

00361

21
rej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“ MECANISMOS SEROTONINERGICOS
REGULADORES DEL SUEÑO EN EL
PERICO Aratinga sp.”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS
(B I O L O G I A)
P R E S E N T A :

MARIA GRACIELA MEXICANO MEDINA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA.
RESUMEN	1
A)- INTRODUCCION	3
I-CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS MAMIFEROS	5
1-VIGILIA	5
a) Características conductuales	5
b) Características electrográficas	6
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	6
2-SUENO LENTO	6
a) Características conductuales	6
b) Características electrográficas	6
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	7
3-SUENO PARADOJICO	8
a) Características conductuales	8
b) Características electrográficas	8
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	9
ANTECEDENTES DEL SUENO EN AVES	10
II-CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LAS AVES	11
1-VIGILIA	11
a) Características conductuales	11
b) Características electrográficas	11
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	11

2-SUENO LENTO	12
a) Características conductuales	12
b) Características electrográficas	12
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	12
3-SUENO PARADOJICO	12
a) Características conductuales	12
b) Características electrográficas	12
c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo	13
 III-CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS REPTILES	 13
 IV-CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS ANFIBIOS	 14
 V-CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS PECES	 15
 VI-ESTRUCTURAS CEREBRALES Y NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS EN LOS DIFERENTES ESTADOS DE VIGILANCIA	 16
1-VIGILIA	16
2-SUENO LENTO	17
3-SUENO PARADOJICO	18
 VII-NEUROFARMACOLOGIA DEL CICLO VIGILIA SUENO	 21
1-VIGILIA	21
2-SUENO LENTO	22
2.1-RESERPINA Y 5-HT	29
2.2-PARAFLOROFENILALANINA	32
2.3-TRIPTOFANO	35

3-SUENO PARADOJICO	40
3.1-FACTORES INDUCTORES DE SUENO	41
B)- OBJETIVO	44
C)- HIPOTESIS	44
D)- MATERIAL Y METODOS	45
1-Sujetos de experimentación	45
2-Implantación de electrodos	45
3-Registro	47
4-Procedimiento de registro	48
5-Análisis de los registros	50
E)-RESULTADOS	51
1-CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS	64
2-EFECTO DE LA PARACLOROFENILALANINA	71
3-ADMINISTRACION DE LA 5-HT	73
F)-DISCUSION	80
G)-CONCLUSIONES	91
H)-LITERATURA CITADA	92

RESUMEN.

MECANISMOS SEROTONINERGICOS REGULADORES DEL SUEÑO EN EL PERICO Aratinga sp.

Las aves al igual que los mamíferos presentan 2 fases de sueño diferentes: fase de sueño lento y fase de sueño paradójico o de movimientos oculares rápidos. En los mamíferos se ha mostrado la intervención de mecanismos serotoninérgicos reguladores del sueño. Sin embargo estas evidencias se han obtenido de manera indirecta (por la administración de 5-hidroxitriptófano que es el precursor de la serotonina, o bien por la administración de la paraclorofenilalanina, que es un inhibidor de la síntesis de serotonina).

Por otra parte, se ha reportado que en las aves, a diferencia de los mamíferos, se tiene la certeza de que esta amina sí atraviesa la barrera hemato-encefálica. Este hecho, facilita el estudio del efecto que tiene sobre el sueño la administración directa de la serotonina.

El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la administración periférica de la serotonina sobre el sueño del perico Aratinga sp. previamente tratado con paraclorofenilalanina (PCPA) para inducirle insomnio.

El estudio se llevó a cabo en 5 pericos adultos, sin tomar en consideración el sexo. Se colocaron electrodos para obtener la actividad del electroencefalograma (EEG), electro-oculograma (EOG) y electromiograma (EMG) durante los diferentes estados de vigilancia. Se realizaron registros controles en periodos de 24

horas continuas. Posteriormente se administró la PCPA (300 mg/Kg de peso), registrándose su efecto durante 4 horas. Enseguida, se administró 5-HT (15 mg/Kg de peso) continuandose el registro por 24 horas adicionales.

La administración de 5-HT facilita la presencia de sueño bloqueando el insomnio provocado por la PCPA, ya que no solamente restaura los niveles de las dos fases de sueño exhibidas en condiciones control, sino que los rebasa de manera significativa. La acción ejercida sobre la fase paradójica de sueño, se manifiesta tanto en la duración como en la frecuencia.

A juzgar por los efectos, se puede concluir que la administración de serotonina en las aves, o al menos en la especie estudiada, estimula la presencia de sueño ya sea directamente y/o a través de otras sustancias químicas endógenas.

INTRODUCCION.

Las observaciones de los cambios conductuales que en cuanto al reposo y la actividad el hombre y algunos animales presentan en forma cíclica, fueron el punto de partida para el estudio del ciclo vigilia-sueño.

En principio, la aparición de los periodos de actividad y de reposo en los organismos, llevó a concebir al sueño como un fenómeno pasivo, caracterizado por la interrupción de las relaciones sensoriales y motrices que ligan al sujeto con su medio ambiente.

El empleo de las técnicas electrofisiológicas, dió inicio a un estudio analítico y cuantitativo de estos periodos de actividad y de reposo, porque permite correlacionar la actividad eléctrica cerebral además de otras variables fisiológicas, con los cambios conductuales observados.

Por otra parte, utilizando los métodos de lesión y estimulación cerebral se ha mostrado que, contrariamente a lo que se pensaba, el sueño no es un fenómeno pasivo sino activo, ya que para que éste se inicie es necesaria la participación activa de varias estructuras cerebrales.

Actualmente las investigaciones del estudio del sueño se llevan a cabo en forma paralela a diferentes niveles, con la ayuda de técnicas específicas como, las electrofisiológicas, las farmacológicas y las inmunológicas. Cada una de dichas investigaciones tiene un objetivo particular para tratar de contestar la gran incognita del objetivo común, existente en

quienes nos dedicamos al estudio del sueño, ¿cuál es la función del sueño?.

En los mamíferos, los estados de vigilancia que se presentan durante el nictémero están bien establecidos y para identificarlos se toman en cuenta tanto el criterio conductual como el electrofisiológico.

De manera convencional, los estados de vigilancia incluyen tanto a la vigilia como al sueño. El sueño en esta clase de vertebrados se considera que presenta 2 etapas diferentes; el sueño de ondas lentas (SL) y el sueño paradójico (SP). Existen diferentes sinonimias para los dos tipos de sueño, cada una con base en alguna característica del tipo de sueño a que se refiere. El SL también recibe el nombre de sueño telencefálico, porque las estructuras que están involucradas en él se encuentran localizadas en el telencéfalo; recibe el nombre de sincronizado porque la actividad que se registra es sincrónica; ligero, porque el umbral para despertar es mas bajo que el del SP; también se le denomina sueño no MOR porque en esta fase no se presentan movimientos oculares rápidos. Al SP también se le llama sueño rápido, porque la frecuencia de la actividad cerebral dominante en este periodo es rápida; se le conoce también como desincronizado, porque sus ondas no presentan sincronía; profundo, por el elevado umbral para despertar; MOR o REM porque son las iniciales de movimientos oculares rápidos en español e inglés respectivamente (Aserinsky y Kleitman, 1953).

La distribución del sueño en el nictémero no es la misma en

todos los mamíferos, algunos presentan sus ciclos de sueño en un solo periodo del nictémero y debido a esto se les denomina monofásicos (como el caso del hombre adulto), otros mamíferos presentan sus ciclos de sueño en diferentes periodos del nictémero, por lo cual se denominan polifásicos (como el gato).

Por otra parte la duración de los ciclos de sueño, no es la misma en todos los mamíferos.

Se puede generalizar (con algunas excepciones), que la actividad eléctrica cerebral de las especies de esta clase de vertebrados, varía de manera semejante durante el ciclo vigilia sueño, por lo que las características de cada uno de los estados de vigilancia de los mamíferos se describirán tanto conductual como electrográficamente tomando como modelo al gato adulto en condiciones fisiológicas, ya que es uno de los animales de laboratorio en los que mas se ha experimentado para el estudio del sueño.

I- CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS MAMIFEROS.

1- VIGILIA.

a)-Características conductuales.

Esta fase se subdivide en vigilia activa y vigilia pasiva, la diferencia entre ellas es conductual, en la primera los animales muestran conductas típicas de su especie y en la segunda aunque permanecen quietos, siempre estan con los ojos abiertos y alertas a los estímulos medioambientales por lo que presentan un umbral bajo para responder a cualquier estímulo sensorial.

b)-Características Electrográficas.

El electromiograma (EMG). La actividad eléctrica muscular generalmente se registra de los músculos de la nuca, y es en este estado que presenta la mayor activación (valorada por la gran amplitud del registro, indicando un voltaje alto).

El electrocorticograma (ECoG). Presenta actividad rápida, esto es una actividad con frecuencia de 20-30 cps y con amplitud baja < 50 μ V.

El electro-oculograma (EOG). Muestra gran cantidad de movimientos oculares, característicos en esta fase debido a la exploración continua del medio ambiente.

c)-Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

Las manifestaciones del sistema nervioso vegetativo que se registran rutinariamente son, la actividad cardiaca y la actividad respiratoria. Durante este estado la intensidad de las manifestaciones del sistema nervioso vegetativo están en relación con el grado de actividad que el individuo presente.

2- SUEÑO LENTO.

a)-Características conductuales.

El animal toma una postura característica, apoyado sobre el vientre con la cabeza erguida o descansando sobre un costado, presenta los ojos cerrados o entreabiertos, conforme pasa el tiempo en esta fase, la cabeza desciende progresivamente hasta apoyarse en el piso.

b)-Características electrográficas.

En el EMG, la actividad muscular disminuye, comparada con la observada en el estado de vigilia y esta disminución se acentúa

al avanzar el tiempo que el animal permanece en esta fase.

En el ECoG, se presenta una actividad lenta, exhibiendo ondas con frecuencia baja de 2 a 4 cps, y la amplitud de estas ondas es de alto voltaje (150 a 250 μ V). Entremezclada con estas ondas lentas se presenta una actividad en forma de husos, que es característica de esta fase y que se conoce como "husos de sueño". La frecuencia de estos husos es de 12 a 18 cps y el voltaje es alto, oscilando entre 100 y 200 μ V (Jouvet, 1962). Unos segundos antes de finalizar el SL aparecen ondas rápidas de gran amplitud llamadas ondas ponto-geniculado-occipitales (PGO), a este período se le conoce como SPOL (sommeil phasique a ondas lentas) descrito por Thomas y Benoit en 1967. Las ondas PGO reciben este nombre por las primeras estructuras en las que fueron descritas; a nivel del puente por Jouvet y Michel (1959) en la preparación crónica mesencefálica, después a nivel del núcleo geniculado lateral por Mikiten y cols. (1961) y en 1963, por Mouret y cols. a nivel de la corteza.

Los movimientos oculares del EOG, que se registran en esta fase son esporádicos y lentos.

c- Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

La actividad vegetativa en el SL disminuye con respecto a la que se presenta en el estado de vigilia. La frecuencia respiratoria se hace regular y profunda y la frecuencia cardíaca disminuye. Las membranas nictitantes se relajan y la pupila se contrae (Jouvet, 1962).

3- SUEÑO PARADOJICO.

En esta fase se presentan dos tipos de fenómenos, unos denominados tónicos, que están presentes durante toda la fase, y los fenómenos fásicos, que no son continuos ya que aparecen de manera intermitente. Los fenómenos tónicos, incluyen la desincronización de la actividad cerebral; la disminución del tono de los músculos antigravitatorios y la actividad teta hipocámpica (5-10 cps). Los fenómenos fásicos comprenden las sacudidas mioclónicas, los movimientos oculares rápidos, la actividad PGO y los cambios cardiorrespiratorios.

a) Características conductuales.

La posición característica que adoptan se denomina "ovillo", ya que enrollan el cuerpo y lo descansan al igual que la cabeza sobre el piso y permanecen con los ojos cerrados.

b) Características electrográficas.

En el gato, el EMG se presenta con la relajación muscular completa. La posición de "ovillo" que adoptan en esta fase permite la atonía muscular. Se observan movimientos repetidos de las vibrisas, así como sacudidas musculares de las extremidades, de las orejas, de la cola o generalizadas. Ocasionalmente se presenta flexión de alguno de los dedos.

La actividad eléctrica que se presenta en el ECoG es semejante a la que se presenta en la vigilia, la frecuencia dominante es elevada y la amplitud es baja ($< 50 \mu V$). Se presenta la actividad PGO característica de esta fase. En el EOG, se registran los potenciales que corresponden a los movimientos

oculares rápidos y cuyas siglas dan uno de los nombres característicos de esta fase (MOR). Los movimientos oculares rápidos pueden ser horizontales o verticales. Los párpados permanecen cerrados.

C-Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

La frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca presentan fluctuaciones tendiendo en general a incrementarse al principio y al final de esta fase. Otros de los cambios de estos sistemas son, arritmias cardíacas y episodios cortos de apnea, (Gassel y cols. 1964 y Aserinsky 1965). También aumenta el flujo sanguíneo cerebral de 30 al 50 % (Kanzaw y Krause 1962), la temperatura cerebral se eleva y la corporal disminuye.

Los porcentajes del tiempo que pasa el gato adulto en condiciones de laboratorio en cada uno de los estados de vigilancia en registros de 24 horas de acuerdo a Sterman (1965) son los siguientes: vigilia 28%, somnolencia 14.3%, SL 42.2% y SP 15.5%.

ANTECEDENTES DEL SUEÑO EN AVES.

Los estudios electrofisiológicos iniciales en las aves fueron realizados por Craigie (1932) en pollos, Gallus domesticus. Mas tarde, Silva y cols. en 1959 en el Belenopterus chilensis lampronotus, correlacionaron las observaciones conductuales y las características electrofisiológicas de los diferentes estados de vigilancia, que esta clase de vertebrados presenta. Posteriormente, se han llevado a cabo estudios similares. En pollos (Klein y cols., 1964; Ookawa y Gotoh, 1965; Hishikawa y cols., 1969; Sugihara y Gotoh, 1973); en el pichón (Tradardi, 1966); en las aves falconiformes Buteo jamaicensis arborealis y Herpetotheres cachinnans chapmanni (Rojas-Ramirez y Tauber, 1970); en el buho Speotyto cunicularia hypugaea (Berger y Walker, 1972); en el buho Strix alluco strigidae (Kardzic y cols., 1972; Susic y Kovacevic 1973); en la paloma Columba livia (Van Twyver y Allison, 1972; Walker y Berger, 1972); en el ganso (Dewasmes y cols., 1985); en el perico Aratinga canicularis (Ayala-Guerrero y cols., 1988).

De estos estudios, se puede concluir que las aves presentan en general los siguientes estados de vigilancia: vigilia, sueño lento y sueño paradójico. Además en algunas de las aves estudiadas se ha descrito una fase de somnolencia; en la paloma Columba livia por Van Twyver y Allison (1972); en el buho Strix alluco por Susic y Kovacevic (1973) y en el perico Aratinga canicularis por Vasconcelos-Dueñas (1984).

II- CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LAS AVES.

1- VIGILIA.

a) Características conductuales.

Presentan una fase activa y otra pasiva. Entre otras conductas en la fase activa las aves se acicalan, se bañan, se desplazan y se alimentan. En la fase de vigilia pasiva su actitud es de alerta (permanecen con los ojos abiertos) reaccionan rápido a la estimulación medioambiental pero sin embargo, permanecen quietas.

b) Características electrográficas.

La mayor actividad muscular que se registra en el EMG, se presenta en este estado de vigilancia.

Las aves carecen de neocorteza o si acaso tienen solamente un primordio, por lo que los registros equivalentes al ECoG de mamíferos se obtienen del telencéfalo de las aves, en el hiperestriado dorsal. La actividad eléctrica que se registra es rápida y de baja amplitud, similar a la exhibida por los mamíferos, durante el mismo estado (Jouvet, 1962).

En la vigilia activa, el EOG presenta numerosos potenciales que corresponden a los movimientos oculares rápidos, debidos a la exploración del medio ambiente, pero en la vigilia pasiva solo se presentan parpadeos ocasionales.

c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

La actividad respiratoria en esta fase presenta generalmente los valores mas elevados que se registran en los diferentes estados de vigilancia, lo mismo que la actividad cardíaca.

2-SUENO LENTO.

a) Características conductuales.

Durante el sueño lento las aves adoptan posturas que varían en las diferentes especies, mantienen los ojos cerrados y ocasionalmente entre abiertos.

b) Características electrográficas.

En el EMG, se presenta disminución de la actividad con respecto a la de la vigilia. En el EEG, las ondas que caracterizan al estado de SL son sincrónicas, exhibiendo una frecuencia lenta (1-4 cps) y amplitud elevada (100-300 μ V). En el EOG, no se presentan movimientos oculares rápidos en esta fase, solo se registran algunos movimientos oculares lentos..

c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

La frecuencia respiratoria y cardíaca decrece con respecto a la de la vigilia.

3-SUENO PARADOJICO.

a) Características conductuales.

En esta fase las aves permanecen inmóviles, con los ojos cerrados, apoyan la cabeza sobre la quilla o la colocan bajo el ala. En caso de que la cabeza no esté apoyada, al relajarse los músculos de la nuca, la cabeza desciende paulatinamente así los músculos pueden relajarse a tal grado que el ave tiende a caer, y esto mismo les despierta tanto conductual como electrofisiológicamente.

b) Características electrográficas.

En el EMG, el tono muscular permanece disminuido como en el

SL. En pocas especies de aves se ha descrito atonía muscular; en el EEG, se registra actividad rápida y de baja amplitud, y en el EOG, se presentan potenciales que corresponden a los movimientos oculares rápidos, estos potenciales pueden presentarse aislados o en ráfagas, y como en los mamíferos forman parte de los fenómenos fásicos del sueño paradójico.

c) Manifestaciones del sistema nervioso vegetativo.

La actividad cardio-respiratoria presenta fluctuaciones irregulares y que en promedio dan valores mayores que en SL (Jouvet, 1962).

III- CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS REPTILES.

La Clase de los reptiles comprende 4 Ordenes vivientes, de los cuales 3 han sido estudiados en relación al sueño. El único Orden del que no hay estudios de sueño es el Rhynchocephalia, que solo tiene como representante al Sphenodon. Los otros Ordenes comprenden: las tortugas (chelonía), los caimanes y cocodrilos (crocodilia) y los lagartos y víboras (squamata). De cada uno de estos tres Ordenes se han estudiado varias especies, los trabajos incluyen tanto registros conductuales como registros electrofisiológicos. De estos trabajos se sabe que desde el punto de vista conductual, con excepción de 3, todas las especies estudiadas presentan sueño, con un rango de duración de 3-22 horas. En los reptiles estudiados, la actividad eléctrica cerebral cambia al pasar de la vigilia al estado de reposo conductual. Este cambio consiste en disminución de la frecuencia

y de la amplitud, además aparecen espigas de gran amplitud que se superponen sobre el registro. (Campbell y Tobler, 1984).

En algunas especies de reptiles se ha descrito una fase de sueño que es homóloga al SP de los mamíferos (fase con movimientos oculares rápidos). Esas especies son: Caiman latirostris (Peyrethon y Dusan-Peyrethon, 1969); Emys orbicularis (Vasilescu, 1970); Gopherus berlandieri (Friedman-Saavedra, 1982); Kinosteron sp. (Ayala-Guerrero, 1987); Ctenosaura similis (Ayala-Guerrero y Vargas-Reyna, 1987); Gopherus flavomarginatus (Ayala-Guerrero y cols., 1988) Ctenosaura pectinata e Iguana iguana (Huitrón-Reséndiz, 1989).

IV- CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS ANFIBIOS.

Los estudios de sueño en los anfibios son pocos, solo se han realizado en 4 ó 5 géneros. Los trabajos reportados incluyen tanto observaciones conductuales como electrofisiológicas que abarcan las 24 horas del nictémero, y en algunos casos los reportes los continúan hasta por 72 horas. Estos trabajos también incluyen observaciones en las diferentes estaciones del año.

Todas las especies estudiadas presentan reposo conductual, con un porcentaje que excede el 50 % del nictémero.

Algunos reportes mencionan que los anfibios al pasar del estado activo al de reposo presentan cambios conductuales (aumento en el umbral para responder a la estimulación externa) y electrofisiológicos, pero los datos no son aún consistentes (Campbell y Tobler 1984).

No hay reportes en la literatura que mencionen presencia de índices electrográficos de SP que se correlacionen con el reposo conductual en este grupo de vertebrados.

V- CARACTERISTICAS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN LOS PECES.

El estudio del sueño en los peces, se ha llevado a cabo principalmente a través de estudios conductuales. Los estudios que incluyen registros electrofisiológicos son escasos, quizá por razones técnicas en cuanto a la dificultad de realizar los registros en el agua.

A pesar de que existen observaciones conductuales interesantes, es difícil obtener datos cuantitativos, ya que los estudios no comprenden en la mayoría de los casos, las 24 horas del nictémero. Algunas especies de peces presentan índices conductuales de sueño, como quietud y elevación del umbral a los estímulos sensoriales (táctiles y sonoros) y además cambios fisiológicos como la disminución de la frecuencia respiratoria (Bauchot 1984).

De los pocos trabajos de peces que incluyen registros electroencefalográficos, está el realizado por Peyrethon y Dusan-Peyrethon en Tinca tinca (1967). En este estudio no hubo diferencias significativas en la actividad eléctrica cerebral entre la actividad y el reposo conductual. Sin embargo, las características conductuales del estado de reposo en los peces se correlacionan con la conducta que los vertebrados superiores presentan durante el sueño.

ESTRUCTURAS CEREBRALES Y NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS EN LOS DIFERENTES ESTADOS DE VIGILANCIA.

1- VIGILIA.

Desde 1949 la realización de los experimentos llevados a cabo por Moruzzi y Magoun, hicieron posible la localización de una zona de control de la vigilia en la formación reticular mesencefálica. Ellos reportaron que la estimulación del sistema reticular activador ascendente despierta a un animal dormido o desincroniza el electroencefalograma de un animal anestesiado.

Los estudios de Rinaldi y Himwich 1955, dieron evidencias de que el sistema reticular activador mesencefálico es colinérgico, ya que el despertar cortical causado por la nicotina (Bradley y Elkes, 1957) era suprimido por lesiones de la formación reticular mesencefálica.

Por otra parte los experimentos de Villablanca en 1966, aportaron datos para considerar al hipotálamo posterior como una estructura que interviene en el control tónico de la vigilia. Fíndlay y Hayward (1969) en estudios con registros unitarios en células del hipotálamo posterior, encontraron que estas células disminuyen su nivel de descarga en la transición de vigilia a sueño, el cambio fue de 4 a 3 espigas por segundo. También en estudios de registro unitario, pero en una región mas anterior del hipotálamo (hipotálamo premamilar), Vincent y cols. en 1967 no encontraron cambio en el promedio de descarga en estas neuronas que descargan lentamente, menos de 1 espiga por segundo. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que, el

hipotálamo posterior desempeña un papel activo en la vigilia.

Otro de los neurotransmisores involucrados en la vigilia es la noradrenalina (NA), sin embargo su acción ha sido difícil de interpretar, ya que las inyecciones intraventriculares han mostrado que se pueden producir efectos opuestos dependiendo de la dosis administrada. Así, si las dosis que se administran son pequeñas se produce un estado de activación conductual (Segal y Mandell, 1970; Cordeau y cols. 1971) mientras que dosis altas tienen un efecto depresor (Key, 1975).

Se sabe que la dopamina (DA) es un neurotransmisor que participa en el mantenimiento de la vigilia conductual (Costa y cols. 1972) a través del sistema nigroestriatal, sin embargo no hay datos que muestren un papel determinante de este neurotransmisor a nivel del EEG. De los trabajos antes mencionados se hace evidente la participación de la acetilcolina Ach, la NA y la DA en la vigilia. Las estructuras anatómicas que se consideran como sustrato incluyen el sistema reticular activador, el cual se sugiere que tiene la capacidad intrínseca para producir la desincronización que se presenta en la vigilia; por otra parte se considera al hipotálamo posterior, el cual se propone como el controlador tónico de la vigilia, además como estructura integradora se considera la corteza cerebral.

2- SUEÑO LENTO.

De las estructuras que se han propuesto que intervienen en la fase de SL el hipotálamo fue una de las primeras reportadas. Nauta en 1946 a través de experimentos de lesión del hipotálamo

anterior (región preóptica y supraquiasmática) en ratas provocaba insomnio que culminaba con la muerte, estos experimentos fueron confirmados por los trabajos de Feldman y Waller 1962; McGinty y Sterman 1968.

Por otra parte los trabajos de Hobson (1975), sugieren que los núcleos del tracto solitario favorecen la aparición de SL.

Jouvet en 1967 propone que los núcleos del rafe (grupos de neuronas serotoninérgicas que se localizan en el tallo cerebral) son los responsables del control del SL. Esto se basa en experimentos de lesión de estos núcleos lo que provocaba gatos insomnes. Sus experimentos también mostraron que había una relación directa entre el área lesionada y el grado de insomnio provocado.

3- SUENO PARADOJICO.

De acuerdo a los reportes que hay en la literatura las estructuras que participan en las diferentes manifestaciones que se presentan en el SP, involucran sistemas colinérgicos que se localizan en el tallo cerebral.

Hobson en 1965 después de las observaciones hechas a través de experimentos de lesión en varios núcleos del puente, reportó que solo al lesionar el núcleo reticular oral del puente, hubo modificaciones de la desincronización del EEG característica del SP, y lo propuso como el ejecutor de la desincronización cortical del SP.

Sakai describió en 1980, una región del tallo cerebral, el perilocus coeruleus y sugirió que ésta área realiza el papel

principal sobre la atonía muscular. El mecanismo que propone es el siguiente: el perilocus coeruleus excita el núcleo reticular magnocelular y éste inhibe las motoneuronas espinales para que se manifieste la atonía muscular durante el sueño MOR.

De los estudios que se han realizado para conocer el sustrato anatómico de los movimientos oculares rápidos durante el SP, los llevados a cabo por Kaneko y cols. (1981) con técnicas de registro unitario, reportan que en la región del núcleo abducens hay células que disparan en ráfagas durante el SP, estas observaciones sugieren que esas células podrían ser el sustrato anatómico de los movimientos oculares rápidos que se presentan durante el SP.

En cuanto a los cambios vegetativos, los trabajos de Sakai y Jouvet (1980); Sakai (1985) y Siegel (1988) sugieren que un grupo de células que se encuentran en el núcleo medial parabrachial en la región pontina dorsolateral, puede ser el responsable de los cambios cardiorrespiratorios que se presentan en esta fase.

Recientemente Vivas en 1989, estudió el efecto de la aplicación de microinyecciones de serotonina (5-HT) en 2 estructuras propuestas como generadoras de la actividad PGO. El campo tegmental gigante celular (FTG) propuesto por Hobson (1974, 1975) y el área X propuesta por Sakai (1985), Vivas observó, que la aplicación de la 5-HT en el área X no produjo cambio significativo, mientras que la aplicación de 5-HT en el FTG disminuyó en aproximadamente 40% la actividad PGO, la cual había

sido inducida por sección parasagital o por administración de reserpina. Estos datos apoyan la hipótesis de Hobson en el sentido de que es el FTG una estructura importante en la generación de la actividad FGO.

Jouvet propuso (1972), la participación de los núcleos caudales del rafe en el inicio del SP, la base de esta proposición fue el hallazgo de que el SP se suprimió casi completamente cuando lesionó los núcleos del rafe del puente y del rafe magno, efecto que no se presenta si se lesionan selectivamente alguno de los núcleos restantes del rafe.

NEUROFARMACOLOGIA DEL CICLO VIGILIA SUEÑO.

En el intento por conocer la dinámica de los neurotransmisores putativos en el ciclo vigilia sueño, numerosos investigadores han manipulado y postulado que una cierta cantidad de fármacos y neurotransmisores actúan en forma relevante, en la regulación de los diferentes estados de vigilancia.

1- VIGILIA.

Uno de los neurotransmisores que se ha relacionado con la vigilia es la Ach. Celesia y Jasper (1966) y Pepeu y Bertolini (1967), reportaron que durante la vigilia hay un aumento en la liberación de Ach, los primeros autores encontraron aumento en la liberación de éste neurotransmisor, después de la estimulación de la formación reticular mesencefálica y Pepeu y Bertolini, después de la inyección de amfetamina.

Hazra (1970); y Domino y Stawisky (1971), observaron que si se inhibe la síntesis de Ach con hemicolinium 3(HC3) [inhibidor competitivo de la colina], se reduce la activación del EEG y se produce una disociación de las características conductuales y electrofisiológicas de la vigilia; ya que se presenta despertar conductual en presencia de ondas lentas que son características del sueño.

De acuerdo a Beani y cols. 1974, [referido por Jouvet, 1977] la liberación de Ach a nivel cortical está dada por la proporción DA/NA ya que al inhibir la síntesis de NA con un inhibidor de la dopamina B hidroxilasa se presentó un incremento en la liberación de Ach.

La participación de la DA en los estados de vigilancia, se ha estudiado en parte a través de la dihidroxifenilalanina (L-Dopa) que es precursor de la DA y de la NA en el Sistema Nervioso Central (SNC), la L-Dopa atraviesa la barrera hematoencefálica y hay evidencias que administrada a dosis de 30-50 mg/Kg en gato, (Delorme, 1966; [Referido por Jouvet 1969]; Jones, 1972) y en conejo (Monnier y Tissot 1958), induce un estado de vigilia el cual dura por 5-6 horas.

Reis y cols. (1970), reportaron que hay un alto grado de correlación entre el nivel de NA en el tallo cerebral y el grado de excitación en los gatos que recibieron L-Dopa, de acuerdo a estos datos existe la posibilidad de que la L-Dopa actúe incrementando la cantidad de DA o NA en las terminales adrenérgicas.

2- SUEÑO LENTO.

El neurotransmisor que mas ha sido relacionado con el SL es la 5-HT que es una indoletilamina. Su descubrimiento en el cerebro fue realizado por Twarog y Page (1953). Las neuronas serotoninérgicas captan el precursor (triptófano) desde el torrente sanguíneo, en proporción directa a su concentración por lo que la velocidad de síntesis de la 5-HT en el SNC probablemente esté influenciada por la variación rítmica diaria que presenta el triptófano en su concentración (Fernstrom y Wurtman, 1972). La biosíntesis (Fig. 1) incluye la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial llamado triptófano. La hidroxilación en C5 es el paso autolimitante, la enzima que

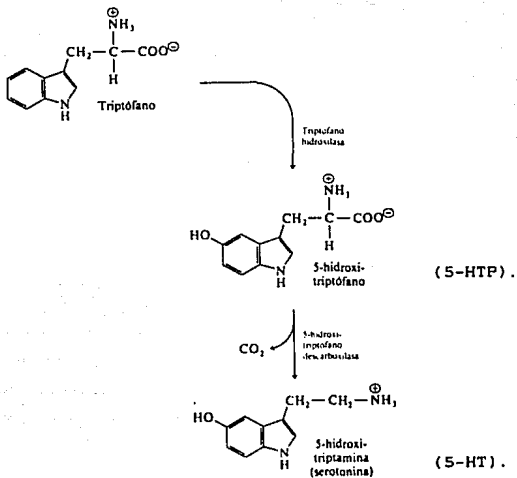


Fig. 1. Biosíntesis de la 5-hidroxitriptamina (serotonina) a partir del triptófano, modificada de: Rawn, 1989.

interviene en este paso es la triptófano-hidroxilasa; ésta enzima "in vivo" no se encuentra saturada con su sustrato, por lo que un aumento en la ingestión de triptófano en la dieta puede aumentar el contenido de 5-HT cerebral. La descarboxilación del 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es casi inmediata para liberar 5-HT, en esta reacción interviene la enzima 5-HTP descarboxilasa que se halla primordialmente asociada con la fracción sinaptosomal. Después de ser liberada mucha de la 5-HT libre es almacenada o recaptada mediante un mecanismo activo o puede ser inactivada con rapidez. El catabolismo se lleva a cabo mediante la oxidación del grupo amino de la 5-HT por la monoaminooxidasa (MAO), el producto de la reacción es el 5-hidroxi-indol-acetaldehído, que puede ser otra vez oxidado y da lugar al ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA), o bien puede ser reducido para formar un alcohol, que es el 5-hidroxitriptofol (dependiendo de la relación $NAD^+/NADH$ en el tejido).

En la glándula pineal la 5-HT sirve como precursor de la melatonina (hormona estimulante de los melanocitos).

En los mamíferos más del 90% de la 5-HT del organismo se encuentra en las células enterocromafines del aparato digestivo. En la sangre la 5-HT se localiza en las plaquetas, las cuales carecen de enzimas necesarias para la síntesis de la 5-HT pero son capaces de concentrar la amina por medio de un mecanismo activo, y en el cerebro solo se encuentra el 1% de la 5-HT del cuerpo.

En 1957a, Brodie y Shore sugirieron que la 5-HT funciona

como neurotransmisor, regulando los procesos involucrados en el ciclo actividad descanso. Las neuronas que producen 5-HT en el cerebro inicialmente fueron estudiadas por determinación del efecto de lesiones de algunas áreas cerebrales, sobre los niveles de las aminas (Pujol y cols. 1972). Pero fue hasta después de la introducción del método histoquímico de Falck y cols. (1962) que se pudieron estudiar en detalle. Tiempo después, Dahlström y Fuxe (1964), describieron la presencia de células serotoninérgicas en el cerebro de la rata con estudios de histofluorescencia, con este método las neuronas que contienen 5-HT pueden ser convertidas a fluoróforos por exposición al formaldehído. Después la técnica de inmunohistoquímica, la de transporte de aminoácidos marcados, la de peroxidasa de rábano y la de autorradiografía, así como el uso de la 5-HT trititada (Pujol y cols. 1971) han contribuido a descubrir el sistema serotoninérgico central, el cual está formado principalmente por un grupo de cuerpos celulares que forman diferentes núcleos en la línea media del puente y del mesencéfalo y que son el origen primario de la 5-HT cerebral. Estos núcleos celulares constituyen el complejo del rafe.

Taber y cols. en 1960, describieron la topografía del complejo del rafe en el gato, estos autores caracterizaron 8 núcleos; que en secuencia caudo-rostral son los siguientes: núcleo del rafe oscuro (R.o.), núcleo del rafe pálido (R.pa.), núcleo del rafe magno (R.m.), núcleo del rafe del puente (R.p.), núcleo central superior (C.s.), núcleo del rafe dorsal (R.d.),

núcleo lineal intermedio (L.i.) y núcleo lineal rostral (L.r.).

La mayoría de las vías de la 5-HT se originan en las neuronas de los núcleos del rafe o de la línea media del puente y en el encéfalo superior de la mayoría de los vertebrados (Azmitia, 1987). Las neuronas de estos núcleos sintetizan, almacenan y liberan 5-HT como un transmisor. La 5-HT esta contenida en fibras sin mielina que proyectan a diferentes regiones del cerebro.

Los estudios de Brodal y cols. (1960) en el cerebro del gato, describen las conexiones eferentes de los núcleos del rafe. Mencionan 3 tipos de proyecciones: a) ascendentes, b) descendentes y c) al cerebelo.

a) La proyección ascendente constituye la mas importante cuantitativamente, ya que todos los núcleos del rafe, presentan proyecciones ascendentes aunque algunos en mayor cantidad, siendo las proyecciones mas importantes las que parten de los núcleos rafe obscuro y lineal rostral y que llegan al globo pálido, putamen caudado y tálamo anterior; los núcleos cuyas proyecciones ascendentes son pocas son el rafe magno y el rafe del puente; las proyecciones de los núcleos del rafe pálido, dorsal, y central superior presentan una contribución intermedia en las proyecciones ascendentes, descritas en el estudio de Brodal y cols.

b) Las fibras descendentes son menos numerosas que las ascendentes y parten principalmente del núcleo del rafe magno, la menor cantidad parte del núcleo rafe pálido y algunas de los

núcleos rafe obscuro y rafe del puente.

c) Las fibras que parten al cerebelo representan una proporción muy baja, y surgen principalmente del núcleo del rafe del puente y parecen terminar en los núcleos intracerebelares.

En la rata, son 5 las proyecciones eferentes principales que parten de los núcleos del rafe: 1) La vía dorsal ascendente o mesoestrial; se origina en el núcleo del rafe dorsal y termina en el caudado y en el putamen. Algunas fibras de esta vía llegan también al acumbens y al globo pálido. 2) La vía ascendente medial; su origen es el núcleo del rafe dorsal, proyecta principalmente a la substancia nigra, con colaterales a caudado y a putamen. 3) La vía ascendente ventral; parte de los núcleos del rafe dorsal, central superior y lineal rostral, sus fibras forman parte del haz medial del cerebro anterior, proyecta al tálamo, al + hipotálamo y a algunos núcleos del sistema límbico. 4) La proyección descendente; que va desde el núcleo del rafe dorsal al locus coeruleus. 5) La vía descendente bulbo espinal; la participación mayor a esta vía va desde el núcleo del rafe magno, contribuyen también fibras del núcleo del rafe dorsal, del núcleo del rafe del puente, del núcleo del rafe obscuro, del núcleo del rafe pálido y llegan al funículo lateral y ventral (Steinbusch y Nieuwenhuys, 1983).

En el pollo, Dubé y Parent (1981) con técnicas de histofluorescencia estudiaron la distribución de las neuronas que contienen 5-HT; describieron que a nivel del cerebro medio, los cuerpos de las células que contienen 5-HT están entremezclados

con las células que contienen catecolaminas. En la región del
itmo (a nivel del núcleo del nervio troclear) las células del
rafe existen en gran cantidad y presentan un soma mediano, estas
células también invaden el tegmento lateral, donde se
entremezclan con las neuronas del locus coeruleus y subcoeruleus.
A nivel de la médula las neuronas que contienen 5-HT se
localizan en los dos tercios superiores.

La distribución de la 5-HT en el cerebro es desigual, en el
pichón (Aprison y Takahashi 1965) la concentración mas alta se
localiza en el tallo cerebral (puente y médula oblongada),
mientras que la concentración para telencéfalo y diencefalo es
moderada y la concentración mas baja se encuentra en cerebelo
(Cuadro I).

En muchas de las zonas del SNC, la 5-HT tiene una potente
acción inhibitoria, ésta se asocia con una hiperpolarización de la
membrana que puede deberse a un incremento en la conductancia del
potasio (Katzung, 1984).

El efecto inhibitorio que la 5-HT tiene sobre la transmisión
del impulso a nivel sináptico cerebral, lo estudiaron Marrazzi y
Hart (1955), registrando la respuesta eléctrica postsináptica, en
un modelo de una vía monosináptica transcallosa, que conecta una
corteza a un punto simétrico en la corteza óptica contralateral
del gato. La 5-HT (1 µg/Kg) fue inyectada a la arteria carótida
común, del lado desde el cual los potenciales fueron registrados;
la manifestación del efecto inhibitorio fue la reducción del
potencial de acción registrado.

Gluckman y cols. en 1957, se interesaron por investigar si la 5-HT endógena tenía la misma acción que la 5-HT exógena sobre las sinápsis cerebrales. Para esto produjeron acumulación de la 5-HT endógena "in situ", por inhibición de la MAO cerebral con iproniazida inyectada a la arteria carótida común. La acumulación de la 5-HT endógena así producida, también causó inhibición de la respuesta evocada por estimulación eléctrica transcallosa.

2.1- RESERPINA y 5-HT.

Algunos de los estudios acerca del papel de la 5-HT en el ciclo vigilia-sueño se han llevado a cabo disminuyendo esta indoletilamina con el uso de algunas sustancias.

Brodie y cols. (1957b) estudiaron los cambios que se presentan en la concentración de la 5-HT cerebral después de la administración de reserpina y fueron ellos los primeros en establecer el principio fundamental por el que las drogas actúan modificando la dinámica del transmisor. La reserpina actúa sobre la 5-HT aumentando el catabolismo intracelular por la MAO.

El efecto de la reserpina en el gato fue reportado por Matsumoto y Jouvet (1964), ellos encontraron que reduce la sincronización cortical por 6 u 8 horas y el SP por 1 ó 2 días. Además de éstos efectos, Delorme y cols. (1965), encontraron que durante la vigilia se presenta actividad PGO.

El insomnio causado por la reserpina en el gato también ha sido confirmado en la rata por Gottesman en 1966, y en el mismo año por Hartman en el humano.

Debido a que la acción de la reserpina no es selectiva sobre

la 5-HT, ya que también actúa en forma semejante sobre la NA y DA parece haber controversias en los reportes a cerca de su mecanismo de acción.

DISTRIBUCION REGIONAL DE LA SEROTONINA EN EL CEREBRO DEL PICHON.

TEJIDO	μ g/g *
TELENCEFALO	1.04
DIENCEFALO	0.91
PUNTE Y MEDULA OBLANGADA.	1.17
CEREBELO	0.25

Cuadro I. Elaborado con los datos de (Aprison y Takahashi, 1965).

*Peso de tejido fresco.

2.2- PARACLOROFENILALANINA.

Otra sustancia que se ha utilizado para disminuir la 5-HT cerebral y que presenta ventaja sobre la reserpina, es la paraclorofenilalanina (PCPA), la ventaja de esta sustancia consiste en que su acción es selectiva sobre la 5-HT (Koe y Weissman, 1966). La PCPA bloquea la hidroxilación del triptófano e impide que se convierta en (5-HTP), (Jéquier y cols. 1967).

Los estudios de la acción de la PCPA sobre el ciclo vigilia sueño han sido llevados a cabo en varias especies, pero la mayoría se han realizado en el gato. Delorme y cols. (1966), reportaron que una sola dosis de PCPA (300 mg/kg) en el gato no produjo cambios las primeras 24 hr, una segunda administración de la misma dosis, produjo una disminución progresiva de ambas fases de sueño, esta disminución llegó a un insomnio total a las 72 horas posteriores a la primera inyección. El insomnio total persistió durante 48 horas y la recuperación del porcentaje normal de sueño se presentó hasta el décimo día.

Otra de las especies en la que se ha estudiado el efecto de la PCPA en el ciclo vigilia-sueño, es la rata albina (Torda, 1967; Sheard, 1973). La reducción en los estados de sueño por efecto de la PCPA también ha sido observada en el conejo por (Florio y col. 1968; Tabushi y Hiwich 1970).

Mouret y cols. (1968) reportaron que en la rata hay una correlación entre la disminución de la 5-HT cerebral y el insomnio, sin que se presenten alteraciones en los niveles de catecolaminas. El decremento observado en la 5-HT cerebral por

efecto de la PCPA, se correlaciona con una disminución del SL (Koella y cols. 1968; Pujol y cols. 1971; Bobillier y cols.1973), los datos de estos autores estan de acuerdo con los de Mouret en el sentido de que los niveles de catecolaminas (CA) no presentan una alteración significativa.

En algunas especies de monos en los que se ha administrado la PCPA los resultados han mostrado algunas diferencias. En 1968, Weitzman y cols. reportaron que en Macaca mulata, la depleción de la 5-HT después de la administración de la PCPA produjo una disminución en la cantidad de sueño, siendo el SL el que disminuye ya que el SP casi no se altera. Además reportaron disminución de 5-HT en 7 de 8 áreas cerebrales estudiadas. En el babuino Papio papio, Bert en 1972 también reportó decremento del sueño. En esta especie el decremento del sueño fue a expensas de las dos fases de sueño (SL y SP), en el SL la disminución se observó en los estados 2 y 3. Además, Bert (1974) reportó diferencias específicas en dos especies del género Papio.

En el hombre, Wyatt y cols. (1969), estudiaron el efecto de la PCPA sobre el sueño en pacientes con síndrome carcinoide maligno, a estos pacientes se les administró la PCPA para reducir la síntesis de 5-HT (como terapéutica). El efecto observado fue contrario al reportado para otros mamíferos y aún para los monos. En su estudio Wyatt encontró que los sujetos que recibieron PCPA (3-4 g/24 horas) presentaron disminución marcada en la cantidad de SP sin cambio en el SL.

La variación en las respuestas a la administración de PCPA

en el caso de los sujetos humanos podría deberse probablemente a la baja dosis empleada, ya que la misma dosis de 50 mg/Kg en gatos (Koella y cols. 1968) solo modificó ligeramente el sueño.

En las aves Vasconcelos-Dueñas y Ayala-Guerrero (1983) reportaron que la administración de una sola dosis de PCPA (400 mg/Kg i.p.) produjo insomnio total en el perico Aratinga canicularis.

En su estudio que tuvo una duración mínima de 96 horas trabajaron con dos grupos, uno recibió una inyección de PCPA y el grupo control que recibió una inyección del vehículo utilizado para la preparación de PCPA con el mismo volumen administrado al primer grupo.

El bloqueo de ambas fases de sueño (SL y SP) por la PCPA tuvo una duración de 8 horas, después de este tiempo reapareció la fase de SP y se recuperó paulatinamente, tanto en su frecuencia como en su duración lo que se reflejó en el promedio de SP por hora. Hasta el día 3 post-PCPA los valores del promedio de SP por hora fueron significativamente mas bajos para el grupo que recibió la PCPA; para el día 5 los valores no solo se recuperaron, aún mas, los promedios aumentaron en forma significativa ($p < 0.05$).

El bloqueo de la fase de SL fue mas duradero y su reaparición se presentó en promedio después de 20 horas, la restauración a los valores control fue mas lenta que para el SP, ya que aún en el día 5 post-inyección de PCPA el promedio del SL por hora no alcanzó los niveles del control, conservandose abajo

del promedio de SL por hora. La disminución aún en el día 5 fue significativa ($p < 0.001$).

2.3- TRIPTOFANO.

Como la acción inhibitoria de la PCPA en la síntesis de 5-HT se lleva a cabo en el primer paso a nivel de la enzima triptófano hidroxilasa, la síntesis de 5-HT puede realizarse a partir del 5-HTP. Es posible entonces restablecer los niveles de 5-HT en sujetos insomnes que recibieron PCPA en dosis únicas, y restaurar el sueño administrando su precursor el aminoácido 5-HTP via parenteral (i.v. o i.p.). Esta manipulación farmacológica se ha llevado a cabo en gato (Mouret y cols. 1967b; Koella y cols. 1968; Hoyland y cols. 1970; Pujol y cols. 1971; Bobillier y cols. 1973), y se ha observado que una sola inyección de 5-10 mg/Kg administrada cuando el insomnio alcanza su pico máximo es capaz de restaurar tanto cualitativa como cuantitativamente ambos estados de sueño, este efecto es paralelo a un incremento en la 5-HT cerebral.

El insomnio inducido en el babuino Papio papio por la administración de PCPA también es bloqueado por la inyección de de 5-HTP (8 mg/kg), y ambas fases de sueño se restablecen (Bert 1972).

Los estudios de Wyatt en 1969 realizados en humanos a quienes se les administró 5-HTP después de tratamiento con PCPA, no mostraron efecto en el sueño, lo cual atribuyen se deba a diferencia en la ruta de administración o a la dosis empleada de 5-HTP (4 mg/Kg) que fue baja. En otro estudio, los mismos autores

utilizaron dosis mas altas de 5-HTP (600 mg dosis única total) y lograron la restauración del SP a valores control mientras que el SL no cambió.

El uso del 5-HTP para bloquear el insomnio causado por administración de PCPA, también se ha utilizado en pericos. López (1986) bloqueó el insomnio provocado por la PCPA (400 mg/Kg i.p.) a un grupo de pericos, después de inyectar 5-HTP (70 mg/Kg i.p.) La latencia al restablecimiento del sueño fue de una hora y la primera fase que se restableció fue la de SL. La recuperación de los valores control, tanto de la fase de SL como de la de SP exhibida por los animales cada hora, se alcanzó al final de la segunda hora post-5HTP. Después de esta hora los valores se incrementaron y el efecto se mantuvo durante 12 horas. El insomnio se restableció después de 50 horas de administrado el 5-HTP.

En cuanto a la administración crónica, de la PCPA los resultados que se han obtenido son diferentes a los reportados con una sola dosis. En el gato, la administración crónica de PCPA por una semana inicialmente produce insomnio, pero ambos tipos de sueño reaparecen lentamente, a pesar de que la 5-HT cerebral muestre niveles bajos; la administración posterior de 5-HTP en este caso no restaura el SP (Cohen y cols. 1970).

El efecto supresor de la PCPA sobre el sueño, y la restauración del sueño por dosis bajas de 5-HTP a porcentajes de SL y SP reportados como normales, constituyen un argumento fuerte en favor del papel de la 5-HT en los mecanismos del sueño. Los

experimentos neurofarmacológicos de la 5-HT a corto plazo han aportado evidencias en favor de su intervención en ambos tipos de sueño (SL y SP) por lo menos en el gato.

Tratando de comprender cada vez mejor la intervención de la 5-HT en el sueño, actualmente se estudia la participación de las neuronas serotoninérgicas en el sueño a nivel de la actividad unitaria y a partir de estos estudios se sabe que las neuronas serotoninérgicas están más activas durante la vigilia y disminuyen su actividad durante el SL y aún más durante el SP (Jacobs y cols. 1983).

Si la actividad de las neuronas serotoninérgicas es baja en el SL y casi silente en el SP, podría especularse que existieran mecanismos no serotoninérgicos que intervinieran en el desencadenamiento del sueño. El grupo de Jouvet (1983), después de observar que ni el LCR artificial, ni el LCR de gatos normales no privados de sueño, incrementaron el sueño en gatos insomnes por tratamiento con PCPA y que solo el LCR de gatos privados de sueño incrementó el SP en los gatos receptores insomnes, propuso la siguiente hipótesis. La 5-HT puede actuar como una neurohormona y producir algún factor inductor de SP, el cual se acumula en los gatos privados de sueño, y es este factor directa o indirectamente el responsable de los episodios de SP en gatos pretratados con PCPA.

Tomando en cuenta esta hipótesis Sallanon y cols. (1983) administraron PCPA durante la privación de sueño (48 hrs) o después de la privación de sueño. Cuando la PCPA se inyectó

durante la privación de sueño (a las 24 y 48 hrs.) el SWS1 fue dramáticamente decrementado y el SWS2 fue suprimido, el SP se presentó en forma de ataques narcolépticos, parecería que durante el primer día de tratamiento la síntesis de ambos factores inductores de sueño fuera posible debido a un incremento en la 5-HT disponible y al segundo día la desaparición total de la 5-HT impide la continuación de la biosíntesis de los factores inductores de sueño. Cuando la PCPA se administró al final de las 48 hrs. de la privación de sueño, ocurrió rebote de SWS2 y SP. Lo que indica que todos los factores necesarios para la inducción y aparición de SWS2 y SP están presentes si está disponible la 5-HT.

En 1988 Jouvét y cols., tratando de conocer el nivel central al que actúa el 5-HTP, inyectaron 5-HTP (5-10 µg) en el tracto solitario, en el bulbo y en la formación reticular mesencefálica, de gatos pretratados con PCPA; el 5-HTP en estos experimentos no suprimió el insomnio. Sin embargo, la inyección intrahipotalámica de (5-HTP) restableció el SL y el SP después de 60 minutos. Tomando en cuenta que en el hipotálamo el área preóptica paramedial está inervada por terminales serotoninérgicas originadas en el rafe dorsal (Bobillier y cols. 1976), Jouvét postula que esta área hipotalámica es el posible blanco del triptófano y que además de restablecer el nivel de 5-HT en forma localizada es decir en estas terminales serotoninérgicas podría llevarse a cabo la restauración del SL y del SP induciendo directa o indirectamente los factores que desencadenan los mecanismos de sueño al activar las regiones pontinas.

Existen datos que apoyan la proposición de Jouvet en el sentido de que no es la 5-HT, sino un metabolito aminado el involucrado directamente en la aparición del SP. Wyatt en 1969 observó que la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) en experimentos con humanos a pesar de conservar los niveles de 5-HT altos, produce disminución o supresión del SP, sin rebote.

La participación de la 5-HT en el ciclo vigilia-sueño ha sido inferida de estudios indirectos, que muestran la probable acción de esta sustancia. Hay pocos estudios de la acción directa de la 5-HT administrada periféricamente, existiendo controversias en los reportes de la literatura, en relación a su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

El paso de las sustancias a través de la BHE esta limitado principalmente por 2 características de las moléculas, su solubilidad lipídica y el grado de ionización. La 5-HT es una sustancia que presenta baja solubilidad lipídica y se ioniza a un pH fisiológico por lo que se considera que el paso por la BHE es pobre. Hay reportes, en los cuales la inyección de 5-HT exógena no elevó la concentración de 5-HT cerebral. Erspamer (1961) utilizó 10-20 mg/Kg i.v. en conejas preñadas y no encontró ni en las madres ni en los fetos elevación de la 5-HT cerebral. Los resultados de Garattini y cols. en el mismo año tampoco mostraron aumento de 5-HT cerebral, posterior a la inyección de 5-HT en ratas intactas y adrenalectomizadas después de la inyección de 10 mg/Kg vía subcutanea.

Sin embargo, otros estudios en mamíferos muestran datos a favor del paso de la 5-HT al cerebro. Brodie y cols. (1957b); Shore y cols. (1957), encontraron aumento en la 5-HT cerebral posterior a la administración de 100 mg/Kg de 5-HT en el ratón. En el conejo la inyección de 5-HT en la carótida interna produjo aumento de la 5-HT cerebral (Costa y Aprison 1958). Otra de las especies en la que se confirmó el efecto del paso de la 5-HT por la BHE fue la rata (Kärki y Pasonen 1959).

14
Mc Isaac y Page (1959), emplearon serotonina marcada con C y observaron radioactividad en el cerebro de las ratas y conejos inyectados i.p. con la 5-HT marcada y demostraron que el aumento de la 5-HT cerebral era de origen exógeno.

En las aves, algunos autores han trabajado con pollos recién nacidos en los que la BHE no está aún bien desarrollada (Spooner y Winters 1965; 1968), y dan evidencias de que la 5-HT administrada i.v. en estos animales atraviesa la BHE y produce actividad eléctrica cerebral sincronizada y conducta semejante a la del sueño.

3- SUEÑO PARADOJICO.

El estudio del papel que las CA pudieran tener en el SP se ha llevado a cabo por una parte, con el uso de sustancias que incrementan la CA, tales como la L-dopa y la Dextro y Levo-anfetamina, la administración de estas sustancias tiende a disminuir el SP, por lo que se considera que las CA tienen un papel inhibitorio sobre el SP. Por otra parte con el uso de

substancias que decremantan las CA cerebrales no hay resultados consistentes respecto al incremento del SP (Jouvet 1977).

En cuanto a la Ach y su papel en el SP, en la década de los sesentas Hernández-Peón y cols. (1962) realizaron una serie de estudios en los que demostraron que la aplicación de cristales de Ach en el área preóptica medial y posteromedial del hipotálamo produjo manifestaciones de sueño, tanto conductuales como electrográficas con una latencia de 2 a 4 minutos. En otro de sus estudios Hernández-Peón (1962) describió un circuito hipnagénico de naturaleza colinérgica, en estos experimentos la aplicación de Ach en algunos núcleos y vías del sistema límbico y del tegmento mesencefálico produjo sueño con una duración de hasta 3 horas..

En 1963, Velluti y Hernández-Peón descubrieron que el sueño podía ser inhibido por bloqueadores de la Ach y facilitado por acetilcolinesterasas. Los estudios antes mencionados fueron la base para sugerir que la Ach esta involucrada en la modulación del sueño.

Las observaciones de Maserano y King (1982) respecto a que la inyección de sustancias colinomiméticas al campo tegmental gigantocelular de gatos, produce desincronización del EEG, movimientos oculares rápidos y parálisis, sugirieron que la Ach juega un papel importante en las manifestaciones del sueño MOR.

3.1- FACTORES INDUCTORES DE SUEÑO.

Además de los neurotransmisores que hemos mencionados anteriormente, a partir de las investigaciones de Pierón (1913), se han venido aportando evidencias de que varias substancias

endógenas tienen efectos hipnógenos y algunas de estas sustancias ejercen su acción selectivamente sobre el SP.

Riou y cols. (1982) demostraron en un estudio en el que administraron intraventricularmente (i.v.t.) varios péptidos al cerebro, que solo el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) fue capaz de restaurar el sueño MOR en ratas insomnes por administración de PCPA.

Estos datos fueron enriquecidos con los trabajos de Próspero-García y cols. (1986), los autores observaron que la administración i.v.t. del VIP (200 ng) a gatos insomnes por pretratamiento con PCPA, restauró el sueño MOR y produjo aumento en la frecuencia de aparición de esta fase de sueño.

Otro péptido probado con el mismo modelo de insomnio es la colesistocinina (CCK-8), la administración i.v.t., también induce sueño MOR e incrementa la duración de esta fase (Próspero-García y cols. 1987), mientras que el VIP propicia la instalación de esta fase de sueño y aumenta su frecuencia.

En 1985 Chastrette y Cespuglio reportaron que el péptido corticotrofoide del lóbulo intermedio de la hipófisis (CLIP) produce incremento del sueño MOR cuando se administra i.v.t. a ratas normales.

El análisis panorámico, realizado en párrafos anteriores, acerca de los mecanismos que intervienen en la regulación del sueño, ha puesto en evidencia la existencia de numerosos sistemas, en los cuales están involucradas diferentes regiones encefálicas, así como neurotransmisores y sustancias de naturaleza química diversas, cuya intervención precisa todavía no está bien definida.

Siendo tan complejo el tema que hemos abordado, por las múltiples facetas que presenta, en este trabajo en particular hemos concentrado nuestra atención, en el análisis de los mecanismos serotoninérgicos que intervienen en la regulación del sueño, tomando como modelo una ave.

OBJETIVO.

Analizar el efecto de la administración periférica de la 5-hidroxitriptamina sobre el sueño del perico Aratinga sp. pretratado con paraclorofenilalanina.

HIPOTESIS.

Debido a que la administración de 5-hidroxitriptófano restaura el sueño en animales pretratados con paraclorofenilalanina (inhibidor de la síntesis de 5-hidroxitriptamina) y a que en ciertas especies de aves se ha mostrado que esta amina atraviesa la barrera hematoencefálica, es probable que la administración intraperitoneal de 5-hidroxitriptamina en el perico pretratado con PCPA restaure el sueño, poniéndose en evidencia la presencia de mecanismos serotoninérgicos reguladores del sueño.

MATERIAL Y METODOS.

Sujetos de experimentación.

Se trabajó con 5 pericos adultos (Fig. 2), aparentemente sanos del género Aratinga sp. no sexados, con peso promedio de 90 g. Con el fin de adaptarlos a las condiciones de laboratorio los pericos permanecieron un tiempo mínimo de 15 días antes de ser implantados.

La dieta de los pericos consistió solamente en semillas de girasol y agua ad libitum, tanto en la fase control como en la fase experimental.

Implantación de electrodos.

Realizamos una preparación crónica para la cual, los pericos fueron anestesiados con éter. Una vez anestesiados, se cortaron las plumas de la parte superior de la cabeza, se realizó asepsia en el área y se practicó una incisión de la piel en la línea media desde el área frontal hasta la occipital, se limpió el cráneo y se marcaron los sitios de colocación de los electrodos.

Se utilizaron 8 electrodos, 5 de los cuales fueron preparados con varilla de acero inoxidable con una longitud de 5 mm, el otro electrodo fue hecho con alambre de cobre barnizado; a este electrodo se le quitó el barniz en ambos extremos para facilitar la conducción eléctrica.

Para el registro de la actividad eléctrica del hiperestriado dorsal, se colocaron 2 pares de electrodos de acero inoxidable un par en la región anterior del cráneo y el otro en la región posterior, la separación anteroposterior de los



Figura 2. Aratinga sp.

electrodos fue de 5 mm y la separación lateral de la línea media fue de 2 mm.

Se colocó un electrodo de alambre de plata de 5 mm de longitud sobre la órbita de cada uno de los ojos para obtener el registro de los movimientos oculares, y el electrodo restante, de acero inoxidable, se colocó en la región mas anterior del cráneo para utilizarlo como tierra. El electrodo de alambre de cobre se insertó en los músculos del lado izquierdo de la nuca para obtener el EMG.

Los cables de todos los electrodos se unieron en un conector "hembra", el cual se fijó con cemento acrílico dental al cráneo del animal.

Registro.

Después de la implantación, los pericos se dejaron recuperar durante 8 días antes de iniciar los registros, los cuales se llevaron a cabo en una cámara sonoamortiguada con una ventana de doble vidrio para observar constantemente al animal. Dentro de la cámara se colocaba la jaula del perico a registrar. El conector "hembra" se ensambló a un conector "macho" que condujo la información al aparato de registro (electroencefalógrafo marca Grass modelo III D de ocho canales).

Las primeras 48 horas que los pericos permanecieron en la cámara tuvieron como objetivo adaptarlos a las condiciones de registro (luz continua y temperatura entre 28-30° C).

Paralelamente al registro electrofisiológico se hacían anotaciones conductuales con el propósito de correlacionar los

PROCEDIMIENTO DE REGISTRO.

CONTROL	EXPERIMENTAL	

	PCPA	5-HT

TIEMPO DE REGISTRO EN HORAS		
24	4	24

HORA DEL DIA EN QUE SE ADMINISTRARON LAS SUBSTANCIAS		

	2	6

	↑	↑
	a	b

Cuadro II. Los registros se iniciaron a las 2 a.m. Las flechas indican la hora de la administración de las sustancias (PCPA 2 a.m. y 5-HT 6 a.m.). a) Inyección i.p. de PCPA (300 mg/Kg de peso corporal). b) Inyección i.p. de 5-HT (15 mg/Kg de peso corporal).

registros con cada estado de vigilancia. El registro control se inició a las 2 a.m. y tuvo una duración de 24 horas, seguido por una fase experimental, con duración de 28 horas (Cuadro, II).

Las primeras 4 horas del registro experimental (2 - 6 a.m.) correspondieron al pretratamiento con PCPA, la cual fue administrada i.p. a una dosis de 300 mg/Kg de peso y preparada según Koella y cols. (1968)■. Al término de la cuarta hora de registro postinyección de PCPA se administró la 5-HT (15 mg/Kg, i.p.) y el registro se continuó por 24 horas mas (6 - 6 a.m.). Se seleccionaron 2 velocidades de papel a 3 y 12 mm/seg., la primera fue la comúnmente empleada y, la segunda solo fue utilizada para tomar muestras representativas de cada uno de los estados de vigilancia.

Los registros conductuales incluyeron observaciones de: el cuerpo, si permanecía el perico sobre la percha o se desplazaba. De la cabeza, si estaba erguida, apoyada en la quilla o bajo el ala. De los ojos, si permanecían ambos abiertos, cerrados, semicerrados o había alternancia. De las piernas, si permanecían firmes o flexionadas. De las plumas, si se encontraban lisas o erizadas. También se anotaron los bostezos, parpadeos y automatismos que incluyen movimientos del pico y sacudidas de la cabeza y del cuerpo en general.

La frecuencia respiratoria se determinó en cada uno de los estados de vigilancia.

■ NaCl 9 mg, Na carboximetil celulosa 5 mg, polysorbato 80, 0.004 ml, alcohol bencilico 0.009 ml, en 1 ml de H O.

Análisis de los registros.

Los estados de vigilancia se identificaron tomando en cuenta tanto el criterio conductual como el electrográfico.

Se cuantificaron tanto en los registros controles como en los experimentales, el tiempo total invertido en cada fase durante el periodo de 24 horas, así como el tiempo de cada fase por hora.

Para el SP se cuantificaron además, la frecuencia por hora y la duración promedio por hora.

Se realizaron hipnogramas para cada uno de los registros de los individuos. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con la prueba de "T" para muestras apareadas.

RESULTADOS.

El perico Aratinga sp. de acuerdo a la distribución de sus ciclos de sueño en el nictémero es un animal polifásico; y presenta, 4 estados de vigilancia diferentes: vigilia activa, vigilia pasiva, sueño lento y sueño paradójico. Además un estado de transición de la vigilia al sueño, que es la somnolencia.

En la vigilia activa, el movimiento es la característica conductual principal, ya que durante este estado de vigilancia; los pericos se alimentan, se acicalan, se bañan, se desplazan de un lado a otro, extienden sus alas y emiten vocalizaciones.

Electrofisiológicamente, los registros de la actividad del hiperestriado dorsal muestran ondas de baja amplitud ($< 50 \mu V$) y alta frecuencia (> 14 cps), aunque los registros frecuentemente presentan artificios causados por los movimientos característicos de esta fase. El electro-oculograma (EOG) se caracteriza por potenciales rápidos y frecuentes. El registro de la actividad de los músculos (EMG) indica que en este estado de vigilancia, se presenta su máxima actividad, tomando en cuenta tanto la frecuencia como la amplitud de las ondas. En la Figura 3 se muestran 2 registros electrofisiológicos que corresponden al estado de vigilia activa, en "A" la velocidad de registro es de 12 mm/seg. y en "B" de 3 mm/seg. En todas las figuras de los registros electrográficos, los canales 1 y 2 corresponden al EOG, el 3 al EEG del lóbulo izquierdo, el 4 al EEG de la región anterior del hiperestriado, el 5 al EEG de la región posterior del mismo, y el 6 al EMG.

VIGILIA ACTIVA

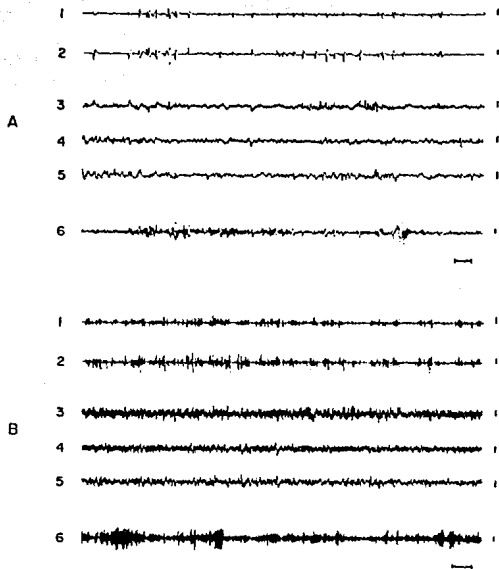


Fig. 3. Patrones EEG de la Vigilia Activa en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Calibración: $50 \mu V$. La barra del tiempo en A indica 1 seg. y en B 5 seg.

La frecuencia respiratoria de este estado en promedio es de 40/min.

La vigilia pasiva, está caracterizada por una quietud conductual; los pericos permanecen sobre la percha apoyados en una o ambas patas, la cabeza la mantienen erguida y los ojos abiertos. Las patas presentan alto tono muscular por lo que permanecen erectas. Los pericos aunque permanecen quietos, están alertas a los estímulos medioambientales.

Electrofisiológicamente, la actividad del hiperestriado, presenta características semejantes a las de la vigilia activa; la quietud conductual de la vigilia pasiva favorece el que los registros aparezcan sin artificios. El electro-oculograma disminuye en cuanto al número de potenciales que se presentan. El registro de los músculos se estabiliza, mostrando una actividad de gran amplitud y frecuencia elevada. La frecuencia respiratoria, exhibe un promedio de 36 /min. el cual es ligeramente inferior al observado durante la vigilia activa.

La somnolencia se presenta comúnmente después de la vigilia pasiva. En la Figura 4, se muestran 2 registros electrofisiológicos de la fase de somnolencia en "A" la velocidad de registro es de 12 mm/seg. y en "B" de 3 mm/seg. Al inicio de la somnolencia, los pericos permanecen poco tiempo con los ojos abiertos, además presentan parpadeos intermitentes (Fig. 4 canales 1 y 2); el EMG disminuye ligeramente de amplitud, lo que indica disminución de la actividad de los músculos registrados (Fig. 4 canal 6); ésta disminución, no es exclusiva de los

SOMNOLENCIA

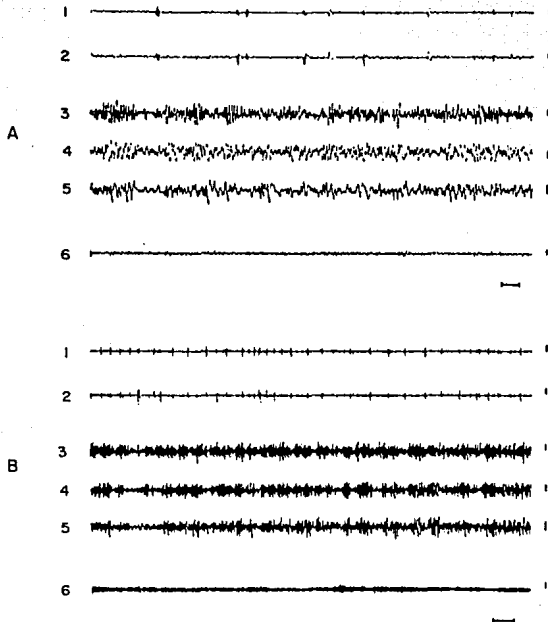


Fig. 4. Patrones EEG de la Somnolencia en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Calibración: 50 μ V. La barra del tiempo en A indica 1 seg. y en B 5 seg.

músculos de la nuca, ya que la musculatura corporal en general reduce su tono, se presentan cabeceos constantes y poco a poco la cabeza se acerca mas al cuerpo debido a la relajación progresiva de los músculos que la sostienen. La actividad eléctrica del hiperestriado (Fig. 4 canales 3, 4 y 5), se presenta en forma de husos, las ondas son mas amplias que en la vigilia, pero la frecuencia aparece mezclada, esto es, hay ondas de frecuencia rápida y ondas cuya frecuencia es lenta. La frecuencia respiratoria disminuye a 26/min en promedio. Durante esta fase, se presentan bostezos constantemente y una característica conductual de esta fase es la elevación de las plumas, manteniéndolas perpendiculares al eje vertical del cuerpo, lo que aparenta un aumento en el volumen corporal.

Durante el sueño lento, además de permanecer quietos los pericos, mantienen los ojos cerrados, aunque ocasionalmente abren alguno lentamente. Cuando empiezan a dormir, comunmente después de elevar su plumaje, los animales toman posturas características, apoyándose sobre una o ambas patas y en el primer caso, algunas veces alternan la pata de apoyo. La cabeza la apoyan sobre la quilla o la meten bajo alguna de las alas, en ocasiones inicialmente mantienen la cabeza erguida pero al transcurrir el tiempo el tono de los músculos de la nuca disminuye, lo que ocasiona que la cabeza se dirija hacia atrás apoyándose en algún soporte de la jaula o bien cambie a una de las posiciones antes descritas.

En esta fase, la actividad del hiperestriado se hace

SUENO LENTO

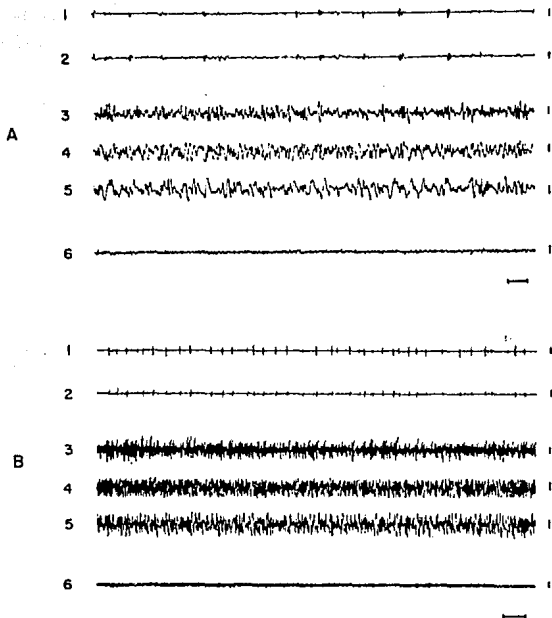


Fig. 5. Patrones EEG del Sueño Lento en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Calibración: 50 μ V. La barra del tiempo en A indica 1 seg. y en B 5 seg.

sincrónica, (Fig. 5), la amplitud de las ondas es grande (150-200 μ V) y la frecuencia de estas ondas es baja (4-7 cps). La frecuencia respiratoria disminuye mas que el valor estimado en somnolencia, siendo en promedio de 19/min.

En el sueño paradójico, los pericos continúan emperchados, quietos y con los ojos cerrados. En el hiperestriado, la actividad que se registra es contrastante con la anterior de sueño lento, se desincroniza la actividad, se vuelve rápida y su amplitud disminuye ($< 50 \mu$ V). El electro-oculograma, en esta fase se activa y en ocasiones se presentan potenciales en ráfagas, es decir; algunas fases de SP presentan movimientos oculares rápidos que en los mamíferos son característicos de esta fase, (Fig. 6) pero en algunas otras fases de SP en el perico, no se presentan los movimientos oculares rápidos (Fig. 7). En la Figura 7, la fase de SP del lado izquierdo no presenta movimientos oculares rápidos (canales 1 y 2) y la fase de SP del lado derecho sí los presenta, la velocidad de registro es de 12 mm/seg. La disminución del tono muscular, se hace evidente (Fig. 8, canal 6), las alas parecen descender de su posición y la disminución del tono muscular de las patas se manifiesta en la postura del perico, que mas que apoyado sobre sus patas parece estar sentado en la percha, mantiene las patas flexionadas y solamente es posible observar los dedos; en el registro de la actividad muscular los cambios no son siempre notables, esto depende de la posición de la cabeza y aunque en ocasiones el cambio es ostensible, no se llega a registrar la atonía muscular.

SUEÑO PARADOJICO

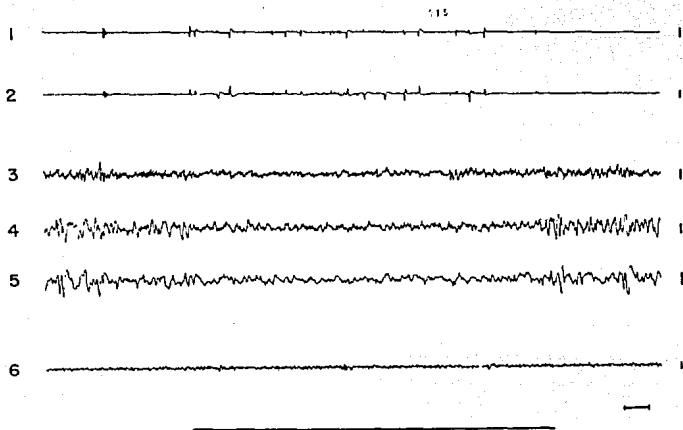


Fig. 6. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradójico en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. La línea gruesa horizontal marca la fase de SP. Calibración: 50 μ V; 1 seg.

SUENO PARADOJICO

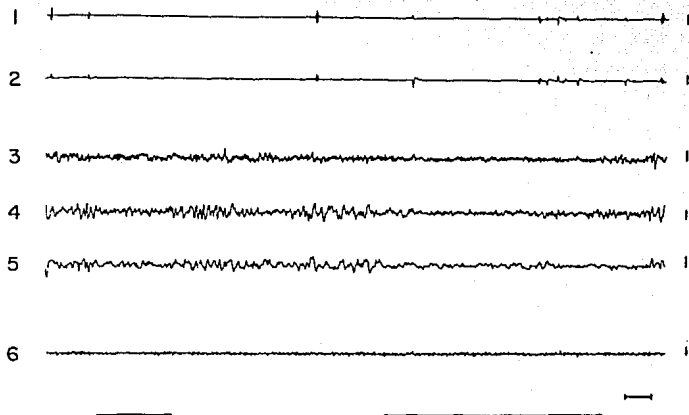


Fig. 7. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradójico en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente. 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Las barras gruesas horizontales marcan las fases de SP. Calibración 50 μ V; 1 seg.

SUEÑO PARADOJICO

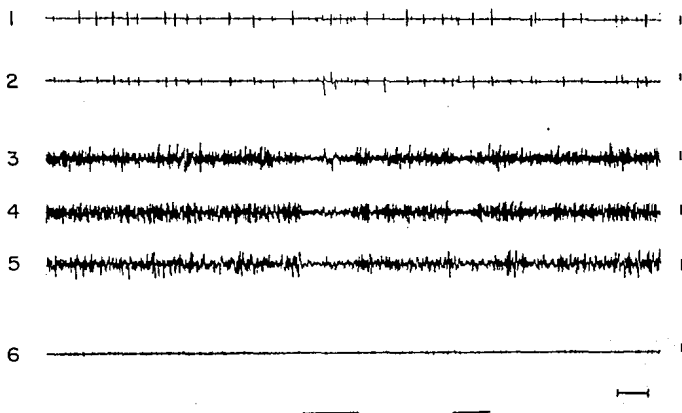


Fig. 8. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradójico en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Las barras gruesas horizontales marcan las fases de SP. Calibración 50 μ V; 5 seg.

SUEÑO PARADOJICO

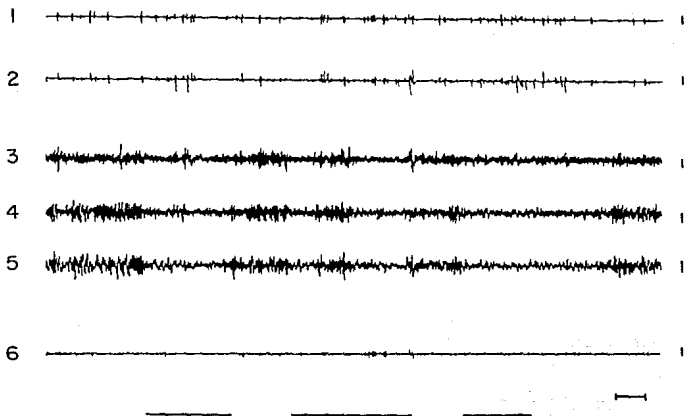


Fig. 9. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradójico en condiciones control. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Las barras gruesas horizontales marcan las fases de SP. Calibración $50 \mu V$; 5 seg.

En ocasiones al ir disminuyendo el tono muscular, se presentan sacudidas musculares de la cabeza o de todo el cuerpo, esta actividad se observa claramente en el registro base del EMG durante el SP. Cuando se presentan las sacudidas musculares, en el registro de la actividad muscular se observa aumento de su frecuencia y de su amplitud (Fig. 9, canal 6, SP central).

También se presentan automatismos consistentes en movimientos continuos del pico. Algunas veces al término de la fase de SP, conductualmente se observan pseudodespertares (2-6 seg.) con reacomodo corporal y activación del registro del hiperestriado hasta por 10 seg.

En condiciones control, los pericos presentan ciclos de sueño durante todo el nictémero. La distribución característica de las diferentes fases en condiciones de control se muestra en el hipnograma de la Figura 10, en las abscisas se representan las 24 horas del nictémero y en las ordenadas los diferentes estados de vigilancia, VA, VP, S, SL y SP de arriba abajo respectivamente.

En este hipnograma se puede observar, que a pesar de que las fases de sueño se presentan durante todo el nictémero, la frecuencia es mayor durante la noche. Durante los registros nocturnos, es común observar que los pericos presentan 2 grandes periodos de vigilia activa durante los cuales, todo el tiempo lo pasan comiendo y bebiendo.

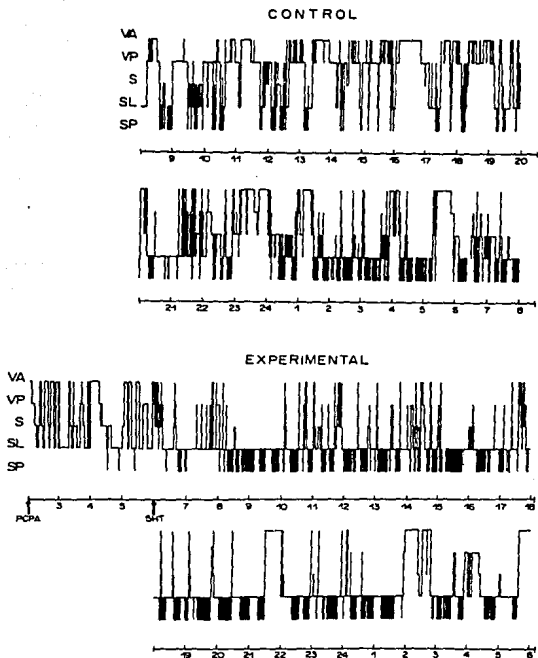


Fig. 10. Parte superior, Hipnograma Control; Parte inferior, Hipnograma después de la manipulación farmacológica, las flechas indican el momento de administración de la PCPA y de la 5-HT. Abscisas, tiempo en horas; ordenadas: VA, vigilia activa; VP, vigilia pasiva; S, somnolencia; SL, sueño lento; SP, sueño paradójico.

CARACTERISTICAS CUANTITATIVAS.

El análisis estadístico de la comparación del promedio de tiempo que los pericos pasaron por hora en sueño lento en condiciones control durante el día (922.9 seg.) versus el promedio de sueño lento por hora durante la noche (1678.5 seg.) mostró diferencias significativas ($p < 0.001$). Para la comparación día versus noche en condición control, se cuantificaron para el día, los datos comprendidos entre las 8 y las 19 horas y para la noche los datos comprendidos entre las 20 y las 7 horas.

Los cambios en el promedio de tiempo, que los pericos pasan en sueño lento, cada hora a través del nictémero, tanto en condiciones control como experimental (después de la administración de la PCPA y de la 5-HT), se observan en la Figura 11; en esta Figura, se representan en las abscisas las horas del nictémero y en las ordenadas el promedio del tiempo, que en SL pasaron los pericos en cada hora. Las flechas indican el momento de la inyección de los fármacos, (2 a.m.) para la PCPA y (6 a.m.) para la 5-HT, las líneas continuas corresponden a los valores del control, las líneas interrumpidas a los valores después de la administración de la 5-HT y la línea punteada a los valores post-administración de la PCPA. Después de la inyección de PCPA, puede observarse la disminución significativa en el promedio del tiempo que los pericos pasaron en SL en relación a la situación control ($p < 0.001$); y posterior a la administración de la 5-HT, un aumento notable en este promedio, que resultó significativo,

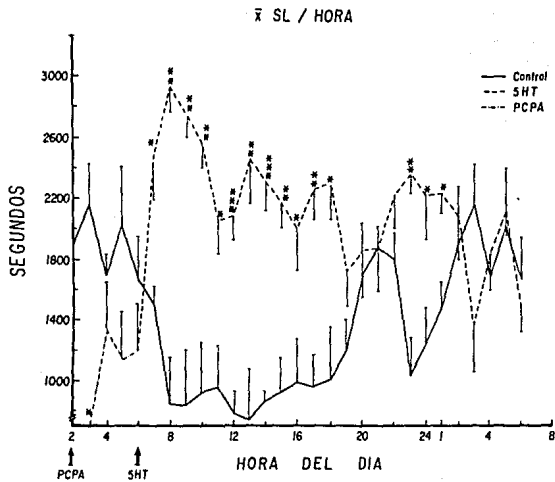


Fig.11. Promedio de tiempo que pasaron los pericos en Sueño Lento cada hora. Ordenadas, tiempo en segundos; abscisas, hora del día. Las flechas indican el momento de la administración de PCPA y 5-HT. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$.

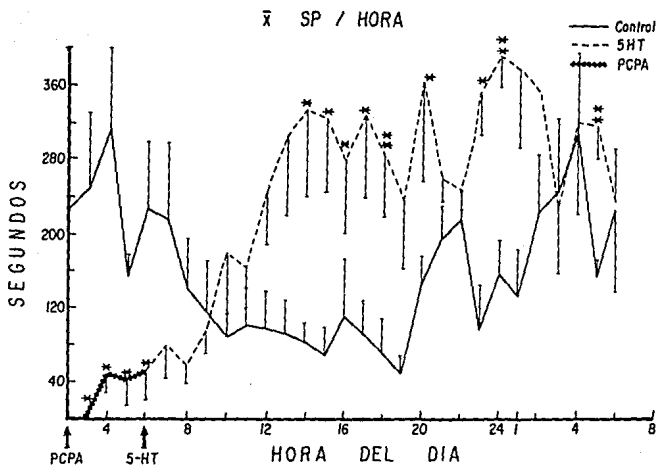


Fig. 12. Promedio de tiempo que pasaron los pericos en Sueño Paradójico cada hora. Ordenadas, tiempo en segundos; abscisas, hora del día. Las flechas indican el momento de la administración de PCPA y 5-HT. * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$.

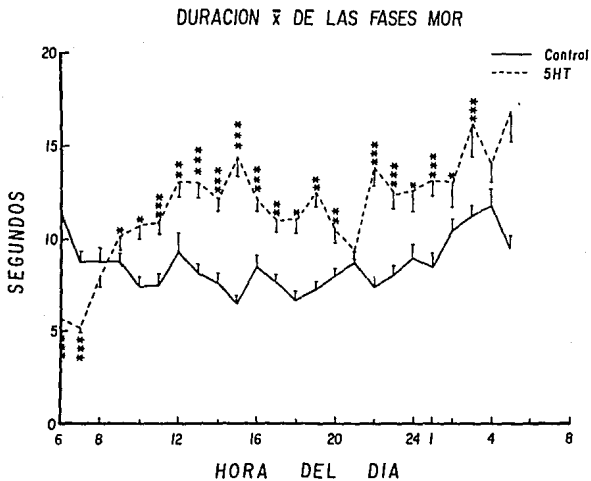


Fig. 13. Promedio de la duración de las fases de Sueño Paradójico de cada hora. Ordenadas, tiempo en segundos; abscisas, hora del día.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$.

tanto con respecto al control, ($p < 0.001$) como con respecto a la situación post-PCPA ($p < 0.001$).

En cuanto al tiempo que en promedio pasan los pericos por hora en SP, en condiciones control, fue significativamente mayor en la noche (194.1 seg.) comparado con el promedio del tiempo que pasan en el día (88.5 seg.), el grado de significancia fue de ($p < 0.001$). En la gráfica de la Figura 12, con línea continua se observan los promedios del tiempo que los pericos pasaron cada hora en SP en situación control.

La duración de las fases de SP en situación control, presentó rangos bastante amplios, oscilando de 2-100 segundos. La duración promedio de esta fase en el día (8- 19 hrs), fue de 8.3 seg. y para los registros nocturnos (20-7 hrs) el promedio fue de 11.1 seg., el análisis estadístico de la comparación de la duración promedio de la fase de SP día versus noche mostró que la diferencia fué significativa ($p < 0.01$). En la Figura 13, con línea continua se observan los valores de la duración promedio de la fase de SP en situación control, para cada hora.

El promedio de la frecuencia de fases de SP por hora en situación control, durante el día (8 a 19 Hrs.) fue de 11.4 fases/hora y el promedio de la frecuencia de fases de SP que se presentan en la noche (20 a 7 horas) fue de 20.0 fases/hora; el análisis estadístico de estos datos indica que esta diferencia es significativa ($p < 0.001$). En la Figura 14, se observan los promedios de la frecuencia de las fases de SP, en situación control y posterior a la inyección de 5-HT, los valores del

control corresponden a la línea continua y los valores del tratamiento con 5-HT a la línea interrumpida. El aumento de fases después de la administración de 5-HT, puede apreciarse en la Fig. 10.

La duración del registro control fue de 24 horas continuas, que equivalen a 86400 segundos de los cuales el promedio de los porcentajes que los pericos pasaron en cada fase fue el siguiente: 18.7 % en VA, 21.4 % en VP, 19.7 % en S, 36.0 % en SL, 3.9 % en SP y 0.3 % en pseudodespertares.

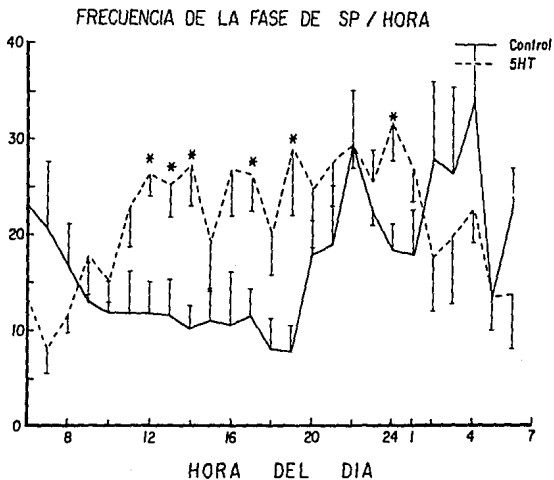


Fig. 14. Promedio de la frecuencia de fases de Sueño Paradójico por hora. Ordenadas, número de fases; abscisas, hora del día; * $p < 0.001$

EFEECTO DE LA PCPA.

La administración de la PCPA a los pericos, produjo cambios conductuales y electrofisiológicos claros. Después de la administración de la PCPA, la cantidad de sueño en los pericos disminuyó con respecto al control. El tiempo que en promedio pasaron los pericos cada hora en SL después de la inyección de PCPA fué de 989.1 seg. la comparación de este promedio con el del control que fue de 1944.2 seg. (las 4 horas de registro que se comparan, corresponden a las mismas horas del nictémero 2-6 horas y la diferencia resultó significativa ($p < 0.001$). De las 4 horas que se registraron posteriores a la inyección de la PCPA, el promedio del porcentaje de tiempo que pasaron los pericos durmiendo fue de 26.0 % para el sueño lento y 1.0 % para el sueño paradójico, la diferencia con los controles se observa en el Cuadro III.

Conductualmente los pericos presentaron constantemente regurgitaciones, arcadas y elevación del plumaje. La diferencia en el tiempo, que en promedio pasaron los pericos en SL con respecto al control durante cada una de las 4 horas posteriores a la administración del fármaco, se observa en la parte izquierda de la gráfica de la Figura 11, con línea punteada, haciéndose ostensible que el promedio del SL/hr se encuentra por abajo del promedio del SL del control.

En la Figura 12, se muestra la gráfica que corresponde a los efectos de la PCPA sobre el tiempo total que en promedio pasaron los pericos en SP en cada una de las 4 horas posteriores a la

PORCENTAJE DE TIEMPO QUE LOS PERICOS DURMIERON EN CONDICION
CONTROL Y POST-INYECCION DE PCPA.

CONDICION		
TIPO DE SUEÑO	CONTROL	POST-PCPA
SL	53.9 +5.2	26.0 +8.1
SP	6.5 +1.6	1.0 +0.5

Cuadro III. Los valores de sueño, indican el porcentaje promedio del tiempo total de registro (4 horas), en cada condición. Los registros, se efectuaron entre las 2 y las 6 a.m. tanto en condiciones control, como experimental (post-PCPA).

inyección del fármaco (línea punteada), en donde también es evidente la disminución del promedio de SP en cada hora.

Los valores del tiempo promedio de SP por hora en situación control y post-PCPA fueron respectivamente de 235.3 seg. y 37.2 seg. el análisis estadístico de estos promedios fué significativo ($p < 0.001$).

ADMINISTRACION DE 5-HT.

La administración de 5-HT, bloqueó el efecto inhibitor del sueño producido por la PCPA, restableciendo y aún rebasando las cantidades tanto de SL como de SP exhibidas por los animales en condiciones control.

El tiempo promedio que en SL los pericos pasaron cada hora después de la administración de 5-HT (Fig. 11 línea interrumpida) aumentó significativamente desde la primera hora, durante este efecto alrededor de 12 horas después de la inyección. Tomando en cuenta las 24 horas de registro, el promedio de tiempo que los pericos pasaron en SL para la situación control fue 1294.3 seg. y para la situación post-administración de 5-HT fue de 2155.6 seg., el aumento del SL después de la administración de 5-HT fue significativo ($p < 0.001$).

Después de la administración de la 5-HT, el promedio del tiempo por hora que los pericos pasaron en SP, se incrementó progresivamente durante las 3 horas siguientes a la inyección de la sustancia (Fig. 12). El promedio del tiempo, que los pericos pasaron en SP durante estas 3 primeras horas fue menor al valor promedio por hora exhibido, en condiciones control, pero mayor a

dicho promedio obtenido después de la administración de PCPA. A partir de la cuarta hora post-inyección de 5-HT, la cantidad de tiempo invertido por los animales en SP, rebasó de manera significativa (para las horas marcadas con * $p < 0.05$) los valores obtenidos en condiciones control, manteniéndose el efecto por 16 horas. En las 4 últimas horas de registro, los valores del promedio de SP en situación post-inyección de 5-HT fueron semejantes a los valores del promedio del control.

De las 24 horas que duraron tanto el registro control como el registro post-inyección de 5-HT, los valores promedio de SP por hora fueron los siguientes, 143.0 seg. en el control y 263.3 seg. después de la administración de la 5-HT, el análisis estadístico dió una significancia de $p < 0.001$. En la gráfica de la Figura 12 se observan los promedios por hora de las diferentes situaciones.

En cuanto a la duración promedio de las fases de SP, después de la administración de la 5-HT, aumentó con respecto a la duración promedio exhibida en condiciones control, manteniéndose después de la tercera hora siempre arriba de los valores controles (Fig. 13), siendo la duración promedio de las fases de SP en el control de 9 seg. y en el experimental de 11.8 seg. (Cuadro IV) la diferencia resultó significativa ($p < 0.001$).

En la Figura 15, se muestra una fase de SP que corresponde a un registro de la fase experimental después de la administración de 5-HT, la duración de ésta fase de SP es de 31.6 seg. la velocidad del registro es de 12 mm/seg.

La administración de la 5-HT, produjo una restauración progresiva en la cantidad de fases de SP que se presentan por hora. Aunque en las primeras tres horas de registro postinyección, la frecuencia de fases por hora fue menor a la observada en condiciones control, (promedio 15.6 fases/hora) a partir de la cuarta hora rebasó estos valores manteniendose por arriba durante todo el tiempo del estudio (Fig. 14). La Figura 16 corresponde a un registro con 6 fases de SP para ilustrar la frecuencia de aparición de la fase de SP después de la administración de 5-HT, cuyo promedio es de 22.1 fases/hora, la comparación entre el promedio de la frecuencia de fases que se presentan por hora en el control versus el promedio de la frecuencia de fases que se presentan por hora después de la administración de 5-HT (Cuadro IV), fue significativa $p < 0.001$.

En el Cuadro V, se muestran los porcentajes del tiempo que los pericos pasaron en SL y SP durante el periodo de registro de 24 horas, en condiciones control y bajo el efecto de la 5-HT. Se observa un aumento significativo tanto del SL como del SP producido por la 5-HT.

AUMENTO DE LA DURACION Y DE LA FRECUENCIA DE LAS FASES DE SUENO PARADOJICO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 5-HT EN EL PERICO PRETRATADO CON PCPA.

FASE DE SUENO PARADOJICO	DURACION PROMEDIO (seg.) DE LA	PROMEDIO DEL NUMERO DE FASES DE SP/HORA
CONTROL	9.0 + 0.14	15.6 + 1.7
POST-5-HT	11.8 + 0.18 *	22.1 + 1.1 *
Cuadro IV.		* P<0.001

PORCENTAJE DE TIEMPO QUE LOS PERICOS DURMIERON EN CONDICION CONTROL Y POST-INYECCION DE 5-HT.

TIPO DE SUEÑO	CONDICION	
	CONTROL	EXPERIMENTAL
SL	36.0 +2.2	60.4 +2.8
SP	3.9 +0.6	7.1 +1.1

Cuadro V. Los valores de sueño indican el porcentaje promedio del tiempo total de registro (24 horas) en cada condición.

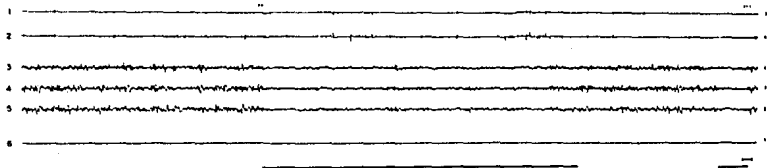


Fig. 15. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradójico en condiciones post-5HT. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Las barras gruesas horizontales marcan las fases de SP. Calibración 50 μ V; 5 seg.

SUENO PARADOJICO

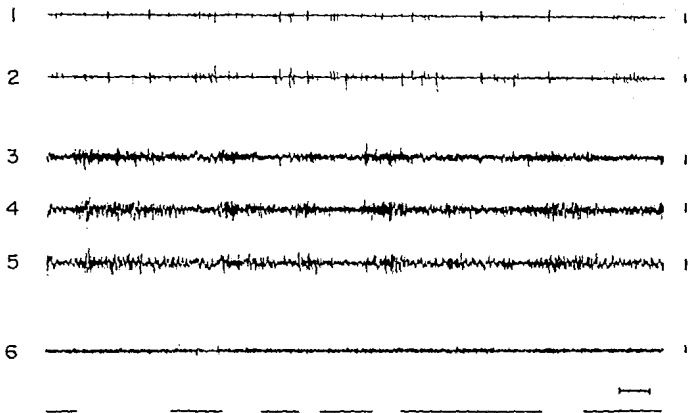


Fig. 16. Patrones EEG de la fase de Sueño Paradojico en condiciones post-SHT. 1 y 2, Electro-oculograma izquierdo y derecho respectivamente, 3, EEG del lóbulo izquierdo, 4, EEG de la región anterior del hiperestriado, 5, EEG de la región posterior del hiperestriado, 6, Electromiograma de los músculos de la nuca. Las barras gruesas horizontales marcan las fases de SP. Calibración 50 μ V; 5 seg.

DISCUSION.

Las características electrofisiológicas y conductuales de los estados de vigilancia de Aratinga sp. concuerdan en general con lo reportado para otras aves por diferentes autores, en pollo (Klein y Jouvet 1964; Ookawa 1964); en pichón (Tradardi 1966; Van Twyver y Allison 1971 y 1972; Walker y Berger 1972); en pollo y pichón (Hishikawa y cols. 1969); en gallinas (Karmanova y cols. 1970); en el pato (Zepelin y cols. 1982); en el ganso (Dewasmes y cols. 1985) y en el periquito australiano: Ayala-Guerrero 1989).

Un patrón de ondas lentas semejante al que se presentaba ocasionalmente durante la vigilia pasiva en el hiperestriado del perico, también ha sido descrito en otras especies de aves, tales como el pichón (Tradardi 1966), en halcones (Rojas-Ramírez y Tauber 1970), en el pollo (Ookawa 1972) y en el pato (Zepelin y cols. 1982).

La fase de somnolencia en Aratinga sp. presenta características tanto conductuales como electrofisiológicas que la diferencian de los otros estados de vigilancia, lo cual facilita delimitarla con precisión. De acuerdo a Ruckebush y Toutain (1977), esta fase se relaciona con el grado de habituación al medio, lo que podría indicar, en el caso particular de Aratinga sp., una buena habituación. Esto se ve apoyado por el hecho de que los pericos se adaptan fácilmente a las condiciones de cautiverio.

Como ya se indicó en los resultados, las características

conductuales que diferencian a la somnolencia de los otros estados de vigilancia son las siguientes: se presentan parpadeos lentos pero frecuentes, mientras que durante la vigilia pasiva, con la cual conductualmente pudiera confundirse, los parpadeos son esporádicos y rápidos. Contrariamente, durante el SL no hay parpadeos y a diferencia de la somnolencia, los ojos permanecen casi siempre cerrados. La elevación del plumaje del perico dando la apariencia de un aumento de volumen corporal, es casi exclusiva de esta fase, lo mismo que los bostezos.

La actividad cerebral exhibida por el perico durante la somnolencia está constituida por ondas de frecuencias mezcladas y amplitud que aumenta y disminuye en forma progresiva, también ha sido descrita en la gallina por Ookawa (1972), en el pichón por Van Twyver y Allison (1972), en el buho por Susic y Kovacevic (1973), en el ganso por Dewasmes y cols. (1985), en el perico por Vasconcelos-Dueñas (1984) en la paloma de alas blancas por Ayala-Guerrero y Vasconcelos-Dueñas (1988) y en el periquito australiano por Ayala-Guerrero (1989). La fase de somnolencia podría ser equivalente a otros estados que han reportado algunos autores en otras especies con diferentes nombres, pero que comparten características con la somnolencia, como el estado semejante al sueño descrito por Karmanova y Churnosov en las gallinas (1972) y el reposo diurno descrito por Karadzic y cols. (1973) en el buho blanco.

Durante el sueño lento, las características tanto conductuales como electrográficas, son las mismas reportadas para

la mayoría de las aves estudiadas. En esta fase, a diferencia de la somnolencia, los pericos generalmente permanecen con los dos ojos cerrados, aunque ocasionalmente abren un ojo, o bien presentan los ojos no completamente cerrados (como una rendija), no hay parpadéos, pudiendo apreciarse solamente algunos movimientos del globo ocular. La sincronización de la actividad eléctrica del hiperestriado es muy clara y la amplitud de las ondas es mayor a los 150 μ V.

El inicio del SP no es anunciado por un cambio conductual, los pericos continúan con la misma posición que tomaron al inicio del SL siendo la desincronización de la actividad cerebral la que marca el inicio de esta fase. Es indispensable llevar a cabo en forma simultánea el registro eléctrico y el registro conductual, porque la sola desincronización seguida al SL, puede no siempre ser indicación de la instalación de una fase de SP, ya que en algunas ocasiones durante el SL, si el perico mueve un dedo de una de las patas se produce una desincronización transitoria, cuyo significado es solamente una breve interrupción de SL y no la presencia de SP.

Los movimientos oculares rápidos característicos de la fase de SP en los mamíferos, también han sido descritos en varias especies de aves: en el pichón (Tradardi, 1966); en gallinas (Karmanova y cols., 1970); en la paloma de alas blancas (Ayala-Guerrero y Vasconcelos-Dueñas, 1988); en el perico (Ayala-Guerrero y cols., 1988); en el periquito australiano (Ayala-Guerrero, 1989).

Los movimientos oculares rápidos no se presentan en todas las fases de SP en el perico, hay fases en las cuales estan ausentes, esto puede deberse a la corta duración, que es del orden de segundos, a diferencia de lo observado en los mamíferos en los cuales, las fases duran minutos y en el transcurso de las cuales hay periodos con y sin movimientos oculares.

La actividad muscular registrada en Aratinga sp. en muchas fases de SP disminuyó notablemente, esto concuerda con lo reportado por Tradardi (1966) para el pichón, por Karmanova (1970) para las gallinas y por Susic y Kovacevic (1973) para el buho. En Aratinga sp. no encontramos una verdadera atonía muscular semejante a la reportada por Rojas-Ramírez y Tauber (1970) en el halcón y Dewasmes y cols. (1985) en el ganso. Las variaciones en la actividad de los músculos que se observan en el registro del EMG tuvieron relación con la posición de la cabeza; cuando los pericos apoyan la cabeza hacia atrás el EMG presenta la menor actividad, haciendose el registro casi isoelectrico y cuando mantienen erguida la cabeza o la apoyan sobre la quilla el EMG conserva la misma actividad que exhibía durante el SL. Cuando los animales duermen con la cabeza bajo el ala, tampoco se presenta disminución notable del EMG en comparación con la actividad exhibida durante el SL; estas observaciones concuerdan con las de Tradardi (1966) quien señala que la falta de atonía de los músculos de la nuca son debidos a la falta de apoyo en la cabeza de las aves al dormir, mientras que en los mamíferos la posición de apoyo que toman favorece la relajación de los

músculos y les permite llegar a la atonía.

Las mioclonias, las cuales sobresalen en medio de un EMG hipotónico durante las fases de SP y que no se ha reportado en la mayoría de las aves estudiadas, constituyen una característica mas del SP de Aratinga sp.; Entre las pocas especies de aves en las que se han descrito estas mioclonias se encuentra el buho Strix aluco (Susic y Kovacevic en 1973).

Generalmente, todas las características que se han descrito forman parte del SP y se presentan simultáneamente, sin embargo hay algunas fases en las que no se presentan todas las características.

La distribución del sueño en el transcurso del nictémero, indica que el perico es un animal polifásico que puede dormir en cualquier momento, sin embargo hay diferencias estadísticamente significativas cuando se compara la distribución diurna contra la nocturna, a pesar de que los registros se realizaron con luz continua, condición que es necesaria para llevar a cabo en forma paralela el registro conductual, y así poder interpretar correctamente los registros electrográficos. Las fases de SP están distribuidas a través de todo el nictémero, sin embargo fueron mas numerosas y de mayor duración en el transcurso de la noche. Esto pudiera ser la expresión de mecanismos endógenos reguladores de la distribución del sueño, los cuales se ponen en evidencia por la persistencia de ritmos circadianos en un medio ambiente libre de señales del tiempo externas (Bórbely y Neuhaus, 1978).

La administración de PCPA, aunque no produjo un insomnio total, si trajo como consecuencia una disminución altamente significativa ($p < 0.001$) de las dos fases de sueño. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Vasconcelos-Dueñas en 1984 y López en 1986, quienes reportaron haber observado insomnio total. Estas diferencias, pudieran explicarse en base a la dosis empleada, ya que en este estudio la dosis utilizada de PCPA fue de 300 mg/Kg de peso corporal y en los reportes antes mencionados se emplearon 400 mg/Kg de peso. Los resultados del presente trabajo concuerdan con lo reportado por Ursin en 1972, quien observó que al administrar dosis menores de PCPA (200 mg/kg) que las reportadas para provocar insomnio total en gato (Delorme en 1966 y Pujol en 1971), se presentaron cambios en el SL que consistieron en: disminución de la parte de sueño profundo y poco efecto en la parte de sueño ligero y del SP. En 1968 Koella y cols., reportaron que a dosis menores (50-200 mg/kg) que las que producen insomnio total en el gato (400 mg/Kg) el decremento de ambas fases de sueño es variable. Parecería pues que hay una relación dosis efecto de la PCPA.

En algunas ocasiones, la valoración de los efectos de la PCPA se ve dificultada porque existe una disociación entre la conducta y los patrones de la actividad eléctrica del hiperrestrado. Ya que durante la vigilia conductual el trazo muestra ondas lentas y amplias y cuando el perico muestra características conductuales de SL la actividad eléctrica del hiperrestrado presenta bajo voltaje.

La disminución del sueño causada por la administración de la PCPA fue bloqueada por la inyección subsecuente de 5-HT, produciéndose la recuperación del sueño. Esta acción se manifestó en forma diferente sobre el SL y el SP. La primera fase en reaparecer fue el SL, lo cual es semejante a lo observado por Sallanon y cols. en 1983; y por Koella y cols. en 1968; quienes reportan que en gatos pretratados con PCPA, después de la administración de 5-HTP reaparece primero la fase de SL y posteriormente la fase de SP; estos mismos resultados fueron observados por López en 1986 en el perico Aratinga canicularis.

El insomnio prolongado observado en el perico después de la administración de PCPA, pudiera ser el resultado de diversos factores, tales como:

A) Acción irritativa sobre el peritoneo de la substancia administrada (PCPA + vehículo).

B) Estimulación dolorosa producida por la inyección y/o la presión intraperitoneal ejercida por la substancia administrada.

C) Efecto farmacológico, específico o inespecífico, ejercido por la PCPA a través de la inhibición de la síntesis de 5-HT.

En trabajos anteriores llevados a cabo en nuestro laboratorio (Vasconcelos-Dueñas, 1984), se observó al inyectar solamente el vehículo, que si bien hubo un ligero insomnio, este fue de una corta duración significativamente menor al obtenido después de la administración de la PCPA. Estos resultados, descartan las situaciones mencionadas en los incisos A y B, sugiriendo la posibilidad C.

La inyección de 5-HT, a pesar de ser una manipulación que produce "Stress" y dolor, abolió casi de manera inmediata el insomnio producido por la PCPA, ya que durante la primera hora no solamente se obtuvieron niveles de SL semejantes a los observados en condiciones control, sino que fueron rebasados de manera significativa. La rapidez relativamente elevada de estos efectos, podría indicar que esta amina es capaz de atravesar la BHE en el perico tal como ha sido descrito en el caso de otras aves (Hehman y cols. 1961; Spooner y Winters 1965; Spooner y cols. 1968;) hecho que facilita el estudio de la acción directa de la 5-HT sobre el SNC; o bien que entre al cerebro por los sitios en los cuales no existe la BHE (hipófisis). En los mamíferos hay datos contradictorios. Axelrod e Inscoe (1963) reportan datos negativos al respecto. Sin embargo otros autores reportan transporte parcial a través de dicha barrera (Shore y cols. 1957; Udenfriend y cols. 1957; Karki y Paasonen 1959; Bulat y Supek 1967, 1968; Fügner y Hoefke 1971; Mosko y Jacobs 1974).

Después del incremento inicial, significativamente elevado, que originó la administración de 5-HT sobre el SL, hubo una tendencia general a disminuir sus valores, pero sin llegar a los niveles de insomnio originados por la PCPA, sino a los observados en condiciones control, hecho que ocurrió aproximadamente 20 horas después de la inyección. Koella y cols. en 1968 observaron que en el gato después de la administración de 5-HTP, post-PCPA se presentó un periodo de sueño de aproximadamente 8 horas y después de ese tiempo se hicieron frecuentes los periodos de

despertar. En el perico pretratado con duradero sobre el sueño como la 5-HT; López (1986) reportó 12 horas de efecto, presentándose los valores mas altos de SL en la tercera hora post-5HTP. Nuestros resultados ponen en evidencia que la administración de 5-HT tiene una acción inductora de sueño. Sin embargo, no tenemos los elementos necesarios para precisar, si la serotonina tiene un efecto directo o indirecto, ya que es posible que esta substancia pudiera actuar como una neurohormona induciendo la síntesis de un factor hipnogénico el cual sería secundariamente el responsable de la instalación del sueño lento y/o del sueño paradójico (Sallanon y col., 1981; Drucker-Colin y col.).

Aunque en menor grado que el SL, la 5-HT también mostró una acción restauradora del SP, a partir de la primera hora en la cual se obtuvieron los valores mas bajos, la recuperación del SP se incrementó gradualmente hasta alcanzar los valores del control. El promedio del número de fases de SP por hora, inicialmente estuvo por abajo del control, pero a partir de la hora 5 después de la administración de la amina, los valores no solamente alcanzaron los niveles control, sino que fueron significativamente mayores. Este aumento se mantuvo durante 15 horas, ya que después de la hora 20 regresó a los niveles control, sin descender a los niveles observados después de la administración de la PCPA. Esto indica que después de este número de horas todavía se manifiesta el efecto restaurador de la 5-HT, facilitando los mecanismos que disparan esta fase de sueño.

A juzgar por los resultados, parece ser que existen diferentes mecanismos que controlan de manera independiente la frecuencia y la duración de las fases de SP, y que estos últimos tienen cierto nivel de saturación, ya que la administración de 5-HT estimuló los niveles de disparo hasta alcanzar valores significativamente mayores a los observados en condiciones control; pero en el caso de la duración, aunque también se vió estimulada, sus valores de recuperación alcanzaron únicamente los niveles control. La curva de la duración promedio de las fases de SP por hora después de la administración de 5-HT fue semejante a la curva del control aunque se observaron valores mayores. La comparación de la duración promedio del SP en situación control y experimental en las 24 horas de registro de cada condición resultó significativa ($p < 0.001$). La 5-HT a la dosis empleada además de aumentar el porcentaje de sueño total, modificó la duración de las fases de SL ya que en algunos casos presentaron duraciones hasta de una hora, sobre todo al inicio de los ciclos de sueño y duraciones muy cortas se encontraron en medio de las fases de SP y solo alcanzaron 3 segundos. Estos pequeños fragmentos en la duración del SL, podrían explicarse en base a la alta frecuencia de disparo del SP originada por la 5-HT, cuyos episodios aparecen interrumpiendo brevemente al SL. Es importante señalar que ni la gran duración del SL al principio de los ciclos, ni la duración tan corta entre las fase de SP es encontrada en condiciones de control.

La fase de SP siempre fue precedida por una fase de SL en

condiciones control. Esta secuencia se alteró en la situación experimental y algunas fases de SP fueron precedidas de somnolencia y no de SL. En 1986 López reportó que la administración de 5-HTP a pericos pretratados con PCPA les restablecía el sueño por 12 horas con la secuencia de SL-SP característica de situaciones control; pero que después de ese tiempo y por un período aproximado de 60 horas, quedaba alterada la secuencia de las fases de sueño presentandose el SP a partir de la somnolencia. Koella y cols. habían reportado con anterioridad (1968) este mismo hallazgo en el gato. Estos resultados sugieren la intervención de la serotonina en la organización de la secuencia de disparo de las fases de sueño.

De acuerdo a los resultados descritos en este trabajo experimental, podemos llegar a las siguientes conclusiones.

CONCLUSIONES.

- 1.-La administración de PCPA en el perico Aratinga sp., inhibe el sueño. Este efecto fue inmediato a diferencia del observado en mamíferos.
- 2.-La administración de 5-HT bloquea el insomnio producido por la PCPA, restaurando el sueño aún a niveles superiores a los observados en condiciones control.
- 3.-En el perico, y posiblemente en las aves en general, existen mecanismos serotoninérgicos reguladores de los estados de vigilancia.

LITERATURA CITADA.

- 1.-Aprison, M. H. y Takahashi, R., Biochemistry of the avian central nervous system-II., Journal of Neurochemistry, 1965,12:221-230.
- 2.-Aserinsky, E., Periodic respiratory patterns occurring in conjunction with eye movements during sleep., Science., 1965,150,763-766.
- 3.-Axelrod, J. e Inscoc, J. K., The uptake and binding of circulating serotonin and the effect of drugs., J. Pharmacol. Exp. Ther.,1963,141:161-165.
- 4.-Ayala-Guerrero, F., Sleep in the tortoise Kinosternon sp., Experientia., 1987,43:296-298.
- 5.-Ayala-Guerrero, F., Sleep patterns in the parakeet Melopsittacus undulatus., Physiology and Behavior., 1989,46:787-791.
- 6.-Ayala-Guerrero, F., Calderón, A. y Pérez, M.C., Sleep patterns in a chelonian reptile (Gopherus flavomarginatus). Physiology and Behavior., 1988,43:585-589.
- 7.-Ayala-Guerrero, F., Pérez, M.C. y Calderón, A., Sleep patterns in the bird Aratinga canicularis., Physiology and Behavior.,1988,43:585-589.

- 8.-Ayala-Guerrero, F. y Vargas-Reyna, L., Sleep and wakefulness in the lizard Ctenosaura similis., Bol. Estud. Med. Biol. Mex. 1987,35:25-33.
- 9.-Ayala-Guerrero, F. y Vasconcelos-Dueñas, I., Sleep in the dove Zenaida asiatica., Behavioral and Neural Biology., 1988,49:133-138.
- 10.-Azmitia, E.C., The CNS serotonergic system: progression toward a collaborative organization., Psychopharmacology., 1987,7:61-72.
- 11.-Bauchot, R., La phylogénie du sommeil chez les vertébrés., Ann. Biol., 1984,23:367-392.
- 12.-Bert, J., Action de la p-chlorophénylalanine sur le sommeil du babouin Papio papio., Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1972,33:99-103.
- 13.-Bert, J. y Balzamo, E., Differentiation des effets de la PCPA sur le sommeil de deux primates appartenant au genre papio., Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,1974,37:161-166.
- 14.-Bobillier, P., Froment, S., Segun, S. y Jouvet, M., Effeccts de la P-chlorophénylalanine et du 5-hydroxytryptophane sur le sommeil et le metabolisme central des monoamines et des proteins chez le chat., Biochem. Pharmacol.,1973,22:3077-3090.
- 15.-Bobillier, P., Seguin, S., Petitjean, F., Salvvert, D.,

- Touret, M. y Jouvett, M., The raphe nuclei of the cat brain stem a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography., Brain Research., 1976, 113:449-486.
- 16.-Borbely, A.A. y Neuhaus, H.U., Daily pattern of sleep, motor activity and feeding in the rat: effects of regular and gradually extended photoperiods., J. Comp. Physiol., 1978, 124:1-14.
- 17.-Bradley, P.B. y Elkes, J., The effects of some drugs on the electrical activity of the brain., Brain., 1957, 80:77-117.
- 18.-Brodal, A., Taber, E. y Walberg, F., The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II Efferent connections., J. Comp. Neurol., 1960, 114:239-260.
- 19.-Brodie, B.B. y Shore, P.A., A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957a, 66:631-642.
- 20.-Brodie, B.B., Tomich, E.G., Kuntzman, R. y Shore, P.A., The mechanism of action of reserpine: Effect of reserpine on capacity of tissue to bind serotonin., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957b, 119:461-467.
- 21.-Bulat, M. y Supek, Z., The penetration of 5-Hydroxytryptamine through the blood-brain barrier., Journal of Neurochemistry., 1967, 14:265-271.

- 22.-Bulat, M. y Supek, Z., Passage of 5-Hydroxytryptamine through the blood-brain barrier, its metabolism in the brain and elimination of 5-Hydroxyindoleacetic acid from th brain tissue., *Journal of Neurochemistry.*, 1968,15:383-389.
- 23.-Campbell, S.S. y Tobler, I., Animal Sleep: A review of sleep duration across phylogeny., *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.*, 1984,8:269-300.
- 24.-Celesia, G.G. y Jasper, H.H., Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation., *Neurology.*, 1966,16:1053-1064.
- 25.-Cohen, H.B., Ferguson, J.M., Henriksen, S.J., Stolk, J.M., Zarcone, V.J., Barchas, J.D. y Dement, W.C., Effects of chronic depletion of brain serotonin on sleep and behavior., *Proc. Am. Psychol. Assoc.*, 1970,78:831-832.
- 26.-Cordeau, J.P., Champlain, J. y Jacks, B., Excitation and prolonged waking produced by catecholamines injected into the ventricular system of cats., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1971,49:627-631.
- 27.-Costa, E. y Aprison, M., Distribution of intracarotidly injected serotonin in the brain., *Am. J. Physiol.*, 1958,192:95.
- 28.-Costa, E., Groppetti, A. y Naimzada, M.K., Effects of amphetamine on the turnover rate of brain catecholamines

- and motor activity., Brit. J. Pharmacol.,1972,44:742-752.
- 29.-Craigie, E.H., The cell structure of cerebral hemispheres of the humming bird., J. Comp. Neurol., 1932,56:135-168.
- 30.-Chastrette, N. y R. Cespuaglio., Influence of propiomelanocortin derived peptides on the sleep-wake cycle of the rat., Neuroscience Letters., 1985,62:365-370.
- 31.-Dahlström, A. y Fuxe, K., Evidence for existence of monoamine containing neurons in the central nervous system: I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons., Acta Physiol. Scand.,1964,62:1-55.
- 32.-Dahlström, A. y Fuxe, K., Evidence for existence of monoamine neurons in the central nervous system: II Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbo-spinal neuron systems., Acta Physiol. Scand., 1965,64:1-36.
- 33.-Delorme, F., Froment, J.L. y Jouvet, M., Suppression du sommeil par la p.chlorométhamphétamine et la p.chlorophénylalanine., C. R. Soc. Biol. (Paris)., 1966, 160:2347-2351.
- 34.-Dewasmes, G., Cohen-Adad, F., Harry, K. y Le Maho, Y., Sleep changes in long-term fasting geese in relation to lipid and protein metabolism., Am. J. Physiol.,1984,:663-670.

- 35.-Dewasmes, G., Cohen-adad, F., Koubi, H. y Le Maho, Y.,
Polygraphic and behavioral study of sleep in geese:
Existence of nuchal atonia during paradoxical sleep.,
Physiology and Behavior.,1985,35:67-73.
- 36.-Domino, E.F. y Stawiski, M., Modification of the cat sleep
cycle by hemicholinium-3, a cholinergic antisyntesis
agent., Research Communications in Chemical Pathology and
Pharmacology.,1971,2:461-467.
- 37.-Dubé, L. y Parent, A. The monoamine containing neurons in
avian brain: I A study of the brain stem of the chicken
(Gallus domesticus) by means of fluorescence and
acetylcholinesterase histochemistry., J. Comp. Neurol.,
1981,196:695-708.
- 38.-Erspamer, V., Recent research in the field of 5-
hydroxytryptamine and related indolealkylamines., Progress
in Drug Research.,1961,3:290.
- 39.-Falck, B.Y., Hillarp, N.A., Thieme, G. y Torp, A.,
Fluorescence of catechol amines and related compounds
condensed with formaldehyde., J.Histochem. Cytochem.,
1962,10:348-354.
- 40.-Feldman, M.S.L. y Waller, H.J., Dissociation of
electrocortical activation and behavioural arousal.,
Nature.,1962,196:1320-1322.

- 41.-Fernstron, J.D. y Wurtman, R.J., Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophane levels., Science.,1971,173:149-152.
- 42.-Findlay, A.L.R. y Holyward, J.N., Spontaneous activity of single neurones in the hypothalamus of rabbits during sleep and waking., J. Physiol. (London).,1969,201:237-258.
- 43.-Florio, V., Scotii de Carolis, A. y Longo, V.G., Observations on the effect of DL Parachlorophenylalanine on the electroencephalogram., Physiology and Behaviour., 1968,3:861-865.
- 44.-Friedman-Saavedra, R. Estudio de sueño en la tortuga Gopherus berlandieri. Tesis de Licenciatura, (Biología). Facultad de Ciencias, UNAM. México, D.F. 1982.
- 45.-Fügner, A. y Hoefke, W., A sleep-like state in chicks caused by biogenic amines and other compounds; quantitative evaluation., Drug Research.,1971,21:1243-1247.
- 46.-Garattini, S., Lamesta, L., Mortari, A., Palma, V. y Valzelli, L., Pharmacological and biochemical effects of 5-Hydroxytryptamine in adrenalectomized rats., J. Pharmacol., 1961,13:385-388.
- 47.-Gassel, M., Ghelarducci, B., Marchiafava, L. y Pompeiano, O. Phasic changes in blood pressure and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in

- unrestrained cats., Arch. Ital. Biol.,1964,102:530-544.
- 48.-Gluckman, M. I., Hart, E. R., y Marrazi, A. S., Cerebral synaptic inhibition by serotonin and iproniazid., Science., 1957,126:448-449.
- 49.-Gottesmann, C., Reserpine et vigilance chez le rat., C. R. Soc. Biol. (Paris).,1966,160:2056-2061.
- 50.-Green J. P., Histamine and Serotonin. En: Basic Neurochemistry, (Siegel, J. G., Albers, R. W., Agranoff, B. W., y Molinoff, B.P. eds.), Raven Press, New York . p.p. 253-269,1989.
- 51.-Hartmann, E., Reserpine: Its effects on the sleep-dream cycle in man., Psychopharmacology.,1966,9:242-247.
- 52.-Hazra, J., Effect of hemicholinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat, European Journal of Pharmacology., 1970,11:395-397.
- 53.-Hehman, K. N., Vonderahe, A. R. y Peters, J. J., Effect of serotonin on behavior, electrical activity of the brain, and seizure threshold of the newly hatched chick., Neurology (Minneap)., 1961,11:1011-1016.
- 54.-Hernández-Peón, R., Sleep induced by localized electrical or chemical stimulation of the forebrain., Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1962,14:419-430.

- 55.-Hernández-Peón, R., Chavez-Ibarra, G., Morgane, J.P. y Timonaria, C., Limbic cholinergic pathways for sleep and emotional behavior., *Experimental Neurology.*, 1963,8:93-111.
- 56.-Hishikawa, Y., Cramer, H. y Kuhlo, W., Natural and melatonin-induced sleep in young chickens. A behavioral and electrographic study., *Exp. Brain Res.*, 1969,7:84-94.
- 57.-Hobson, J.A., The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1965,19:41-62.
- 58.-Hobson, J.A., Mc Carley, R.W., Pivik, T. y Freeman, R., Selective firing by cat pontine brain stem., *J. Neurophysiol.*, 1974,37:497-511.
- 59.-Hobson, J.A., Mc Carley, R.W. y Wyzinski, P.W., Sleep cycle oscillation reciprocal discharge by two brain neuronal groups., *Science.*, 1975,189:55-58.
- 60.-Hoyland, V.J., Shillito, E.E. y Vogt, M., The effect of parachlorophenylalanine on the behaviour of cats., *Br. J. Pharmacol.*, 1970,40:659-667.
- 61.-Huitrón-Resendiz, S. Estudio comparativo del sueño en tres especies de reptiles. Tesis de Maestría, (Biología). Facultad de Ciencias, UNAM. México, D.F. 1989.
- 62.-Jacobs, B.L., Heym, J., Steinfels, G.F. y Trulson, M.E., Activity of Brain Serotonergic Neurons. En: *Sleep Disorders:*

Basic and Clinical Research., (Gibson, C.J. and Chase, M.H. eds.) Spectrum Publications, New York. p.p.573-589,1983.

- 63.-Jéquier, E., Lovenberg, W. y Sjoerdsma, A., Tryptophan hydroxylase inhibition: the mechanism by which p-chlorophenylalanine depletes rat brain serotonin., Mol. Pharmacol.,1967,3:274-278.
- 64.-Jones, B.E., The respective involvement of noradrenaline and its deaminated metabolites in waking and paradoxical sleep: a neuropharmacological model., Brain Research.,1972,39:121-136.
- 64.-Jouvet, M., Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique., Arch. Ital. Biol.,1962,100:125-206.
- 65.-Jouvet, M., Biogenic amines and the states of sleep., Science., 1969,163:32-41.
- 66.-Jouvet, M., The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle., Ergeb. Physiol.,1972,64:165-305.
- 67.-Jouvet, M., Neuropharmacology of the sleep-waking cycle. En: Psychopharmacology. (Iversen, L.L., Iversen, S.D. y Snyder, S.H., eds.). New York, Plenum. p.p.262,1977.
- 68.-Jouvet, M., Sallanon, M., Petitjean, F. y Bobillier, P., Serotonergic and non-serotonergic mechanisms in sleep.

En: Sleep Disorders: Basic and Clinical Research (Gibson, C.J. y Chase, M.H. eds.) Spectrum Publications, New York. p.p. 557-571,1983.

- 69.-Jouvet, M., The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis., Arch. Ital. Biol.,1988,126:259-274.
- 70.-Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J.F. y Renault, J., Insomnie permanente et diminution de la sérotonine cérébrale par lesion du système du raphé chez le chat., J. Physiol. (Paris),1967,59:248.
- 71.-Jouvet, M. y F, Michel., Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat decortique et mesencephalique chronique., C. R. Soc. Biol. (Paris),1959,153:422-425.
- 72.-Kaneko, C.R.S., Evinger, C. y Fuchs, A.F., Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements., J. Neurophysiol.,1981,46:761-784.
- 73.-kanzow, E. y Krause, D., Vasomotorik der hirnrinde in den phase desynchronisierter EEG activitan imm natuerlichen schalaf der kataze. Pflüger., Arch. ges. Physiol., 1962,274:447-458.
- 74.-Karadzic, V., Kovacevic, R. y Momirov, Proceedings of the First European Congress on Sleep Research. (Koella, W. P. y Levin, P., eds.), Basel, Karger. p.p. 283-285,1973.
- 75.-Kärki, N.T. y Paasonen, M.K., The influence of iproniazid

and raunescine on the penetration of 5-Hydroxytryptamine into brain tissue from the circulation., Acta Pharmacol. et Toxicol.,1959,16:20-27.

76.-Karmanova, I.G. y Churnosov, E.V., Electrophysiological investigation of natural sleep and wakefulness in tortoises and chickens., Zhurnal Evolyutsionnoi Biokhimi i Fiziologii.,1972,8:59-66.

77.-Karmanova, I.G., Khomutetskaya, O.E. y Churnosov, E.V., Paradoxical sleep in hens., Zhurnal Evolyutsionnoi Biokhimi i Fiziologii.,1970,6:320-328.

78.-Katzung, B.G. Introducción a la farmacología de los medicamentos del sistema nervioso central. En: Farmacología Básica y Clínica. Ed. El manual moderno. México, D. F. p.p.229, 1984.

79.-Key, G.J., Electrocortical changes induced by perfusion of catecholamines into the brain stem reticular formation., Neuropharmacology.,1975,14:41-52.

80.-Klein, M., Michel, F. y Jouvet, J., Etude polygraphique du sommeil chez les oiseaux., C. R. Soc. Biol. (Paris), 1964,158:99-103.

81.-Koe, B.K. y Weissman, A., p-Chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1966,154:499-516.

- 82.-Koella, W.P., Feldstein, A. y Czicman, S., The effect of parachlorophenylalanine on the sleep of cats., Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1968, 25:481-490.
- 83.-López, D., Efecto del 5-hidroxitriptofano en el sueño del perico Aratinga canicularis tratado con paraclorofenilalanina. Tesis de Licenciatura, (Biología). Facultad de Ciencias, UNAM. México, D.F., 1986.
- 84.-Masserano, J.M. y King, C., Effects on sleep of acetylcholine perfusion of the locus coeruleus of cats., Neuropharmacology., 1982, 21:1163-1167.
- 85.-Matsumoto, J. y Jouvet, M., Effets de reserpina, DOPA et 5-HTP sur deux états de sommeil., C. R. Soc. Biol. (Paris), 1964, 158:2135-2139.
- 86.-McGinty, D.J. y Sterman, M.B., Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat., Science., 1968, 160:1253-1255.
- 87.-Mc Isaac, W.H. y Page, I.H., The metabolism of serotonin (5-hidroxytryptamine), J. Biol. Chem., 1959, 234:858-864.
- 88.-Mikiten, T.H., Niebyl, P.H., Hendley, C.D., E.E.G. desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat., Fed.Proc., 1961, 20:227.
- 89.-Monnier, M. y Tissot, R., Action de la reserpine et de ses mediateurs. (5-HTP, sérotonine et DOPA-noradrenaline) sur le

comportement et le cerveau du lapin., *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, 1958, 16:255-267.

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

91.-Mosko, S. y Jacobs, B.L., Effect of peripherally administered serotonin on the neuronal activity of midbrain raphe neurons., *Brain Research.*, 1974, 79:315-320.

92.-Mouret, J., Bobillier, P. y Jouvét, M., Effets de la parachlorophénylalanine sur le sommeil du rat, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*., 1967a, 161:1600-1603.

93.-Mouret, J., Bobillier, P. y Jouvét, M., Insomnia following parachlorophenylalanine in the rat., *European Journal of Pharmacology.*, 1968, 5:17-22.

94.-Mouret, J., Froment, J.L., Bobillier, P. y Jouvét, M., Etude neuropharmacologique et biochimique des insomnies provoquées par la P.chlorophénylalanine., *J. Physiol. (Paris)*., 1967b, 59:463-464.

95.-Mouret, J., Jeannerod, M. y Jouvét, M., L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat., *J. Physiol. (Paris)*., 1963, 55:305-306.

96.-Nauta, W.J.H. Hypothalamic regulation of sleep in rats. *An*

- experimental study., Journal Neurophysiology, 1946,9:285-316.
- 97.-Ookawa, T., Avian wakefulness and sleep on the basis of recent electroencephalographic observations., Poultry Science.,1972,51:1565-1574.
- 98.-Ookawa, T. y Gotoh, J., EEG study of chickens: periodic recurrence of low voltage and fast waves during behavioral sleep., Poultry Science.,1964,43:1603-1604.
- 99.-Pepeu, G. y Bartolini, A., Effect of some psychopharmacological agents on acetylcholine release from the cerebral cortex of the cat., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1967,43:1409-1411.
- 100.-Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., Sallanon, M. y Jouvét, M., Insomnie par administration de parachlorophénylalanine: Reversibilité par injection périphérique ou centrale de 5-Hydroxytryptophane et de sérotonine, Sleep.,1985,8:56-67.
- 101.-Peyrethon, J. y Dusan-Peyrethon, D., Etude polygraphique du cycle veille-sommeil d'un tétéstéen (Tinca tinca)., C. R. Soc. Biol., 1967,161:2533-2537.
- 102.-Peyrethon, J. y Dusan-Peyrethon, D. Etude polygraphique du cycle veille-sommeil chez trois genres de reptiles. C. R. Soc. Biol. (Paris). 1969,163:181-186.
- 103.-Piéron, H., Le problème physiologique du sommeil. Paris,

- Masson, 1913,520 p.p. Referido por: Koella, W.P. En: Sleep. Its nature and physiological organization. Charles, C. Thomas, Publisher. Springfield, Illinois. p.p.113,1967.
- 104.-Próspero-García, O., Morales, M., Arankowsky-Sandoval, G. y Drucker-Colín, R., Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CSF) of sleep deprived cats restores REM sleep in insomniac recipients., Brain Research., 1986,385:169-173.
- 105.-Próspero-García, O., Tilmann, O. y Drucker-Colín, R., Cerebroventricular infusion of cholecystokinin (CCK-8) restores REM sleep in parachlorophenylalanine (PCPA)-pretreated cats., Neuroscience Letters., 1987,78:205-210.
- 106.-Pujol, J.F., Bobillier, P., Buguet, A., Jones, B. y Jouvét, M., Biosynthèse de la sérotonine cérébrale: étude neurophysiologique et biochimique après P.chlorophénylalanine et destruction du système du raphé., C. R. Acad. Sc. Paris., 1969,268:100-102.
- 107.-Pujol, J.F., Buguet, A., Froment, J.L., Jones, B. y Jouvét, M., The central metabolism of serotonin in the cat during insomnia. A neurophysiological and biochemical study after administration of p-Chlorophenylalanine or destruction of the raphe system., Brain Research.,1971,29:195-212.
- 108.-Pujol, J.F., Sordet, F., Petitjean, F., Germain, D. y Jouvét, M., Insomnie et métabolisme cérébral de la

sérotonine chez le chat: Etude de la synthese et de la liberation de la sérotonine mesurées in vitro 18 H. Après destruction du système du raphé., Brain Research., 1972,39:137-149.

109.-Rawn, D.J., La biosintesis de los precursores de las macromoléculas. En: Bioquímica. Editorial Interamericana Mc Graw Hill, España. Madrid España. p.p. 612. V-II,1989.

110.-Reis, D.J., Moorhead, D.T. y Merlino, N., Dopa-induced excitement in the cat., Arch. Neurol.,1970,22:31-39.

111.-Rinaldi, F. y Himwich, H.E., Cholinergic mechanism involved in function of mesodiencephalic activating system., Arch. Neurol. Psychiat.,1955,78:396-402.

112.-Rojas-Ramirez, J.A. y Tauber, E.S., Paradoxical sleep in two species of Avian Predator (Falconiformes), Science., 1970,167:1754-1755.

113.-Ruckebusch, Y. y Toutain, P.L., La phylogenese du sommeil., Confrontations Psychiatriques.,1977,15:9-48.

114.-Sakai, K., Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: The reticular formation revisited. (Hobson, J.A. y Brazier, M.A.B., eds.). Raven Press, New, York, p.p.427-447,1980.

- 115.-Sakai, K., Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: Brain mechanisms of sleep. (McGinty D.J. y cols. eds.) Raven Press, New York., p.p.111-137,1985.
- 116.-Sakai, K. y Jouvet, M., Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus., Brain Research.,1980,194:500-505.
- 117.-Sallanon, M., Janin, M., Buda, C. y Jouvet, M., Serotonergic mechanisms and sleep rebound., Brain Research.,1983,268:95-104.
- 118.-Segal, D.S. y Mandell, A.J., Behavioral activation of rats during intraventricular infusions of norepinephrine., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.,1970,66:289-293.
- 119.-Sheard, M.H., Brain serotonin depletion by p-Chlorophenylalanine or lesions of raphe neurons in rats, Physiology and Behavior.,1973,10:809-811.
- 120.-Shore, P.A., Pletscher, A., Tomich, E.G., Carlsson, A., Kuntzman, R. y Brodie, B.B., Role of brain serotonin in reserpine action., Ann. N. Y. Acad. Sci.,1957,66:609-617.
- 121.-Siegel, J.M., Brain mechanisms generating rem sleep. En: Principles and practice of sleep medicine. (Meir, H., Kryger R. y Dement, W.C., eds.), p.p.253-269,1988.
- 122.-Silva, E.E., Estable, C. y Segundo, J.P., Further observations on animal hypnosis., Arch. Ital. Biol.,

1959,97:167-177.

- 123.-Spooner, C.E., Mandell, A.J., Winters, W.D., Sabbot, I.M. y Cruikshank, M.K., Pharmacological and biochemical correlates of 5-hydroxytryptamine entry into the central nervous system during maturation., Proc. West. Pharmacol. Soc., 1968,11:98-104.
- 124.-Spooner, C.E. y Winters, W.D., Evidence for a direct action of monoamines on the chick central nervous system., Experientia.,1965,21:256-258.
- 125.-Steinbush, H.W.M. y Nieuwenhuys, R., Serotonin and the raphe nuclei. En: Chemical Neuroanatomy.(Emson P.C. Ed.), Raven Press, New York. p.p.174-177,1983.
- 126.-Serman, M. B., Kauss, T., Lehmann, D.y Clemente, C.D., Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat., Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1965,19:509-617.
- 127.-Serman, M.B. y Magoun, H.W., Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induce by basal forebrain stimulation in the behaving cat., Experimental Neurology., 1962,6:103-117.
- 128.-Sugihara, K. y Gotoh, J., Depth-Electroencephalograms of chickens in wakefulness and sleep., Jap. J. Physiol., 1973,23:371-379.
- 129.-Susic, V.T. y Kovacevic, R.M., Sleep patterns in the owl

Strix aluco., Physiology and Behavior., 1973, 11:313-317.

- 130.-Taber, E., Brodal, A. y Walberg, F., The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I Normal topography, cytoarchitecture and general discussion., J. Comp. Neurol., 1960, 114:161-187.
- 131.-Tabushi, K. y Himwich, H.E., 5-hydroxytryptophan and the sleep-wakefulness cycle in rabbits., Biol. Psychiatry., 1970, 2:183-188.
- 132.-Thomas, J. y Benoit, O., Individualisation d'un sommeil a ondes lentes et activité phasique., Brain Research., 1967, 5:221-235.
- 133.-Torda, C., Effect of brain serotonin depletion on sleep in rats., Brain Research., 1967, 6:375-377.
- 134.-Tradardi, V., Sleep in the pigeon., Arch. Ital. Biol., 1966, 104:516-521.
- 135.-Twarog, B.M. y Page, I.H., Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for a determination., Am. J. Physiol., 1953, 175:151-157.
- 136.-Udenfriend, S., Weisbach, H., y Bogdanski, D.F., Biochemical findings relating to the action of serotonin. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66:602-608.
- 137.-Ursin, R., Differential effect of para-Chlorophenylalanine on the two slow wave sleep stages in the cat., Acta Physiol.

Scand.,1972,86:278-285.

- 138.-Van Twyver, H. y Allison, T., A polygraphic and behavioral study of sleep in the pigeon Columba livia., Experimental Neurology.,1972,35:138-153.
- 139.-Vasconcelos-Dueñas, I., Neurobiología del sueño en el perico Aratinga canicularis. Tesis Doctoral, (Biología). Facultad de Ciencias, UNAM. México, D.F., 1984.
- 140.-Vasconcelos-Dueñas, I. y Ayala-Guerrero, F., Effect of PCPA on sleep in parakeets Aratinga canicularis., Proc. West. Pharmacol. Soc.,1983,26:365-368.
- 141.-Vasilescu, E. Sleep and wakefulness in the tortoise (Emys orbicularis)., Rev. Roum. Biol. Zool., 1970,15:177-179.
- 142.-Velluti, R. y Hernández-Peón, R. Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit., Experimental Neurology., 1963,8:20-29.
- 143.-Villablanca, J., Behavioral and polygraphic study of sleep and wakefulness in chronic decerebrate cats., Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,1966,21:562-577.
- 144.-Vincent, J.D., Benoit, O., Scherrer, J. y Faure, J.M., Activities elementaires recueillies dans l'hypothalamus au cours de la veille et du sommeil chez le lapin chronique., J. Physiol. (Paris),1967,59:527.

- 145.-Vivas, F.R., Participación de la transmisión serotoninérgica a la formación reticular ponto-mesencefálica sobre la actividad PGO del gato. Tesis de Licenciatura., México, D.F., 1989.
- 146.-Walker, J.M. y Berger, R.J., Sleep in the domestic pigeon Columba livia., Behavioral Biology.,1972,7:195-203.
- 147.-Weitzman, E.D., Rapport, M.M., McGregor, P. y Jacoby, J., Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration: effect of p-chlorophenylalanine., Science., 1968,160:1361-1363.
- 148.-Wyatt, R.J., Engelman, K., Kupfer, D.J., Scott, J., Sjoerdsma, A. y Snyder, F., Effects of para-chlorophenylalanine on sleep in man, Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,1969,27:529-532.
- 149.-Zepelin, H., Zammit, G. K., Mc Donald, C. S., Chopp, M., Wanzie, F.I. y Comas, M. G., Sleep in the domestic duck., Sleep Res., 1982,11:90.