep factors, memory, sleep deprivation, hipnotics, Karger*, Basel, New York, 1982, pp. 2-18.

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

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

Joy, R.M., The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5 (1985) 41-65.

Kostopoulos, G. and Gloor, P., A mechanisms for spike-wave discharge in feline penecilin epilepsy and its relationship to spindle generation. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 11-27.

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

Langdon-Down, M. and Brain, W.R., Time of day in relation to convulsions in epilepsy, *Lancet*, 2 (1929) 1028-1032.

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

McNamara, J.O., Muscarinic cholinergic receptors participate in the kindling model of epilepsy, *Brain Res.*, 154 (1978) 415-420.

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

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

Molaie, M. and Cruz, A., The effect of sleep deprivation on the rate of focal interictal epileptiform discharges, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 70 (1988) 288-292.

Monti, J.M., Fernandez, M., Jantos, H. and Hawkins, M., Modulation of sleep and wakefulness by dopamine D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 409.

Montplaisir, J., Laverdiere, M. and Saint-Hilaire, J.M., Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 301-314.

Morales-Ramírez, M., "Cambios en la organización del sueño provocados por el desarrollo de crisis epilépticas (Kindling amigdalino) durante la vigilia y el sueño paradójico". Universidad Anáhuac, México, D. F., 1986.

Naquet, R., Tanaka, T. and Cepeda, C., Epileptic manifestation and influence on sleep in the baboon *Papio papio*. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 47-57.

Nauta, W.J.H., Hypothalamic regulation of sleep in rats. *Experimental study*, *J. Neurophysiol.*, 9 (1946) 283-316.

Niedermeyer, E., Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 191-207.

Okasaki, M.M., Warsh, J.J. and Burnham, W.M., Unchanged norepinephrine turnover and concentrations in amygdala-kindled rat brain regions 2 months postseizure, *Exp. Neurol.*, 94 (1986) 81-90.

Owen, M. and Bliss, E.L., Sleep loss and cerebral excitability, *Am. J. Physiol.*, 218 (1970) 171-173.

Palacios-Salas, P., "Influencia inhibitoria del sueño paradójico sobre la epileptogénesis". UNAM, Mexico, D. F., 1988.

Passouant, P., Historical views on sleep and epilepsy. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 1-6.

Passouant, P., Historical aspects of sleep and epilepsy. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 67-73.

Patry, F.L., The relation of time of day, sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures, *Am. J. Psychiatry*, 87 (1931) 789-813.

Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., Sallanon, M. and Jouvet, M., Insomnie par administration de parachlorophenylalanine: reversibilite par injection peripherique ou centrale de 5-hydroxytryptophane et de serotonine, *Sleep*, 8 (1985) 56-67.

Racine, R., Kindling: the first decade, *Neurosurgery*, 3 (1978) 234-252.

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

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

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

Racine, R.J., Burnham, W.M., Gartner, J.G. and Levitan, D., Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulations: strain and interstimulation interval effects, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 35 (1973) 553-556.

Riou, F., Cespuglio, R. and Jouvet, M., Endogenous peptides and sleep in the rat: III. The hipnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide, *Neuropeptides*, 2 (1982) 265-277.

Rodin, E., Sleep deprivation and epileptological implications. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 293-301.

Rodin, E.A., Luby, E.D. and Gottlieb, J.S., The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 14 (1962) 544-551.

Rondouin, G., Kindling and sleep: an overview. In M.B. Sterman, M.N. Shouse, and P. Passouant (eds.), *Sleep and Epilepsy*, Academic Press, New York, 1982, pp. 141-149.

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

Rossi, G.F., Colicchio, G., Pola, P. and Roselli, R., Sleep and epileptic activity. In R. Degen and E. Niedermeyer (eds.), *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 35-46.

Sakai, K., Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In D.J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, and P.L. Parmeggiani (eds.), *Brain mechanisms of sleep*, Raven Press, New York, 1985, pp. 111-137.

Sallanon, M., Kitahama, K., Denoyer, M. and Jouvet, M., Long lasting insomnia induced by destruction of paramedial preoptic area neurons, in the cat, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 438.

Sato, M. and Nakashima, T., Kindling secondary epileptogenesis sleep and catecholamines, *Can. J. Neurol. Sci.*, 5 (1975) 439-446.

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

Shouse, M.N., Sleep disorders in kindled cats differ according to the timing of polygraphic recordings and of seizures in the sleep-wake cycle, *Exp. Neurol.*, (1987) 158-162.

Shouse, M.N. and Sterman, M.B., Sleep and kindling: II. Effects of generalized seizure induction, *Exp. Neurol.*, 71 (1981) 563-580.



Shouse, M.N. and Sterman, M.B., Acute sleep deprivation reduces amygdala-kindled seizure threshold in cats, *Exp. Neurol.*, 78 (1982) 716-727.

Snider, R.S. and Niemer, W.T., *A stereotaxic atlas of the cat brain* Chicago Press, Chicago, 1961.

Steriade, M., The genesis of synchronized thalamocortical oscillations during sleep, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 442.

Steriade, M. and Hobson, J.A., Neuronal activity during the sleep-waking cycle, *Prog. Neurobiol.*, 6 (1976) 155-376.

Sterman, M.B. and Clement, C.D., Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation, *Exp. Neurol.*, 6 (1962) 91-102.

Sterman, M.B. and Shouse, M.N., Kindling and sleep: a new direction in the search for mechanism. In J.A. Wada (ed.), *Kindling 2*, Raven Press., New York, 1981, pp. 137-160.

Sterman, M.B., Szymusiak, R. and McGinty, D.J., Quantitative analysis of basal forebrain stimulation effects: sleep induction, sleep conditioning and state distribution, *Proceedings, 5th International congress of Sleep Research*, (1987) 439.

Stone, W.S. and Gold, P.E., Amygdala kindling effects on sleep and memory in rats, *Brain Res.*, 449 (1988) 135-140.

Szymusiak, R. and McGinty, D., Sleep-active neurons in the basal forebrain area, *Proceedings, 5th International Congress of Sleep Research*, (1987) 440.

Tanaka, T., Lange, H. and Naquet, R., Sleep, subcortical stimulation and kindling in the cat, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2 (1975) 447-455.

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

Tanaka, T. and Naquet, R., Epilepsy and sleep organization in the baboon *papio papio*, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 41 (1976) 580-586.

Touchon, J., Baldy-Moulinier, M., Billiard, M., Besset, A., Valmier, J. and Cadilhac, J., Organisation du sommeil dans l'épilepsie récente du lobe temporal avant et après traitement par carbamazépine, *Rev. Neurol. (Paris)*, 143 (1987) 462-467.

Velasco, M., Velasco, F., Cepeda, C., Almanza, X. and Estrada-Villanueva, F., Alumina cream induced focal motor epilepsy in cats. I. Wakefulness-sleep modulation of cortical paroxysmal EEG spikes, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43 (1977) 59-66.

Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., Handbook of clinical neurology. The epilepsies. American Elsevier, New York, 1974.

Wada, J.A. and Sato, M., Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala. Correlative electrographic and behavioral features, Neurology, 24 (1974) 565-574.