

# Mecanismos de generación de las oscilaciones lentas del electroencefalograma durante el sueño

A. Núñez-Molina<sup>a</sup>, F. Amzica<sup>b</sup>

## THE MECHANISMS BEHIND THE GENERATION OF THE SLOW OSCILLATIONS FOUND IN EEG RECORDINGS DURING SLEEP

**Summary.** Introduction. *Electroencefalogram (EEG) recordings reflect different oscillatory activities during slow wave sleep (stages 2 and 3-4 of the sleep-waking cycle), namely  $\delta$  oscillations (< 4 Hz), sleep spindles and K complexes. These activities are essentially generated by the activity of the thalamo-cortical relay neurons, the neurons of the thalamic reticular nucleus and by the neurons in the cerebral cortex. Development. The combination of the intrinsic electrophysiological properties of the thalamic and cortical neurons, together with their synaptic connections, are responsible for the generation of these oscillations. Extra or intracellular recordings of these neurons during spontaneous or anaesthetic-induced sleep show how these neurons change their electrical activity during slow sleep due to the hyperpolarisation of their membrane potential. Thus, the thalamic neurons lower their response to sensory stimuli and filter this information towards the cerebral cortex. Glial cells also contribute to the generation of the  $\delta$  waves seen in the EEG and oscillate synchronously with the cortical neurons. In addition, the oscillations of this neuronal and glial network is linked to important changes in the concentration of certain ions in the extracellular space; for instance, the  $K^+$  and  $Ca^{2+}$  concentration oscillates synchronously with the neuronal and the glial activity. Conclusions. The oscillations in the EEG, which are slower than those observed in the waking state or in paradoxical sleep, play a fundamental role in processing the information handled by the central nervous system and filter the irrelevant information towards the cerebral cortex. [REV NEUROL 2004; 39: 628-33]*

**Key words.**  $\delta$  waves. EEG. Glial cells. K complexes. Sleep spindles. Slow sleep.

## INTRODUCCIÓN

El electroencefalograma (EEG) muestra la actividad eléctrica provocada por el flujo de corriente que generan los potenciales sinápticos de las células piramidales de la corteza, ya que éstas se ubican ordenadamente en la corteza cerebral —las células están paralelas unas a otras—, con sus dendritas apicales situadas perpendicularmente a la superficie de la corteza. De esta forma, las corrientes eléctricas generadas por la llegada de impulsos sinápticos se suman, y facilitan su detección por los electrodos colocados sobre el cuero cabelludo que registran el EEG. En cambio, las interneuronas no se sitúan de una forma ordenada en la corteza cerebral; las corrientes eléctricas que generan los potenciales sinápticos que ocurren en estas células difícilmente se suman y, por tanto, contribuyen muy poco en la generación del EEG.

La actividad neuronal cambia durante el ciclo vigilia-sueño y, por tanto, también cambia el EEG. Durante la vigilia y el sueño paradójico predominan en el EEG actividades con frecuencias más rápidas, dentro de las bandas de frecuencia  $\beta$  y  $\gamma$  (> 15 Hz), las cuales se consideran que contribuyen al procesamiento de la información en la corteza cerebral. Los mecanismos de generación de estas frecuencias más rápidas y su función en el sistema nervioso central (SNC) se han revisado recientemente [1]. Durante las etapas 2 y 3-4 del sueño de ondas lentas (SL) [2], el EEG se caracteriza por la presencia de ondas de < 4 Hz (banda de frecuencias  $\delta$ ), de husos de sueño y de complejos K. Estos rit-

mos no aparecen de forma aislada, sino que interaccionan entre ellos para dar lugar al EEG característico del SL.

La presencia de esta actividad más lenta en el EEG durante el SL en comparación a la vigilia y el sueño paradójico hizo pensar durante algún tiempo que durante estas fases del SL existía una disminución importante de la actividad neuronal. Sin embargo, aunque resulta claro que se produce una disminución de la tasa de disparo de potenciales de acción en muchas estructuras del SNC, esta actividad lenta del EEG realmente indica un cambio en la forma de procesamiento de la información. El estudio de los mecanismos de generación del EEG muestra cómo el sistema talamocortical modifica su actividad durante el SL en comparación a la vigilia y el sueño paradójico, filtra el flujo de información hacia la corteza cerebral y sincroniza grandes poblaciones neuronales; pero el SNC sigue atento a lo que sucede en el mundo exterior.

## EL EEG DURANTE EL SUEÑO LENTO

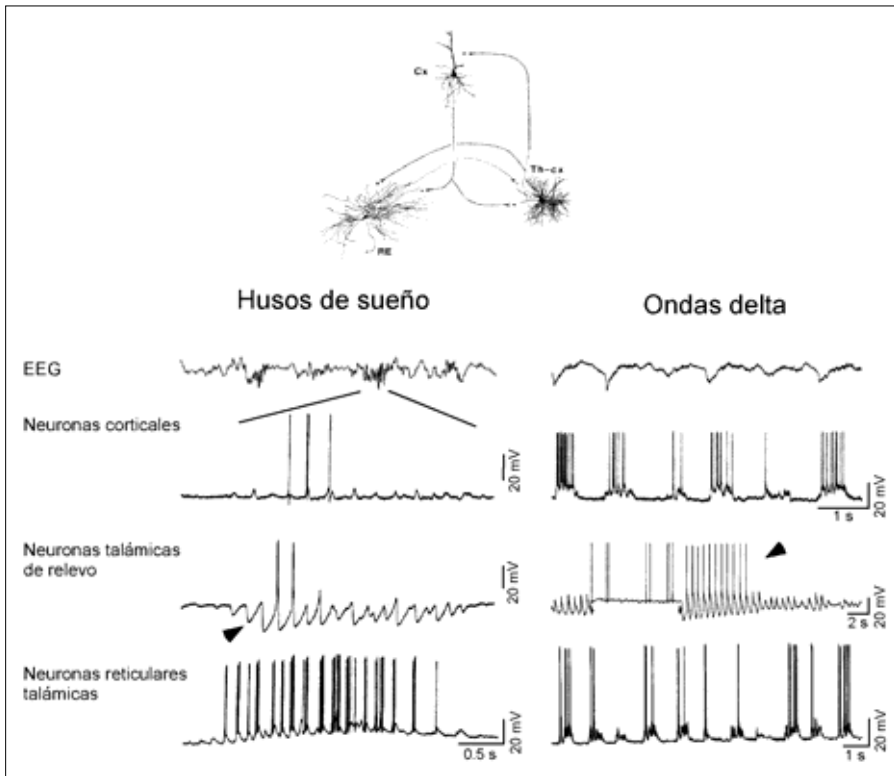
Durante la etapa 2 del sueño espontáneo o durante la anestesia con barbitúricos, aparecen en el EEG los husos de sueño. Se caracterizan por una actividad oscilatoria a 7-14 Hz que aparece en el EEG en forma de brotes, con una duración de 1-2 s. En diferentes trabajos, Deschênes y Steriade et al determinaron que el marcapasos de esta actividad oscilatoria se sitúa en el núcleo reticular talámico [3-5], el cual dispara brotes de potenciales de acción de  $Na^+$ , generados por espigas de  $Ca^{2+}$ , a la frecuencia de los husos de sueño [6,7]. Estas neuronas reticulares talámicas tienen como neurotransmisor el GABA, por lo que generan potenciales sinápticos inhibitorios (IPSP) en las neuronas talámicas de proyección cortical a la frecuencia de los husos de sueño (Fig. 1; cabeza de flecha en husos de sueño). Debido a que las neuronas talámicas de relevo cortical disparan potenciales de acción de  $Ca^{2+}$  a niveles hiperpolarizantes (espigas de  $Ca^{2+}$  de bajo umbral; [8]), estas neuronas son capaces de disparar estas espi-

Recibido: 10.09.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 13.09.04.

<sup>a</sup> Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. <sup>b</sup> Laboratoire de Neurophysiologie. Faculté de Médecine. Université Laval. Québec, PQ, Canadá.

Correspondencia: Prof. Ángel Núñez Molina. Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Arzobispo Morcillo, 4. E-28029 Madrid. E-mail: angel.nunez@uam.es

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Mecanismo de generación de los husos de sueño y de las ondas  $\delta$  del EEG. En la parte superior se muestra un ejemplo de los tipos neuronales y sus conexiones sinápticas implicadas en la generación de estas oscilaciones. En la parte inferior se muestran registros intracelulares de estos tipos neuronales durante los husos de sueño o las ondas  $\delta$  del EEG en gatos anestesiados. Durante los husos de sueño, las neuronas reticulares descargan rítmicamente y provocan potenciales sinápticos inhibitorios (IPSP) rítmicos en las neuronas talámicas de relevo (cabeza de flecha). Éstas, a su vez, disparan espigas de  $\text{Ca}^{2+}$  que provocan potenciales sinápticos excitatorios (EPSP) rítmicos en las neuronas corticales. En presencia de ondas  $\delta$  en el EEG, predominan en las neuronas reticulares y corticales oscilaciones del potencial de membrana a frecuencias  $< 1$  Hz. En las neuronas talámicas de relevo predominan las oscilaciones  $\delta$  a frecuencias de 2-4 Hz (cabeza de flecha), que se abolen por la inyección de corriente despolarizante (flechas verticales). Registros obtenidos de las referencias [1,3,7,10,16].

gas en la repolarización provocada por los IPSP. Por tanto, las neuronas talámicas de relevo dispararan potenciales de acción en el rebote de los IPSP rítmicos, y transmiten esta ritmicidad hacia la corteza cerebral [9]. Estos potenciales de acción generan potenciales sinápticos excitatorios (EPSP) rítmicos y potenciales de acción a la frecuencia de los husos de sueño en las neuronas de la corteza cerebral, los cuales se recogen en el EEG (Fig. 1).

Las ondas  $\delta$  son otra de las actividades rítmicas que caracteriza el EEG durante el SL, tanto en animales como en el ser humano. Clásicamente se ha considerado que se generan en la corteza cerebral, ya que los trabajos realizados en gatos atalámicos por Villablanca mostraban la presencia de ondas lentas a la frecuencia  $\delta$  en el EEG [10]. Sin embargo, más recientemente se ha demostrado que las neuronas talámicas también tienen propiedades electrofisiológicas que generan descargas de potenciales de acción a esta frecuencia  $\delta$  y que pueden contribuir a generar el patrón de ondas lentas del EEG. Esta actividad  $\delta$  talámica se demostró en primer lugar *in vitro* [11,12] y, posteriormente, por el grupo de Steriade en gatos anestesiados [13,14]. Esta actividad  $\delta$  talámica se genera por la activación de una corriente catiónica ( $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) denominada  $I_Q$  o  $I_h$  que, a niveles hiperpolarizantes del potencial de membrana, tiende a llevar el potencial de membrana a niveles más despolarizados. El cambio de potencial de membrana generado por esta corriente es suficiente para disparar

una espiga de  $\text{Ca}^{2+}$  de bajo umbral. Durante la activación de este potencial de acción de  $\text{Ca}^{2+}$ , la corriente  $I_h$  se inactiva y vuelve a activarse después de que ha terminado el potencial de acción. Este ciclo se repite siempre en el intervalo de 1-4 Hz, y depende del nivel de hiperpolarización alcanzado en el potencial de membrana (Fig. 1, cabeza de flecha en ondas  $\delta$ ). Este nivel de hiperpolarización del potencial de membrana en el que las neuronas talámicas oscilan a la frecuencia  $\delta$  es el que alcanzan estas neuronas de forma natural durante el SL. Registros intracelulares en gatos durante el sueño espontáneo muestran que su potencial de membrana se hiperpolariza al comienzo del SL y alcanza los valores más negativos durante el SL con ondas lentas de gran amplitud [15]. Registros extracelulares de neuronas talámicas durante el sueño espontáneo también demuestran una actividad rítmica a la frecuencia  $\delta$  durante el SL [16]. Por tanto, es lógico pensar que estas descargas de neuronas talámicas se transmitan a la corteza cerebral y contribuyan a la generación de las ondas  $\delta$  que aparecen en el EEG, siempre que esta actividad aparezca sincrónicamente en las neuronas talámicas.

Consecuentemente, registros intracelulares en neuronas de la corteza cerebral de gatos anestesiados o durante el sueño espontáneo presentan EPSP a la frecuencia de 1-4 Hz, posiblemente generados por esta actividad

$\delta$  talámica. pero también por la actividad de otras neuronas corticales como, por ejemplo, neuronas piramidales que disparan brotes de potenciales de acción rítmicos a esta frecuencia, que provocarían EPSP rítmicos mediante proyecciones cortico-corticales [17]. Sin embargo, llama la atención en estos registros intracelulares la existencia de una actividad más lenta en las neuronas corticales a una frecuencia  $< 1$  Hz, que provoca despolarizaciones e hiperpolarizaciones rítmicas del potencial de membrana de las neuronas corticales y que se correlaciona con brotes de ondas  $\delta$  en el EEG [17-19] (Fig. 1). La fase despolarizante coincide con la presencia de EPSP e IPSP simultáneamente, e indica que tanto las neuronas excitatorias de la corteza cerebral como interneuronas inhibitorias se sincronizan por este ritmo  $< 1$  Hz. Esta actividad no aparece de forma aislada en las neuronas de la corteza cerebral, sino que ocurre sincrónicamente en grandes áreas corticales debido a las conexiones corticocorticales; por tanto, cuando se cortan estas conexiones, la ritmicidad  $< 1$  Hz no desaparece, pero sí lo hace la sincronización entre áreas corticales situadas en ambos hemisferios [20].

Esta actividad de  $< 1$  Hz también puede observarse en las neuronas talámicas de relevo cortical y en las neuronas del núcleo reticular talámico [19] (Fig. 1); sin embargo, su contribución no es esencial para la generación de la actividad de  $< 1$  Hz, ya que:

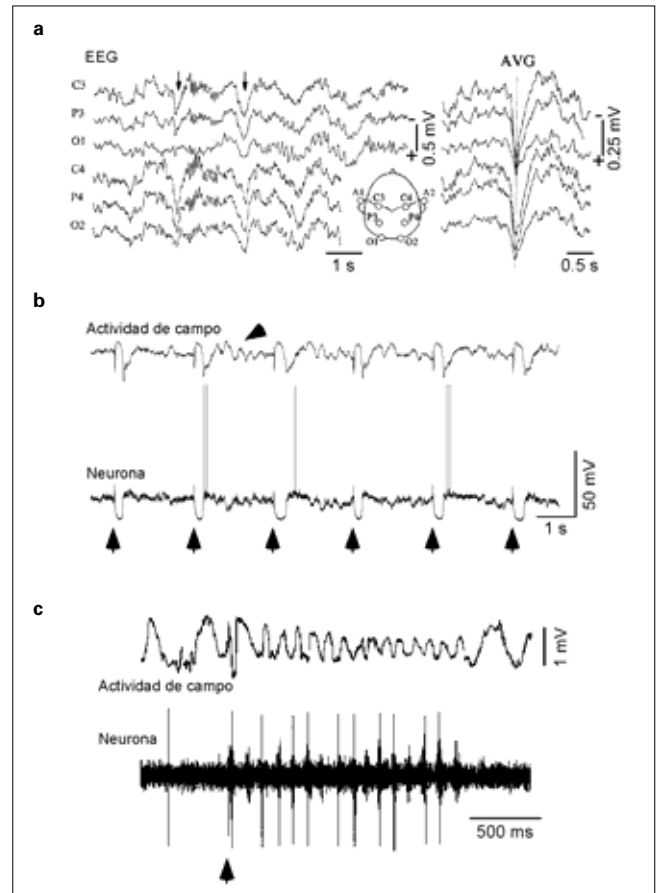
1. Puede registrarse en gatos en los que se ha lesionado el tálamo [17].
2. Se ausenta en el tálamo de gatos decorticados [21].
3. Aparece en preparaciones *in vitro* de la corteza cerebral [22].

Esta actividad de < 1 Hz, demostrada en primer lugar en el gato anestesiado, también se registra en gatos durante el SL espontáneo [23] y en el EEG humano durante el SL nocturno [18,24,25]. Al existir esta actividad tan sincrónica en la corteza cerebral, que recluta tanto neuronas de proyección como interneuronas y, además, en áreas extensas de la corteza cerebral, es lógico pensar que esta actividad debe difundir a áreas subcorticales en donde existen importantes proyecciones anatómicas. Así, esta actividad lenta se registra en los núcleos del cordón posterior y modula sus respuestas a estímulos somatosensoriales [26], en el prosencéfalo basal y en el tálamo.

El prosencéfalo basal contiene neuronas colinérgicas y gábergicas que proyectan a la corteza cerebral, y es la principal fuente de acetilcolina a la corteza [27,28]. Estas proyecciones colinérgicas y gábergicas modulan la actividad de las neuronas corticales y sus respuestas a estímulos sensoriales [29]. En animales anestesiados, estas neuronas oscilan sincrónicamente con las neuronas corticales a esta frecuencia  $\delta < 1$  Hz, y contribuyen a mantener esta actividad en la corteza cerebral; además, la estimulación eléctrica del prosencéfalo basal provoca la activación del EEG y el bloqueo de las oscilaciones a la frecuencia  $\delta$  [30].

La interacción entre la actividad cortical y la talámica tiene gran importancia porque modifica las oscilaciones generadas en el tálamo y la incluye dentro de una red neuronal talamocortical oscilante, que finalmente va a generar el patrón característico del EEG durante el SL [31]. La actividad < 1 Hz generada en la corteza cerebral se transmite hacia el tálamo mediante la proyección corticotalámica. Estas fibras son glutamatérgicas, por lo que provocan despolarizaciones en las neuronas talámicas de relevo, el bloqueo de las oscilaciones talámicas a la frecuencia  $\delta$ , y el disparo tónico de las neuronas talámicas [32]. Igualmente, la proyección corticotalámica activa a las neuronas del núcleo reticular talámico y desencadena la descarga de un huso de sueño. Esta combinación entre una despolarización cortical y un huso de sueño es lo que clásicamente se denomina complejo K en electroencefalografía [2].

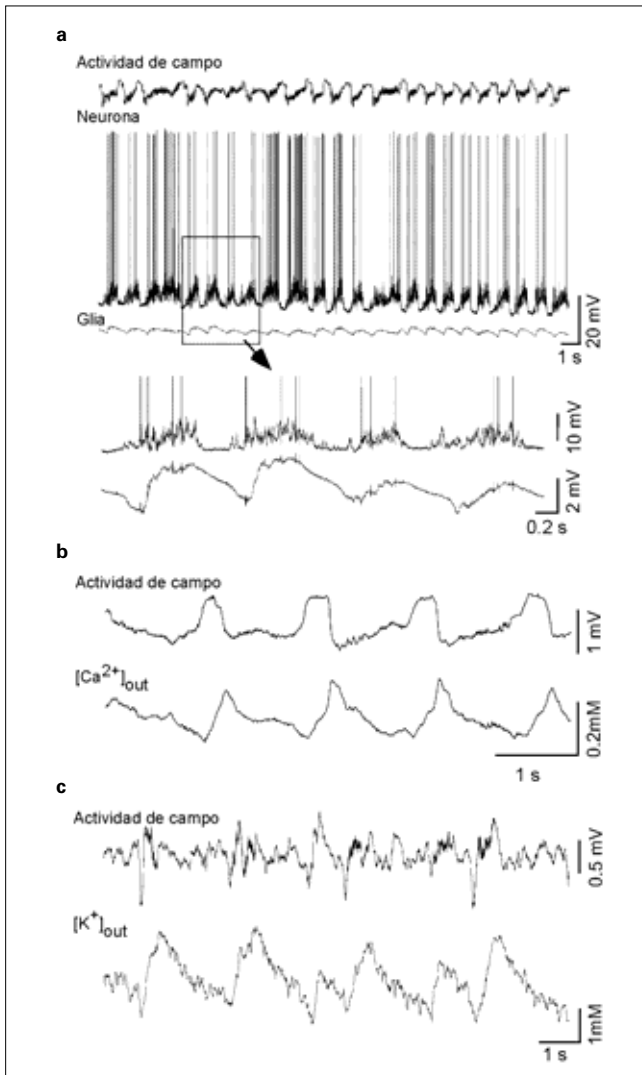
El complejo K fue descrito primeramente por Loomis et al [33] como una actividad electrográfica que caracteriza la fase 2 del sueño. Lo forma una onda bifásica en el EEG, que puede seguirse por un huso de sueño (Fig. 2a). La onda bifásica se correlaciona con los cambios que se producen en el potencial de membrana de las neuronas piramidales (Fig. 2b). La fase despolarizante del ritmo < 1 Hz se registra en la superficie de la corteza cerebral como una onda positiva, la cual es el primer componente del complejo K. Este primer componente se sigue por una onda negativa que refleja la hiperpolarización de las neuronas piramidales [34,35]. En consecuencia, los complejos K reflejan la actividad intracortical < 1 Hz, aunque en algunos casos se enmascaran por las ondas  $\delta$ . Sin embargo, no todas las ondas bifásicas se siguen por un huso de sueño; posiblemente, en los casos en que la sincronización cortical sea mayor y, por tanto, la amplitud de la onda bifásica sea también mayor, su efecto sobre el núcleo reticular talámico será suficiente para desencadenar un huso de sueño, mientras que en otros casos sólo aparece en el EEG la onda bifásica. Los complejos K pueden generarse por la



**Figura 2.** Los complejos K pueden aparecer espontáneamente o inducirse por diferentes estímulos: a) Registro del EEG durante el sueño espontáneo en el hombre; ejemplo de complejos K, que se muestran con flechas. En el panel derecho se muestra el promedio de los complejos K en diferentes puntos sobre el cuero cabelludo; b) Registro de la actividad de campo e intracelular de una neurona cortical en el área 7 de un gato anestesiado. Los complejos K se indujeron por estímulos eléctricos en el área 5 ipsilateral (flechas verticales), y generan una onda bifásica seguido por un huso de sueño (cabeza de flecha); c) Un estímulo táctil (flecha vertical) generó un complejo K en la actividad de campo cortical y la descarga rítmica, a la frecuencia del huso de sueño, de una neurona de la corteza somestésica primaria en una rata anestesiada con pentobarbital. Registros obtenidos de las referencias [31,32], y registros realizados por Núñez y Alenda.

estimulación de otra área cortical o por un estímulo sensorial (Fig. 2b y 2c, respectivamente). Estos complejos K tienen las mismas características que los que ocurren espontáneamente y se deben a la activación cortical provocada por un estímulo sensorial. Por ejemplo, un estímulo táctil genera una descarga sincrónica en las neuronas de la corteza somestésica primaria y, posteriormente, la excitación de las neuronas reticulares talámicas, y ocasiona la descarga del huso de sueño (Fig. 2c).

Por tanto, el patrón del EEG durante las fases 2 y 3-4 del SL se genera por la suma de diferentes actividades rítmicas de origen talámico y cortical. La interacción de estos ritmos en el tálamo y en la corteza explica algunas observaciones que se han constatado en el estudio del EEG. Durante la fase 2 del sueño predominan los husos de sueño, mientras que las ondas  $\delta$  del EEG tienen baja amplitud. En cambio, durante la fase 3-4 predominan las ondas  $\delta$  de gran amplitud y prácticamente no se observan husos de sueño [2]. Hemos indicado anteriormente que las neuronas talámicas de relevo cortical reciben IPSP rítmicos a la frecuencia de los husos de sueño, provocados por las



**Figura 3.** Oscilaciones lentas en células de glía y en la concentración extracelular de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ : a) La actividad de campo y una neurona del área 5 de la corteza oscilan a la frecuencia de las ondas  $\delta$  en un gato anestesiado. El registro intracelular de una célula de glía cortical muestra igualmente oscilaciones en su potencial de membrana sincrónicamente con la neurona y con la actividad de campo. En la parte inferior del panel a se muestra un detalle de las oscilaciones; b) Oscilaciones sincrónicas a la frecuencia  $\delta$  en la actividad de campo y de la concentración de  $Ca^{2+}$  extracelular; c) Oscilaciones  $\delta$  sincrónicas en la actividad de campo y en la concentración de  $K^+$  extracelular. Registros obtenidos de las referencias [40,42,43].

neuronas reticulares talámicas. A niveles de potencial de membrana de aproximadamente  $-75$  mV, como las que se alcanzan durante la fase 2 del sueño [15], la amplitud de estos IPSP es suficiente como para generar en el rebote una espiga de  $Ca^{2+}$  de bajo umbral y, por tanto, transmiten hacia la corteza cerebral el huso de sueño. Sin embargo, el potencial de membrana de las neuronas talámicas alcanza valores más hiperpolarizados durante las fases de SL profundo (etapas 3-4), aproximadamente  $-85$  mV. A estos niveles más hiperpolarizantes la amplitud de los IPSP disminuye y deja de ser suficiente para provocar una espiga de  $Ca^{2+}$  de bajo umbral en el rebote del IPSP; en cambio, es el potencial de membrana óptimo para que se generen las oscilaciones  $\delta$  talámicas por la interacción de la corriente catiónica  $I_h$  y la espiga de  $Ca^{2+}$  de bajo umbral [36]. Por tanto, el nivel de potencial de membrana de las neuronas talámicas de

relevancia cortical controla la actividad rítmica que va a transmitirse a la corteza: husos de sueño durante la fase 2 o ondas  $\delta$  en la fase 3-4.

El nivel del potencial de membrana de las neuronas talámicas se controla fundamentalmente por la proyección colinérgica desde el tegmento pedúnculo pontino y el núcleo tegmental laterodorsal. La actividad de estos núcleos es menor durante el SL que durante la vigilia y el sueño paradójico [37]. Esta entrada colinérgica genera una rápida excitación de las neuronas talámicas de relevo mediante la activación de receptores nicotínicos y una excitación de larga duración por la activación de receptores muscarínicos [38,39]. En cambio, la acetilcolina genera en las neuronas gabérgicas del núcleo reticular talámico una excitación inicial mediante la activación de receptores nicotínicos y una inhibición posterior mediante la activación de receptores muscarínicos [40]. Por tanto, el efecto de los núcleos colinérgicos del puente es provocar el disparo tónico de las neuronas talámicas de relevo cortical y del núcleo reticular talámico y, a su vez, de las neuronas corticales, y facilitar así la transferencia de información sensorial hacia la corteza cerebral. Cuando la actividad de estos núcleos colinérgicos disminuye durante el SL, el potencial de membrana de las neuronas talámicas de relevo se hiperpolariza y permite que se generen los patrones oscilatorios que observamos en el EEG durante el SL [41].

Desde el punto de vista tradicional, las células de la glía son las responsables de mantener constante la concentración iónica extracelular. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que las células de la glía pueden secretar el neurotransmisor glutamato al medio extracelular, por lo que existe una nueva relación entre las células de glía y las neuronas, modulando la actividad sináptica [42]. Esta relación glía-neurona se expresa en la contribución que puede tener la glía a la generación del EEG. Registros intracelulares de células de glía y neuronas corticales, simultáneamente, muestran oscilaciones en sus potenciales de membrana, sincrónicos con la actividad lenta cortical  $< 1$  Hz [43,44] (Fig. 3a). El acoplamiento eléctrico que existe entre las células de glía sugiere que su actividad sincrónica puede contribuir a la generación del EEG [45].

Las actividades neuronales que se observan durante el SL, al igual que en otras fases del ciclo vigilia-sueño, implican la interacción de una gran red neuronal. Las fluctuaciones sincrónicas de esta red neuronal se asocian con cambios importantes en la concentración de determinados iones en el espacio extracelular. Es particularmente relevante el cambio en la concentración de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$ , porque afectan al potencial de membrana de las neuronas circundantes y a la transmisión sináptica. Las neuronas corticales presentan despolarizaciones del potencial de membrana que provocan el disparo de potenciales de acción y, consecuentemente, un aumento de la concentración de  $K^+$  y una disminución de  $Ca^{2+}$  en el espacio extracelular, como se refleja en registro extracelular con pipetas sensibles a la concentración iónica [45,46] (Fig. 3b y 3c). Las células de glía recaptan el  $K^+$  extracelular, generan una despolarización de su potencial de membrana, y contribuyen a mantener la homeostasis del medio extracelular.

**SIGNIFICADO DE LAS OSCILACIONES DEL EEG DURANTE EL SUEÑO LENTO**

Durante la vigilia y el SL paradójico se registran oscilaciones talamocorticales a 40 Hz, las cuales se ha postulado que tienen una función de sincronización de grupos neuronales [1]. En

cambio, se discute cuál es el significado funcional de las oscilaciones que aparecen en el EEG durante el SL.

Es evidente que durante el SL las neuronas talámicas se inhiben debido a que su potencial membrana se hiperpolariza más [15], por la disminución de las entradas colinérgicas excitadoras desde los núcleos del puente y por la presencia de los husos de sueño que provocan inhibiciones rítmicas de las neuronas talámicas de relevo cortical. Por tanto, las neuronas talámicas disminuyen su respuesta a los estímulos sensoriales, y filtran estos estímulos hacia la corteza [47]. Estos resultados demostrados en animales anestesiados se han corroborado también en el hombre mediante registros de potenciales evocados auditivos. La amplitud de los potenciales evocados disminuye durante la fase 2 del SL en comparación con la vigilia, pero la disminución de la amplitud es todavía mayor durante los períodos de fase 2 del sueño en los que abundan los husos de sueño [48]. Igualmente, la aparición de oscilaciones a la frecuencia  $\delta$  durante las fases 3-4 tendrían un efecto similar a los husos de sueño, ya que la fase hiperpolarizante de estas oscilaciones impediría que los potenciales sinápticos provocados por los estímulos sensoriales alcanzasen el umbral de generación de un potencial de acción y, por tanto, se transmitiesen hacia la corteza cerebral.

Tanto los husos de sueño como las oscilaciones  $\delta$  observadas en la corteza tienen una amplitud en el EEG mucho mayor que las oscilaciones rápidas observadas en vigilia o sueño paradójico, lo que indica que las oscilaciones durante el SL sincronizan una población de neuronas mayor. Es posible que una elevada sincronización de una gran población neuronal cortical implique una pérdida de detalles en el análisis que pueden hacer estas neuronas de los estímulos sensoriales. Sin embargo, si un estímulo suficientemente relevante llega al SNC, esta sincronización favorece que la respuesta neuronal va a ser mucho mayor y provoque el despertar. Este tipo de respuesta puede tener ventajas comportamentales, ya que posiblemente, durante el SL, al SNC no le importa perder resolución temporal o espacial; por ejemplo, al determinar la localización e intensidad de un estímulo táctil; claramente puede ser más importante que, si el estímulo sensorial es indicativo de algún tipo de peligro o tiene determinado contenido informativo relevante, este estímulo pueda ser capaz de despertar al individuo. Un ejemplo del aumento de la amplitud de la respuesta sensorial durante el SL la tenemos en el complejo K. Durante la vigilia un estímulo somatosensorial produce un potencial evocado de unos pocos microvoltios de amplitud, que sólo es perceptible en el EEG si promediamos la respuesta a un número elevado de estímulos. En cambio, durante el SL un único estímulo genera un complejo K que es claramente observable en el EEG (Fig. 2c).

Por último, es importante considerar también que la activación sincrónica de las células en la corteza cerebral de forma rítmica durante las oscilaciones características del SL puede provocar fenómenos de facilitación sináptica. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del tálamo a la frecuencia de los husos de sueño, 10 Hz, provoca una respuesta cortical denominada *augmenting response*. Esta estimulación repetitiva de las fibras talamocorticales provoca una facilitación de los EPSP corticales, y favorece la generación de potenciales de acción [49] que podrían contribuir a procesos de consolidación de la memoria o al aprendizaje, como se ha postulado recientemente [50].

Por último, es importante considerar también que la activación sincrónica de las células en la corteza cerebral de forma rítmica durante las oscilaciones características del SL puede provocar fenómenos de facilitación sináptica. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del tálamo a la frecuencia de los husos de sueño, 10 Hz, provoca una respuesta cortical denominada *augmenting response*. Esta estimulación repetitiva de las fibras talamocorticales provoca una facilitación de los EPSP corticales, y favorece la generación de potenciales de acción [49] que podrían contribuir a procesos de consolidación de la memoria o al aprendizaje, como se ha postulado recientemente [50].

## CONCLUSIONES

Durante el SL, las neuronas talamocorticales expresan actividades rítmicas a la frecuencia de las ondas  $\delta$  y de los husos de sueño, debido a la combinación de propiedades electrofisiológicas de estas neuronas y a sus conexiones sinápticas. La elevada sincronización de estas oscilaciones provoca su difusión a otros centros subcorticales, y modifica su actividad. Estas oscilaciones son tan importantes en el procesamiento de la información que maneja el SNC como las oscilaciones más rápidas del EEG observadas durante la vigilia o el sueño paradójico; simplemente, la actividad del SNC se acomoda a otro nivel de activación y genera nuevas alianzas entre grupos neuronales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Contreras D. Mecanismos de generación de oscilaciones rápidas (20-80 Hz) en circuitos talamocorticales. *Rev Neurol* 2002; 35: 135-41.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardised terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington DC: Government Printing Office; 1968.
- Deschenes M, Paradis M, Roy JP, Steriade M. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges. *J Neurophysiol* 1984; 51: 1196-219.
- Steriade M, Deschenes M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res Rev* 1984; 8: 1-63.
- Steriade M, Deschenes M, Domich L, Mulle C. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J Neurophysiol* 1985; 54: 1473-97.
- Bal T, von Krosigk M, McCormick DA. Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro. *J Physiol* 1995; 483: 665-85.
- Bal T, von Krosigk M, McCormick DA. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *J Physiol* 1995; 483: 641-63.
- Jahnsen H, Llinas R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurons: an in vitro study. *J Physiol (London)* 1984; 349: 205-26.
- Steriade M, Deschenes M. Intrathalamic and brainstem-thalamic networks involved in resting and alert states. In Bentivoglio M, Spreafico R, eds. *Cellular thalamic mechanisms*. New York: Elsevier; 1988, p. 37-62.
- Villablanca J. Role of the thalamus in sleep control: Sleep-wakefulness studies in chronic diencephalic and athalamic cats. In Petre-Quadens O, Schlag JD, eds. *Basic sleep mechanisms*. New York: Academic Press; 1974, p. 51-78.
- Soltész I, Lightowler S, Leresche N, Jassik-Gerschenfeld D, Pollard CE, Crunelli V. Two inward currents and the transformation of low frequency oscillations of rat and cat thalamocortical cells. *J Physiol (London)* 1991; 441: 175-98.
- McCormick DA, Pape HC. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurons. *J Physiol (London)* 1990; 431: 291-318.
- Steriade M, Curro-Dossi R, Núñez A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: Cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci* 1991; 11: 3200-17.
- Curro-Dossi R, Núñez A, Steriade M. Electrophysiology of a slow (0.5-4 Hz) intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons in vivo. *J Physiol (London)* 1992; 447: 215-34.
- Hirsch JC, Fourment A, Marc ME. Sleep-related variations of membrane potential in the lateral geniculate body relay neurons of the cat. *Brain Res* 1983; 259: 308-12.
- McCarley RW, Benoit O, Barrionuevo G. Lateral geniculate nucleus unitary discharge in sleep and waking: state-and rate-specific aspects. *J Neurophysiol* 1983; 50: 798-818.
- Steriade M, Núñez A, Amzica F. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 1993; 13: 3266-83.
- Steriade M, Núñez A, Amzica F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo-depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 1993; 13: 3252-65.
- Steriade M, Contreras D, Dossi RC, Núñez A. The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons-scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 1993; 13: 3284-99.
- Amzica F, Steriade M. Disconnection of intracortical synaptic linkages disrupts synchronization of a slow oscillation. *J Neurosci* 1995; 15: 4658-77.

21. Timofeev I, Steriade M. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J Neurophysiol* 1996; 76: 4152-68.
22. Sánchez-Vives MV, McCormick DA. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1027-34.
23. Steriade M, Contreras D, Amzica F, Timofeev I. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* 1996; 16: 2788-808.
24. Achermann P, Borbély AA. Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* 1997; 81: 213-22.
25. Simon NR, Manshanden I, Lopes da Silva FH. A MEG study of sleep. *Brain Res* 2000; 860: 64-76.
26. Mariño J, Martínez L, Canedo A. Coupled slow and delta oscillations between cuneothalamic and thalamocortical neurons in the chloralose anesthetized cat. *Neurosci Lett* 1996; 219: 107-10.
27. Mesulam M-M, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983; 10: 1185-201.
28. Semba K. Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behav Brain Res* 2000; 115: 117-41.
29. Golmayo L, Núñez A, Zaborszky L. Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas. *Neuroscience* 2003; 119: 597-609.
30. Núñez A. Unit activity of rat basal forebrain neurons: relationship to cortical activity. *Neuroscience* 1996; 72: 757-66.
31. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 69-83.
32. Nita DA, Steriade M, Amzica F. Hyperpolarisation rectification in cat lateral geniculate neurons modulated by intact corticothalamic projections. *J Physiol* 2003; 552: 325-32.
33. Loomis AL, Harvey N, Hobart III GA. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1938; 1: 413-30.
34. Amzica F, Steriade M. The K-complex: Its slow (< 1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 1997; 49: 952-9.
35. Amzica F, Steriade M. Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience* 1998; 82: 671-86.
36. Núñez A, Curro-Dossi R, Contreras D, Steriade M. Intracellular evidence for incompatibility between spindle and delta oscillations in thalamocortical neurons of cat. *Neuroscience* 1992; 48: 75-85.
37. Steriade M, Oakson G, Ropert N. Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Exp Brain Res* 1982; 46: 37-51.
38. Hu B, Steriade M, Deschenes M. The effects of brainstem peribrachial stimulation on perigeniculate neurons: the blockage of spindle waves. *Neuroscience* 1989; 31: 1-12.
39. Curro-Dossi R, Pare D, Steriade M. Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *J Neurophysiol* 1991; 65: 393-406.
40. Lee KH, McCormick DA. Acetylcholine excites GABAergic neurons of the ferret perigeniculate nucleus through nicotinic receptors. *J Neurophysiol* 1995; 73: 2123-8.
41. Steriade M, McCarley RW. Brainstem control of wakefulness and sleep. New York: Plenum; 1990.
42. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 795-813.
43. Amzica F, Massimini M. Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1101-13.
44. Amzica F, Neckelmann D. Membrane capacitance of cortical neurons and glia during sleep oscillations and spike-wave seizures. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2731-46.
45. Amzica F, Massimini M, Manfridi A. Spatial buffering during slow and paroxysmal sleep oscillations in cortical networks of glial cells in vivo. *J Neurosci* 2002; 22: 1042-53.
46. Massimini M, Amzica F. Extracellular calcium fluctuations and intracellular potentials in the cortex during the slow sleep oscillation. *J Neurophysiol* 2001; 85: 1346-50.
47. Timofeev I, Contreras D, Steriade M. Synaptic responsiveness of cortical and thalamic neurons during various phases of slow sleep oscillation in cat. *J Physiol (London)* 1996; 494: 265-78.
48. Elton M, Winter O, Heslenfeld D, Loewy D, Campbell K, Kok A. Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res* 1997; 6: 78-83.
49. Castro-Alamancos MA, Connors BW. Thalamocortical synapses. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 581-606.
50. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001; 294: 1048-52.

**MECANISMOS DE GENERACIÓN DE LAS OSCILACIONES LENTAS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA DURANTE EL SUEÑO**

**Resumen.** Introducción. El electroencefalograma (EEG) refleja durante el sueño de ondas lentas (etapas 2 y 3-4 del ciclo vigilia-sueño) diferentes actividades oscilatorias: oscilaciones  $\delta$  (< 4 Hz), husos de sueño y complejos K. Estas actividades se generan fundamentalmente por la actividad de las neuronas talámicas de relevo cortical, las neuronas del núcleo reticular talámico y por las neuronas de la corteza cerebral. Desarrollo. La combinación de propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas talámicas y corticales, así como sus conexiones sinápticas, son las responsables de la generación de estas oscilaciones. El registro extra o intracelular de estas neuronas durante el sueño espontáneo o inducido por anestésicos muestra como estas neuronas cambian su actividad eléctrica durante el sueño lento debido a la hiperpolarización de su potencial de membrana. Por tanto, las neuronas talámicas disminuyen su respuesta a los estímulos sensoriales, y filtran esta información hacia la corteza cerebral. Las células de glía también contribuyen a la generación de las ondas  $\delta$  del EEG, y oscilan sincrónicamente con las neuronas corticales. Además, las oscilaciones de esta red neuronal y glial se asocian con cambios importantes en la concentración de determinados iones en el espacio extracelular; por ejemplo, la concentración de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  que oscilan sincrónicamente con la actividad neuronal y de la glía. Conclusiones. Estas oscilaciones en el EEG, más lentas que las observadas en la vigilia o el sueño paradójico, son fundamentales en el procesamiento de la información que maneja el sistema nervioso central, y filtran la información irrelevante hacia la corteza cerebral. [REV NEUROL 2004; 39: 628-33] **Palabras clave.** Complejos K. EEG. Glía. Husos de sueño. Ondas  $\delta$ . Sueño lento.

**MECANISMOS DE GERAÇÃO DAS OSCILAÇÕES LENTAS DO ELECTROENCEFALOGRAMA DURANTE O SONO**

**Resumo.** Introdução. Durante o sono de ondas lentas (etapas 2 e 3-4 do ciclo vigília-sono) o electroencefalograma (EEG) reflecte diferentes actividades oscilatórias: oscilações  $\delta$  (< 4 Hz), fases de sono e complexos K. Estas actividades geram-se fundamentalmente pela actividade dos neurónios talâmicos de relevo cortical, dos neurónios do núcleo reticular talâmico e dos neurónios do córtex cerebral. Desenvolvimento. A combinação de propriedades electrofisiológicas intrínsecas dos neurónios talâmicos e corticais, juntamente com as suas conexões sinápticas, são responsáveis pela geração destas oscilações. O registro extra ou intracelular destes neurónios durante o sono espontâneo ou induzido por anestésicos mostra como estes neurónios mudam a sua actividade eléctrica durante o sono lento devido à hiperpolarização do seu potencial de membrana. Portanto, os neurónios talâmicos diminuem a sua resposta aos estímulos sensoriais, e filtram esta informação até ao córtex cerebral. As células da glía também contribuem para a geração das ondas  $\delta$  do EEG e oscilam sincronicamente com os neurónios corticais. Além disso, as oscilações desta rede neuronal e glial estão associadas a alterações importantes na concentração de determinados iões no espaço extra-celular; por exemplo, a concentração de  $K^+$  e  $Ca^{2+}$  que oscilam sincronicamente com a actividade neuronal e da glía. Conclusões. Estas oscilações no EEG, mais lentas que as observadas na vigília ou no sono paradoxal, são fundamentais no processamento da informação que gere o sistema nervoso central, e filtram a informação irrelevante para o córtex cerebral. [REV NEUROL 2004; 39: 628-33] **Palavras chave.** Complexos K. EEG. Fases do sono. Glia. Ondas  $\delta$ . Sono lento.