

166
Ry



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

*RECUPERACIÓN DE LAS FASES DE SUEÑO DE
RATAS ADULTAS EXPUESTAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE OZONO*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
ERIC SIMÓN MURILLO RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. SALVADOR HUITRÓN RESÉNDIZ



MÉXICO, D.F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La presente investigación se realizó en
el Laboratorio de Ritmos Biológicos,
Depto. de Neurofisiología del
Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía
"Dr. Manuel Velasco Suárez".

AGRADECIMIENTOS.

Quisiera agradecer sinceramente a las siguientes personas:

Al Dr. Jesús Rodríguez Carbajal, Director General del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) así como al Dr. Julio Sotelo Morales, Subdirector General de Investigación del INNN por todas las facilidades otorgadas para la realización del presente trabajo.

Al Dr. Carlos Paz Tres, Jefe del Departamento de Neurofisiología del INNN por la confianza y oportunidad que me brindó al permitirme incorporar a su equipo de trabajo y colaborar en los proyectos de investigación llevados a cabo en su laboratorio, así como el apoyo recibido y el fomentar así el desarrollo académico.

Al Dr. Salvador Huitrón Reséndiz, por ser un gran amigo y un excelente profesor, por todos los conocimientos teóricos y prácticos que me enseñó y que gracias a ellos lo puedo plasmar en el presente trabajo y, que me han servido durante todo este tiempo; por toda esa paciencia que me tuvo a lo largo del tiempo y en especial durante este trabajo; por todas las asesorías que me brindó, por todas las revisiones realizadas a los trabajos presentados en reuniones científicas que he participado, siempre buscando mi superación académica y finalmente, por creer en mí al darme la confianza y oportunidad de trabajar a su lado; pues gracias a todo esto, la ciencia es más divertida y fascinante.

A mis amigos y compañeros de laboratorio: Mtro. Alfonso Alfaro, Mtra. Verónica Custodio, Mtra. Carmen Escalante, Mtro. Rigoberto González por sus comentarios tan acertados y al T. L. Alfonso Feria por su ayuda en algunos de los registros poligráficos (Lab. Epilepsia Experimental); quisiera agradecer también a: Psic. Adrián Hernández y Mtro. Reyes Haro (mi "sexto sinodal") (Lab. Sueño) por el apoyo teórico y asesorías brindadas para la preparación de este manuscrito y por su incomparable amistad; M.V.Z. Rodolfo Pérez, Cruz, Ricardo, Carlos y Rafael (Bioterio) por los animales brindados para el presente trabajo, Q.F.B. Irma García (Lab. Radioinmunoanálisis), Joaquín Manjarrez (Lab. Formación Reticular), Q.F.B. Dinora González (Lab. Neuropsicofarmacología), Enrique y Maru quienes me ayudaron a realizar mis diapositivas (Dibujo), Aurelio y mis amigos del Lab. de Genética, Mtra. Claudia García de la Cadena (Lab. Psicología Experimental), Sr. Corona y Rubén (Fotografía), Mtra. Patricia Rojas (Lab. Neuroquímica), Roberto (Torno), Mtra. Elizabeth García e Ing. Verónica Moreno (Lab. Neurocomputación) ¡¡gracias por la ayuda con mis discos!!; Biol. Minerva Calvillo y mis amigos del Lab. de Neuroinmunoquímica, Martha Legorreta, Martha Chávez y todas las personas de la Subdirección Gral. de Investigación, Srita. Esther (ESTAFETA) por la prioridad que siempre le dió a mi documento y así como a todos aquellos que olvido recordar en este momento pero que conté con su apoyo.

Un sincero agradecimiento al Biol. Francisco Gutiérrez Baeza, quien siempre me asistió y asesoró durante las cirugías, sacrificios y perfusiones, así como en la excelente calidad de trabajo realizado en las perfusiones e histologías de los animales empleados en este estudio. Además de ser un gran amigo y compartir grandes momentos, le agradezco

sinceramente toda esa orientación técnica brindada desde mi llegada hasta hoy en día en el laboratorio.

Y por último, pero no menos importantes, a mis amigos: Rodrigo Peniche Amante, Fernando Pérez Castillo, Juan Carlos Rosales Ortuño y Octavio Salinas Ortiz, por compartir juntos tantas cosas que le dan a esta vida ese toque único y del cual aprendemos muchas cosas.

Un sincero agradecimiento a los Miembros del Jurado:

Dr. Carlos Paz Tres

Dra. Matilde Valencia

Dr. David Velázquez

Dra. María Corsi Cabrera

Dr. Salvador Huitrón Reséndiz

A Mis Padres: Marisela y Luis Mario,
por su comprensión, cariño y apoyo que
me han dado durante toda mi vida y por
inculcar en mí, ese espíritu inagotable
de superación.

A mi hermana: Linda,
porque ha sido mi amiga y ha hecho
divertido todo momento que
compartimos.

"... Y sucedió lo que habían anunciado los Antiguos, que Él fue tomado por Aquellos a Los que había Desafiado, los Cuales Le arrojaron al Último Abismo del Mar y Le dieron por morada la torre, cubierta de corales y moluscos, que se alza en las ruinas de la Ciudad Sumergida (R'lyeh) y está sellada por el Signo Ancestral. Mas Él se encolarizó contra Los que así le habían encerrado y Su cólera despertó la de Ellos, que descendieron sobre Él por segunda vez y le impusieron la semblanza de la Muerte. Él ha quedado soñando en la torre, bajo las aguas, y Ellos han regresado al lugar de donde venían, que algunos lo llaman Gly-Vho y está entre las estrellas. Desde ahí miran a la Tierra cuando el tiempo en que las hojas caen hasta el tiempo en que el labrador vuelve a los campos. Y Él permanecerá soñando en Su Casa de R'lyeh, hacia la cual acudieron Sus esclavos, nadando y con grandes esfuerzos, y allí aguardan su despertar, pues ellos carecen de poder para tocar el Signo Ancestral y temen su poder, mas no ignoran que el Cielo se ha de cumplir y Él será libre una vez más para volver a abrazar la Tierra y hacer de ella Su Reino y gritar Su último desafío a los Dioses Ancestrales... ...Los Grandes Primordiales sueñan desde la eternidad con un tiempo por venir en que volverán a gobernar la Tierra y todo el Universo del que ella forma parte... ...El Gran Cthulhu emergerá de R'lyeh, Lhastor, que es El Que No Se Puede Nombrar, regresará de la obscura estrella que habita, próxima a Aldebarán y a las Hiadas. Nyarlathotep aullará eternamente en las tinieblas donde mora. Shub-Niggurath, que es la Cabra Negra de los Mil Hijos, engendrará y volverá a engendrar y extenderá Su dominio sobre todas las ninfas del bosque, y sobre los sátiros y sobre los genios grandes y pequeños. Lloigor, Zhar e Ithaqua volverán a cabalgar por los espacios interestelares y conferirán nobleza a los que Les sigan, que son los Tcho-Tcho. Cthuga abarcará sus dominios desde Fomalhaut. Tsathoggua vendrá de N'kai... ...Y no se apartan de las Puertas, ya que el tiempo se acerca y la hora está próxima. Y los Dioses Ancestrales duermen y sueñan, ignorantes de aquellos que ya conocen los hechizos colocados por Ellos sobre los Grandes Primordiales y que descubrirán la palabra que rompe los hechizos, así como ya gobiernan a los servidores que aguardan más allá de las puertas del Exterior..."

A CTHULHU:

"...Reposa en su casa de R'lyeh -en su gran palacio de R'lyeh-, pero no muerto, sino dormido..."

"¡Iä-R'lyeh! ¡Cthulhu fhtagn! ¡Iä! ¡Iä!"

"¡Iä-R'lyeh! ¡Cthulhu fhtagn! ¡Ph'nglui mglw'nafih Cthulhu R'lyeh wgah-nagl fhtagn!..."

"Ph'nglui mglw'nafih Cthulhu R'lyeh wgah'nagl fhtagn"

("En su casa de R'lyeh el difunto Cthulhu aguarda soñando")

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
I.- INTRODUCCIÓN (GENERALIDADES).....	3
II.- ESTADOS DE VIGILANCIA.....	8
2.1 VIGILIA.....	8
2.1.1 Características conductuales.....	8
2.1.2 Electrofisiología.....	8
2.1.3 Fisiología de la Vigilia.....	9
2.2 SUEÑO DE ONDAS LENTAS.....	11
2.2.1 Características conductuales.....	11
2.2.2 Electrofisiología.....	11
2.2.3 Fluctuaciones cardiovasculares.....	12
2.2.4 Fluctuaciones respiratorias.....	12
2.2.5 Mantenimiento de la temperatura.....	12
2.2.6 Funciones endócrinas.....	12
2.2.7 Fisiología del Sueño de Ondas Lentas	13

2.3 SUEÑO PARADÓJICO.....	15
2.3.1 Características conductuales.....	15
2.3.2 Electrofisiología.....	15
2.3.3 Eventos tónicos:.....	16
Desincronización cortical.....	16
Ritmo Theta.....	16
Atonía muscular.....	17
2.3.4 Eventos Fásicos:.....	18
Mioclonías.....	18
Movimientos oculares rápidos.....	18
Actividad PGO.....	19
2.3.5 Fluctuaciones cardiovasculares.....	20
2.3.6 Fluctuaciones respiratorias.....	21
2.3.7 Mantenimiento de la temperatura.....	21
2.3.8 Funciones endócrinas.....	22
2.3.9 Fisiología del Sueño Paradójico.....	22
2.3.10 Factores humorales inductores de sueño.....	24

III.- OZONO.....	28
IV.- EFECTOS PULMONARES DEL OZONO.....	29
V.- EFECTOS CONDUCTUALES DEL OZONO.....	30
VI.-EFECTOS EXTRAPULMONARES DEL OZONO.....	31
6.1 Efectos del ozono sobre el sueño.....	33
VII.- MÉTODO.....	35
7.1 Planteamiento y justificación del problema.....	35
7.2 Hipótesis.....	35
7.3 Variables.....	35
7.4 Definición conceptual de las variables.....	35
7.5 Definición operacional de las variables.....	36
7.6 Muestra.....	36
7.7 Muestreo.....	36
7.8 Tipo de estudio.....	36
7.9 Diseño.....	36
7.10 Materiales.....	36

7.11 Procedimiento.....	37
Implantación.....	37
Registro electrofisiológico.....	37
7.12 Análisis estadístico de los datos.....	38
VIII.- RESULTADOS.....	40
8.1 Exposición a 0.25 ppm de O ₃	40
8.2 Exposición a 0.35 ppm de O ₃	46
8.3 Exposición a 0.75 ppm de O ₃	53
IX.- DISCUSIONES.....	61
X.- CONCLUSIONES.....	66
XI.- SUGERENCIAS Y LIMITACIONES.....	67
XII.- APORTACIONES.....	67
XIII.- REFERENCIAS.....	69

RESUMEN.

Se ha reportado que la exposición a concentraciones iguales o menores a 1.5 partes por millón (ppm) de ozono (O_3), provocan alteraciones en la duración total de las fases de sueño en animales adultos (Huitrón-Reséndiz y cols., 1995; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996). Con el propósito de conocer si dichas alteraciones persisten después de la exposición a O_3 , se realizó un estudio poligráfico en 17 ratas macho adultas de la cepa Wistar, que fueron implantadas crónicamente con electrodos de acero inoxidable para el registro poligráfico del electrocorticograma (ECG), electromiograma (EMG) y actividad theta hipocámpica. Después de 7 días de recuperación postoperatoria, se formaron aleatoriamente tres grupos de ratas cuyos registros poligráficos controles se realizaron durante 24 horas (hrs) continuas. Posteriormente las ratas se registraron también durante 24 hrs continuas en un ambiente con diferentes concentraciones de O_3 : 0.25 ppm (grupo uno), 0.35 ppm (grupo dos) y 0.75 ppm (grupo tres). Al terminar la exposición a O_3 , se registraron a los animales durante el mismo tiempo en un ambiente libre de contaminantes (fase de recuperación). Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente por medio de un análisis de varianza y una prueba de Tukey, mostrando que la exposición a 0.25 ppm de O_3 no altera los estados de vigilancia de la rata.

La exposición de 0.35 ppm de O_3 provocó una disminución significativa ($p < 0.05$) en la cantidad total de sueño paradójico (SP) en comparación con el grupo control. Ésta disminución se debió a una reducción significativa ($p < 0.05$) en el número de fases del SP. Después de la exposición a O_3 , la cantidad de SP de las ratas expuestas a 0.35 ppm de O_3 regresó a los valores controles. Los otros dos estados de vigilancia permanecieron sin cambios.

Por otro lado, durante la exposición a 0.75 ppm de O_3 . La cantidad total de sueño de ondas lentas (SOL) presentó un aumento significativo ($p < 0.05$), mientras que el SP presentó una disminución significativa ($p < 0.05$) en comparación al control. La frecuencia y la duración promedio del SP a esta concentración de O_3 resultaron disminuidas significativamente ($p < 0.05$). Después de la exposición a O_3 , la cantidad total de SOL y de SP regresaron a sus valores controles.

Estos resultados sugieren que a concentraciones de O_3 menores a 0.35 ppm, las fases de sueño no se alteran. Por otro lado, se observó que la fase de SP es más susceptible a los

efectos nocivos del O_3 que la fase de SOL., ya que dicha fase de sueño se ve disminuída a partir de 0.35 ppm de O_3 . Además, los resultados demuestran que las alteraciones provocadas por la exposición al O_3 , sobre el SOL y el SP son reversibles después de la exposición a dicho contaminante.

I.- INTRODUCCIÓN.

Generalidades del ciclo sueño-vigilia.

Una de las principales características de los sistemas vivos, es la ritmicidad periódica que presentan en algunas de sus funciones. Los periodos de los distintos ritmos biológicos varían en una escala muy amplia que va desde poco más de 1 milisegundo hasta cerca de un año como en el caso de algunos ritmos reproductivos. Los ritmos biológicos se dividen según su frecuencia en 3 grupos: los que oscilan en periodos menores a 24 hrs llamados ritmos ultradianos o de frecuencia rápida; en otros casos, los ritmos varían en periodos de/o cercanos a 24 hrs, llamados ritmos circádicos; y finalmente los denominados ritmos infradianos, que oscilan en un periodo mayor a 24 hrs (Halberg, 1960).

Algunos organismos pueden mostrar variedad en sus ritmos, desde los infradianos, ultradianos pero todos presentan ritmos circadianos, como por ejemplo la excreción de potasio, la secreción de la hormona del crecimiento y la temperatura varían en forma rítmica de acuerdo con un ciclo de 24 hrs. Se sabe que el movimiento de las hojas varía diariamente entre una posición elevada durante el día mientras que presentan una más baja durante la noche, y en otros casos los pétalos de ciertas flores, se abren por efecto de la luz durante el día para cerrar sus pétalos en la oscuridad de la noche (Pfeffer, 1911; citado por Corsi-Cabrera, 1983). Estos cambios rítmicos han sido clasificados como ritmos exógenos y endógenos (Kleitman, 1963; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

A los estímulos que influyen sobre un ritmo endógeno, se les llama sincronizadores, la luz es el sincronizador más significativo y después de esta, la temperatura (Halberg, 1960). El sueño, como uno de los tantos fenómenos complejos que se presentan en la mayoría de los organismos, presenta una ritmicidad circádica con características propias.

Durante mucho tiempo, se ha concebido al sueño como una etapa en la cual reponemos la energía gastada durante nuestras múltiples actividades realizadas durante el día, el sujeto se desconecta de la realidad para entrar en un mundo de fantasías y deseos, que según la Teoría Psicoanalítica de Freud y su interpretación de los sueños, provienen del inconsciente de la persona (Freud, 1943).

Lo cierto es que es necesario el dormir, pues el no dormir durante tiempos prolongados puede generar estados alucinatorios alterando la percepción sensorial y temporal así como

alteraciones en resolución de problemas y falta de concentración, e inclusive hasta la muerte (Rosenzweig y Leiman, 1989).

Debido a esta necesidad para dormir, se han formulado varias hipótesis que tratan de explicar que es el sueño. Las primeras hipótesis formularon que el sueño era un fenómeno pasivo y que era resultado de la supresión del estado de vigilia. De tal forma que se presentaba el sueño como una consecuencia directa de la eliminación de los factores responsables de la vigilia (Bremer, 1935 citado por Corsi-Cabrera, 1983).

La relación entre la actividad bioeléctrica del sistema nervioso central (SNC) y los estados de vigilancia comenzó a ser posible con los trabajos de Berger (1929) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) ya que constituyó una llave para el estudio de los procesos cerebrales internos. El electroencefalograma ó EEG como lo llamó Berger consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados ya sea en la superficie del cráneo ó en el cerebro.

Por otro lado, los hallazgos de Bremer en 1935 y 1937 (citado por Corsi-Cabrera, 1983) con sus preparaciones de "cerebro aislado" y "encéfalo aislado" apoyaron aún más la idea del sueño como fenómeno pasivo, conocida también como la Teoría de la desaferentización, al demostrar que en el "cerebro aislado" los gatos mantenían un estado de coma irreversible con una actividad cerebral sincronizada propia del animal dormido, mientras que en el "encéfalo aislado", el animal se mantenía con una actividad cerebral normal en el que se alternaban los periodos de sueño y de vigilia y que podía activarse con estímulos sensoriales.

Más tarde, el descubrimiento del sistema reticular activador ascendente (SRAA) propuesto por Moruzzi y Magoun en 1949, no modificó la teoría del sueño como fenómeno pasivo, pues con sus experimentos de lesión y estimulación eléctrica de la formación reticular (FR), dedujeron que el sueño era el resultado del agotamiento transitorio del SRAA, pues cuando era estimulado eléctricamente, el animal se despertaba rápidamente.

Una nueva teoría sobre el sueño sería propuesta con los experimentos de Moruzzi (1960), ya que los animales dormían menos que los testigos y la cantidad de vigilia aumentaba considerablemente después de realizar una sección total del tallo cerebral por detrás de los colículos superiores y por delante de la emergencia del trigémino, postulando así la existencia

de estructuras especializadas en la generación del sueño localizadas caudalmente en relación con la lesión. La teoría activa del sueño sería apoyada por los trabajos realizados por Hess en 1944 (citado por Fernández-Guardiola y cols., 1970), en los que la estimulación eléctrica de una área bien definida en el diencéfalo producía sueño conductual y electrográfico en gatos. Una serie de estudios subsecuentes pusieron de manifiesto la existencia de diversas zonas hipnogénicas en el tallo cerebral (Hernández-Peón y Chávez-Ibarra, 1963; Hernández-Peón, 1965). Es así como actualmente se conoce que la FR, con sus núcleos en el tallo cerebral y en el tálamo, así como sus conexiones de éstos con estructuras del sistema límbico mesencefálico y la corteza cerebral, participan de manera activa y definitiva en la generación del sueño.

El fenómeno del sueño ha sido subdividido para su mejor estudio en las siguientes fases: sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP). Tanto el SOL como el SP presentan patrones conductuales, electrofisiológicos y bioquímicos diferentes. Se observa, por ejemplo que durante la VIG los animales presentan conductas típicas de su especie así como una actividad electrográfica rápida de bajo voltaje junto con elevado tono muscular, durante el SOL la actividad cerebral está constituida por ondas de gran amplitud y baja frecuencia disminuyendo la actividad muscular, mientras que el SP se caracteriza por un EEG de ondas rápidas y bajo voltaje presentando además atonía muscular (Fig. 1).

Otros parámetros electrofisiológicos que se comportan de manera diferente durante las dos fases de sueño son: los movimientos oculares registrados por el electrooculograma (EOG) los cuales disminuyen en frecuencia de la vigilia (VIG) al SOL y, aparecen abruptamente formando ráfagas durante el SP. La actividad muscular es un parámetro definido por el electromiograma (EMG) y el cual se reduce hacia el SP, presentándose fuertes sacudidas musculares en las extremidades llamadas mioclonías durante esta fase de sueño.

Algunas funciones como la respiración y el ritmo cardíaco, disminuyen su frecuencia al transitar de la VIG al SOL, para presentar arritmias durante el SP (Encabo, 1986). No solo la temperatura corporal sigue un ritmo asociado con la VIG y el sueño, sino que también lo hacen varias hormonas y neurotransmisores, por ejemplo: durante la VIG los niveles de ciertos neurotransmisores, como la acetilcolina (Ach) alcanza su nivel máximo (Williams y cols., 1994).

La transición de SOL a VIG tiene una duración corta, puede durar unos segundos y consiste en una disminución de la amplitud e incremento en la frecuencia de las ondas lentas

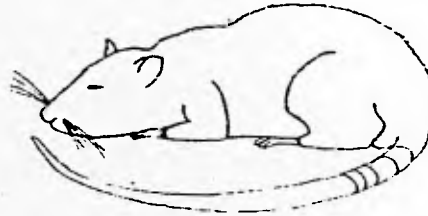
del EEG que preceden al tono muscular incrementado abruptamente y los movimientos oculares rápidos que ocurren al despertar; la transición inversa de VIG a SOL no muestra una clara sincronización del EEG ininterrumpida, sino que está marcada por la aparición episódica de ondas en huso. Sólo en los estados más tardíos aparecen las ondas lentas, generalmente uno o varios minutos después de la ocurrencia de los husos. La transición de SOL a SP está marcada por un periodo corto (1-2 min) durante el cual el EEG está todavía sincronizado, aún sin indicios de atonía muscular pero con la presencia de ondas ponto-geniculo-occipitales (PGO) de alta amplitud. Cuando el SP está completamente desarrollado, las espigas PGO aparecen como potenciales individuales ó agrupadas como potenciales de pequeña amplitud, la desincronización cortical es evidente y el tono muscular se abate totalmente además de presentar una actividad hipocámpica llamada ritmo theta (θ). Estos estados de vigilancia difieren entre sí tanto conductual como bioquímicamente.

Conductualmente el sueño se caracteriza por: a) la adopción espontánea de una postura específica dependiendo de la especie, b) inmovilidad conductual, c) un umbral elevado para responder a estímulos del medio ambiente y d) reversibilidad rápida de la conducta con estimulación supraumbral (Flanigan y cols., 1973).

VIGILIA



SUEÑO DE ONDAS LENTAS



SUEÑO PARADOJICO

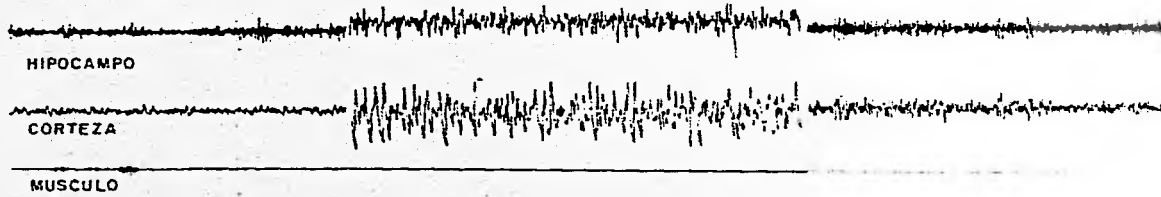


Fig. 1 Características conductuales y electrográficas de los tres estados de vigilancia de la rata.

II.- ESTADOS DE VIGILANCIA.

2.1 VIGILIA.

2.1.1 Características conductuales.

La fase de VIG en los mamíferos se divide en: Vigilia Activa y Vigilia Pasiva. En la primera, los animales muestran conductas típicas de su especie y en la segunda aunque permanecen quietos, siempre están con los ojos abiertos y alertas a los estímulos significativos del medio ambiente por lo que presentan un umbral bajo para responder a cualquier estímulo sensorial (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

Las características conductuales presentadas en un animal en éste estado de vigilancia son: cabeza ergida respondiendo rápidamente a estímulos del medio ambiente, ojos abiertos con pupilas dilatadas, ritmo respiratorio rápido e irregular (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

2.1.2 Electrofisiología.

La vigilia de alerta presentada en la rata se caracteriza por una actividad de frecuencia variable en un rango de 11.5 - 30 Hertz (Hz) con un voltaje medio que varía de 30 a 50 microvolts (μv) ó más. La vigilia pasiva se distingue por el contrario por un ritmo rápido y de bajo voltaje.

El EMG durante la vigilia, presenta una gran actividad (amplitud con un voltaje elevado). Electrofisiológicamente, se ha observado que en gatos la VIG se caracteriza por una actividad cortical rápida y desincronizada de bajo voltaje acompañada de actividad de tipo theta de 6-7 ciclos por segundo (cps) en el hipocampo, además de presentar actividad electromiográfica elevada en músculos posturales. El EOG muestra una gran actividad al presentar una cantidad de movimientos oculares, debido a la exploración continua del medio ambiente y a los estímulos percibidos (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

La actividad del EEG en animales con secciones en el tallo cerebral, propiamente en regiones mediodorsales pretrigeminales, presentan un ritmo cortical rápido de bajo voltaje con desincronización; conductualmente, estos animales presentan características especiales de VIG.

por ejemplo: siguen objetos en movimiento, presentan midriasis en la oscuridad, dilatación súbita pupilar ante estímulos del medio (Batini y cols., 1959; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

2.1.3 Fisiología de la vigilia.

La FR es definida como una área constituida por fibras nerviosas formando un retículo con escasos cuerpos celulares, se considerada una zona filogenéticamente antigua, de esta área se deriva el sistema reticular activador mesencefálico que es de naturaleza colinérgica (Bradley y Elkes, 1957), estos mismos autores reportaron que el despertar cortical ocasionado por la nicotina era suprimido por lesiones de la FR mesencefálica.

La FR ha sido referida también como sistema reticular, ya que puede ser subdividida en distintas regiones con determinadas características fisiológicas. Se ha observado que la FR proyecta fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas hacia el hipotálamo, subtálamo y cerebro basal y directamente a la corteza y al hipocampo (Jones y Yang, 1985). El hipotálamo posterior envía proyecciones histaminérgicas difusas a la corteza y al tálamo. Estas conexiones son consideradas como parte importante del sistema activador de la VIG dado que se ha encontrado que su lesión produce somnolencia continua (Nauta, 1946).

Moruzzi y Magoun (1949) encontraron que, la estimulación eléctrica de la FR en animales dormidos con pulsos de alta frecuencia (300 pulsos por segundo) y bajo voltaje, bloqueaban la actividad lenta de alto voltaje y era sustituida por un ritmo rápido y desincronizado característico de la VIG. Ellos observaron que el efecto producido por la estimulación eléctrica dependía del estado conductual del animal previo a la estimulación, ya que si el animal estaba dormido, despertaba inmediatamente después de la estimulación; y si estaba despierto, su nivel de VIG aumentaba considerablemente. Moruzzi y Magoun (1949) introdujeron con sus experimentos el concepto de SRAA. Con este descubrimiento no se contradijo la Teoría pasiva del sueño o Teoría de la desaferentización, sino que solamente la modificó. Ahora el sueño era interpretado como la ausencia de VIG, debido a la falta de estimulación activadora del SRAA y no por la falta de estimulación sensorial. Se sabe que la zona que evoca respuesta de activación electrográfica comprende todo el centro del tallo cerebral, desde la FR bulbar hasta la parte caudal del diencefalo (Moruzzi y Magoun, 1949).

La serie de experimentos llevados a cabo por Villablanca (1966) aportaron evidencias para considerar al hipotálamo posterior como una estructura que interviene en el control de la

VIG. Findlay y Halyward (1969) en estudios con registros unitarios en células del hipotálamo posterior, encontraron que éstas células disminuyen su nivel de descarga en la transición de VIG a sueño, el cambio fué de 4 a 3 espigas por segundo, corroborando así lo postulado por Villablanca (1966), además McGinty y Serman (1968) demostraron que lesiones en regiones preópticas iban acompañadas de insomnio.

Por otro lado, entre los neurotransmisores que participan en el control y mantenimiento de la VIG se encuentra la noradrenalina (NA), la administración de dosis pequeñas preceden un estado de activación conductual (Segal y Mandell, 1970), sin embargo, dosis elevadas tienen efectos contrarios, es decir, depresores (Key, 1975).

Celesia y Jasper (1966) reportaron un incremento en la liberación de acetilcolina (Ach) durante la VIG, encontraron además un aumento en la liberación de este neurotransmisor después de la estimulación de la FR mesencefálica.

La participación de otro neurotransmisor como la dopamina (DA) en los estados de vigilancia ha sido estudiada a través de la dihidroxifenilalanina (L-Dopa) que es un precursor de la DA y de la NA en el SNC; se sabe que la L-Dopa es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y cuando es administrada a dosis de 30-50 mg/kg en el gato se presenta un estado de VIG con una duración de 5-6 hrs (Delorme y cols., 1966; citado por Jouvet, 1969). Reiss y cols. (1970) reportaron un alto grado de correlación entre los niveles de la concentración de NA en el tallo cerebral y el grado de excitación en gatos que recibieron L-Dopa. De acuerdo con Reiss y cols. (1970) es posible que la L-Dopa actúe incrementando la concentración de DA o NA en las terminales adrenérgicas. De los trabajos mencionados anteriormente se evidencia la participación de la Ach, la Na y la DA en la VIG (Koella, 1984; Prieto-Huesca, 1991) así como el SRAA y el hipotálamo posterior. Se sabe de la participación del Locus Coeruleus (LC) noradrenérgico y rafe dorsal serotoninérgico, estos presentan una frecuencia de disparo elevada durante la VIG y disminuye durante el SOL y es mínima en SP (Jones y cols, 1973; McGinty y Harper, 1976). Se sabe que la adrenalina también participa en la génesis de la VIG por los trabajos realizados por Cordeau y cols. (1963) (citado por Corsi-Cabrera, 1983), en donde ellos encontraron que la aplicación de este neurotransmisor en el tallo cerebral en gatos dormidos, producía una desincronización acompañada de signos conductuales característicos de la VIG.

2.2 SUEÑO DE ONDAS LENTAS.

2.2.1 Características conductuales.

El SOL presenta patrones conductuales claramente definidos, el animal está echado adoptando generalmente una posición conocida como de "esfinge", especialmente en el gato, presenta además, relajación en las membranas nictitantes, la pupila se contrae y se presentan pocos movimientos oculares (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983). La respiración es rítmica, la frecuencia cardíaca comienza a lentificarse en relación con el estado de VIG, y el umbral para reaccionar ante los estímulos se encuentra elevado en comparación con el estado de vigilancia anterior.

2.2.2 Electrofisiología.

En el EEG, se presenta una actividad lenta, con ondas de frecuencia baja de 2 a 4 cps y una amplitud elevada (150 a 250 μ v); con estas ondas lentas se presenta una actividad en forma de husos que es característica de esta fase y se conocen como "husos de sueño". La frecuencia de estos husos es de 12 a 18 cps con un voltaje elevado entre 100 y 200 μ v (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983). En el registro del EMG, la actividad muscular se decrecienta comparada con la observada en VIG y esta disminución se acentúa conforme avanza el tiempo en el cual el animal permanece en esta fase. El registro del EOG presenta actividad esporádica y lenta.

En el humano, el SOL corresponde a las fases III y IV (Dement y Kleitman, 1957). El EEG de un sujeto en VIG pero relajado y con los ojos cerrados, muestra la presencia de un ritmo llamado alfa (8-13 cps) en regiones parieto-occipitales. Cuando aumenta el nivel de relajación, el sujeto inicia el sueño, el ritmo alfa desaparece y es sustituido por una actividad de 5-7 cps y de bajo voltaje (ritmo theta), ésta etapa se denomina Fase I. Después de unos minutos, aparece una actividad en forma de husos (14-16 cps) alternandose con frecuencias rápidas y con unos potenciales de alto voltaje denominados complejos "K" y puntas del Vértex. El tono muscular empieza a disminuir y aparecen un 20% de ondas lentas, correspondiendo a la Fase II. Moruzzi (1960) propuso que la relajación de los músculos esqueléticos reducía la cantidad de estimulación propioceptiva, que llega al SRAA disminuyendo así su actividad. La Fase III se caracteriza por la presencia de actividad delta (0.5-4 cps) mezclada con frecuencias rápidas y de bajo voltaje así como una mayor relajación

muscular. En la fase IV la actividad delta se torna más constante (más del 50%) y es acompañada por una actividad muscular disminuída en comparación con las fases anteriores así como de movimientos oculares lentos.

2.2.3 Fluctuaciones cardiovasculares.

Durante el SOL, la presión arterial disminuye en el hombre durante los estadios III y IV, el ritmo cardíaco se lentifica y la temperatura cerebral se decrementa (Orem y Barnes, 1980). Existen estudios que reportan una reducción del 25% del flujo sanguíneo en tallo cerebral y cerebelo así como una reducción del 18-20% en la corteza frontal durante esta fase de sueño (Orem y Barnes, 1980).

2.2.4 Fluctuaciones respiratorias.

Se ha observado que la respiración durante el SOL se ve disminuída como resultado de una reducción en el metabolismo debido a un cambio en el control neuronal de la respiración (Douglas y cols, 1979).

Por otro lado, se ha observado que la respiración se presenta de una manera regular y monótona en el rango, la frecuencia es ligeramente baja comparada con la de VIG (Orem y Barnes, 1980).

2.2.5 Mantenimiento de la Temperatura.

Kleitman y Doctorsky (1933) notaron que la temperatura corporal en humanos presentaba una ligera disminución durante el SOL. Otros autores han encontrado que la temperatura registrada en la región preóptica se encontraba ligeramente decrementada durante esta fase de sueño (Abrams y Hammel, 1964).

2.2.6 Funciones endócrinas.

Entre las principales variaciones en las funciones endócrinas, se sabe que se presenta un incremento en los niveles de la hormona del crecimiento (HC), especialmente en los estadios III y IV en humanos (Orem y Barnes, 1980).

2.2.7 Fisiología del Sueño de Ondas Lentas.

El SOL también recibe el nombre de sueño telencefálico porque las estructuras que están involucradas en él, se encuentran localizadas en el telencefalo; recibe el nombre de sincronizado porque la actividad que se registra es sincrónica; ligero, porque el umbral para despertar es más bajo que el del SP; también se le denomina sueño NO MOR porque en esta fase no se presentan los movimientos oculares rápidos (MOR's).

Al iniciarse la sincronización, la inhibición recíproca del SRAA contribuye a la desaferentación cerebral facilitando a una mayor sincronización. Diversos experimentos de lesión y estimulación han permitido identificar las estructuras que intervienen en el control del sueño. Recordemos que Bremer en 1935 (citado por Corsi-Cabrera, 1983) estudió dos tipos de preparaciones en el gato:

a) "encephale isolé" (EI, encéfalo aislado) el cual se produce por la sección entre la parte alta de la médula y el bulbo raquídeo, y

b) "cereveau isolé" (CI, cerebro aislado) que se logra mediante el corte del mesencefalo por atrás del inicio de los nervios oculomotores.

La preparación "encéfalo aislado" permitió el estudio de la actividad cortical bajo la influencia de estímulos visuales, auditivos, musculocutáneos, olfativos y vestibulares; la preparación "cerebro aislado" permitió solo estudiar la influencia sensorial olfativa y visual solamente. En el "encéfalo aislado", el gato manifiesta patrones del ciclo sueño-vigilia con las características propias de cada caso así como los cambios en el EEG. Bremer describió que la supresión de impulsos aferentes, producidos por el corte a nivel mescencefálico, los impulsos visuales y olfativos no eran suficientes para mantener al animal en un nivel óptimo de VIG ya que se había seccionado la mayor parte de las proyecciones de información sensorial proveniente del rostro y cuerpo.

En experimentos de lesiones de decorticación y transecciones en el tallo cerebral del gato, Jouvet y Michel (1959) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) demostraron que se requiere que la corteza cerebral esté intacta para generar el SOL ya que por ejemplo, se ha observado que en animales recién nacidos no se presentan ondas lentas ya que la corteza aún es inmadura

(Grossman, 1957). Se sabe que estimulaciones en secciones bulbopontinas como en los núcleos del tracto solitario, producen ondas lentas de 10 a 12 cps. Los trabajos de Hobson y cols. (1975) sugirieron que los núcleos del tracto solitario favorecían la aparición del SOL.

Bioquímicamente se sabe que el neurotransmisor más involucrado con el SOL es la serotonina (5-HT). Su descubrimiento en el cerebro fué realizado por Twarog y Page en 1953. Brodie y Shore (1957) sugirieron que la 5-HT funcionaba de manera importante como neurotransmisor regulando los procesos involucrados en el ciclo sueño-vigilia.

Dahlstrom y Fuxe (1964) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) identificaron la presencia de 5-HT mediante histofluorescencia en el rafe; a lo largo de este complejo, se encuentran los ocho núcleos colocados en la línea media: rafe oscuro, rafe pálido, rafe magno, rafe central superior, rafe del puente, rafe dorsal, rafe linear intermedio y rafe linear rostral. Jouvet y cols. (1965) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) demostraron que la destrucción de estos núcleos a nivel del tronco cerebral producía un estado constante de VIG en el gato y, además la lesión de la porción mediolateral de los núcleos reticulares pontinos suprimía la aparición del SP. En 1965, Jouvet propuso entonces a la 5-HT como principal neurotransmisor en la generación del sueño postulando así la famosa Teoría serotoninérgica, en la que los núcleos del rafe serían los responsables directos de la generación del SOL, pero en la actualidad se ha demostrado que su destrucción produce contrariamente insomnio, la destrucción de las neuronas serotoninérgicas del rafe permitió una diferenciación funcional entre sus diferentes núcleos (Jouvet, 1988; citado por Corsi-Cabrera, 1983). Los núcleos situados en la región anterior del bulbo (rafe dorsalis y rafe centralis) serían los responsables de la instalación y mantenimiento del SOL, dicha activación inhibe el efecto de despertar del sistema reticular permitiendo al tálamo medial inducir los husos de sueño y la sincronización cortical (Jouvet, 1988; citado por Corsi-Cabrera, 1983); mientras que los núcleos más posteriores (rafe pontis y rafe magnus) serían los responsables de la instalación del SP (Jouvet, 1972; citado por Corsi-Cabrera, 1983) y que por el contrario, la estimulación de estos núcleos daba lugar a la VIG (Houdouin y cols., 1991).

La participación de la 5-HT en la génesis del SOL ha sido propuesta debido a que experimentos de lesiones de dichos núcleos provocaban la desaparición total durante varios días de SOL (Jouvet, 1972; citado por Corsi-Cabrera, 1983; Encabo, 1986). Este sistema neuronal envía proyecciones hacia el SRAA, hipotálamo y estructuras límbicas del prosencéfalo. Jouvet (1969) propuso que la activación de los núcleos del rafe inhibían el efecto

de despertamiento generado por el SRAA descrito por Moruzzi y Magoun (1949), y de esta manera el tálamo medial inducía los husos y ondas lentas (Hess, 1944 citado por Corsi-Cabrera, 1983). Se ha reportado que lesiones parciales o totales del rafe conducen a una disminución del sueño relacionada con bajos niveles de 5-HT y ambos aspectos se relacionan con el tamaño de la lesión; Mouret y cols. (1968) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) llevaron a cabo experimentos en donde encontraron una correlación entre la disminución de la 5-HT cerebral y el grado de insomnio; las neuronas del rafe también disminuyen su frecuencia de disparo al inicio del SOL desapareciendo durante el SP (Mc Ginty y Harper, 1976). Se ha observado que la inyección de 5-hidroxitriptófano (precursor de la 5-HT) restaura el nivel de 5-HT cerebral y con esto la aparición de SOL. Todos estos trabajos postularon que la 5-HT actuaba como un sincronizador e inhibidor de la actividad de la VIG. Steriade y cols. (1987) demostraron que durante el SOL hay una disminución de la actividad neuronal en la corteza y en el tálamo. En contraste, se sabe que los núcleos del tracto solitario talámicos inespecíficos y los de la región preóptica-hipotalámica anterior y del cerebro basal anterior, se activan durante el SOL.

2.3 SUEÑO PARADÓJICO.

2.3.1 Características conductuales.

En los animales que se encuentran en este estado de vigilancia aparecen movimientos rápidos de orejas, de vibrisas y de las extremidades, la respiración se vuelve irregular y con periodos cortos de apnea. La posición característica que adoptan el gato y la rata 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 (Jouvet, 1962; citado por Corsi-Cabrera, 1983).

2.3.2 Electrofisiología.

Una de las características electrofisiológicas del SP es la actividad cortical que presenta, Derbyshire y cols. (1936) clasificaron los cambios eléctricos durante la VIG y el sueño en gatos no anestesiados y observaron periodos de actividad cortical rápida de bajo voltaje, similar a la que aparece durante la VIG, pero en momentos en los que el sueño parecía mas profundo. El SP en ratas se caracteriza por un ritmo theta (θ) cuya frecuencia varía entre 4.0 -11 Hz. El voltaje puede variar desde 50 hasta 150 μ v (Swisher, 1962).

Por otro lado, en el hombre, la precisión de la ritmicidad del SP se repite cada 90 y 100 minutos (Denient y Kleitman, 1957). Esta ciclicidad del SP, se mantiene aún con la modificación de diversas condiciones como después de la privación de SP, la cantidad de éste aumenta, pero no se recupera súbitamente.

En 1955, Aserinsky y Kleitman descubrieron otro parámetro característico del SP. Durante un estudio acerca del parpadeo en los niños durante el sueño, encontraron que resultaba imposible cuantificarlos debido a la gran cantidad de movimientos oculares que aparecían en forma de brotes acompañados de movimientos de todo el cuerpo y, seguidos de absoluta quietud.

Se ha descrito que durante el SP se presentan variaciones de algunas de las funciones vegetativas tales como frecuencia cardíaca (Aserinsky y Kleitman, 1955), respuesta galvánica de la piel (Hawkins y cols., 1962) entre otras. El estudio de los fenómenos que se presentan de manera constante a lo largo del SP, han sido divididos en eventos tónicos y eventos fásicos.

2.3.3 Eventos Tónicos:

Desincronización Cortical.

La desincronización cortical del EEG fué descrita por Jouvét (1962) (citado por Corsi-Cabrera, 1983). Hobson en 1965, después de las observaciones realizadas en experimentos de lesión en varios núcleos del puente, reportó que sólo al lesionar el núcleo reticular pontis oralis, se presentaban alteraciones en la desincronización del EEG característica del SP y, lo propuso como el ejecutor de la desincronización cortical del SP.

Ritmo Theta.

El ritmo θ del hipocampo es un patrón electrográfico de 4-12 Hz conocido como actividad rítmica lenta (ARL) y se ha registrado en todas las especies de mamíferos en los que se ha estudiado la actividad eléctrica del hipocampo, además de presentarse durante el SP, el ritmo θ también se registra durante la VIG, en donde se ha asociado con movimientos voluntarios en la rata y en el perro, mientras que en el gato y en el conejo esta actividad se ha asociado con procesos de atención (Winson, 1972).

Se cree que la fuente de esta ritmicidad son las células de la región hipocámpica CA1 y otras localizadas en el giro dentado (Winson, 1974). Existen reportes que indican que la estimulación de la FR a diferentes niveles, provoca la aparición del ritmo θ en el hipocampo (Polc y Monnier, 1970; Klemm, 1972 y Klemm, 1972); mientras que otros autores, han reportado que el sistema responsable de la generación de este ritmo se localiza a nivel pontomedular (Vertes, 1980). Al comparar la efectividad en la generación del ritmo θ en varios núcleos reticulares pontinos, se ha llegado a la conclusión de que las neuronas colinérgicas de los núcleos pontis oralis son las responsables de la aparición de este ritmo cuya frecuencia se encuentra entre los 9 Hz (Macadar y cols., 1974 y Vertes, 1980). Es importante mencionar que la destrucción del séptum provoca la desaparición del ritmo theta hipocámpico (Petsche y cols., 1962), mientras que la administración de drogas anticolinérgicas o antagonistas como la atropina, inhiben la generación de este ritmo (Vanderwolf y Robinson, 1981). En otros estudios, se ha encontrado que la estimulación de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe medial, producen en la rata y en el gato, una desincronización en el hipocampo (Macadar y cols., 1974; Assaf y Miller, 1978; Vertes, 1980 y Vertes, 1981), lo que ocasiona la desaparición de este patrón electrográfico en el hipocampo. Estas evidencias experimentales han servido para proponer que la aparición de la actividad theta en el hipocampo, se debe a la supresión de la influencia inhibitoria de los núcleos del rafe mediales, los cuales dejan de disparar durante el SP (Steriade, 1992)

Por otro lado, aunque se cree que las fibras aferentes del área septal son las responsables de la ARL normal, parece que llegan a regiones difusas de la formación hipocámpica y se sabe que existen zonas generadoras de ARL, una en la parte dorsal del hipocampo en la región CA1 y la otra en el giro dentado en donde se registran las mayores amplitudes del ritmo θ (Winson, 1974; Bland y cols., 1975). Entonces, el principal generador de este ritmo hipocámpico es el núcleo reticular pontis oralis y posiblemente también participe el núcleo reticular pontis caudalis (Steriade, 1992) como mencionamos anteriormente.

Aronía Muscular.

Durante el SP se presenta una disminución del tono de los músculos antigravitatorios (Chandler y cols., 1980; citado por Morales y cols., 1987). Con el descubrimiento de que algunos grupos neuronales como el LC, subcoeruleus y algunos núcleos adyacentes contenían catecolaminas, se encontró que lesiones bilaterales por electrocoagulación de la parte caudal del núcleo LC ocasionaba una supresión muscular durante el SP, pero sus componentes

ascendentes como los movimientos oculares rápidos, actividad PGO, miosis y relajación de la membrana nictitante quedaban intactos. Estos animales presentaban conductas "oníricas" durante el sueño, es decir, se levantaban, atacaban a algo que no existía, presentaban comportamiento de huida, con movimientos de orientación de la cabeza pero con los ojos cerrados (Jouvet, 1965). Los primeros estudios indicaban que una área restringida del tegmento pontino dorsolateral era la zona que disparaba la atonía muscular del SP, esta región se le conoce como peri-LC descubierta por Sakai en 1980 y ubicada en la región del tallo cerebral e incluye a los núcleos reticulares pontis oralis y pontis caudalis. Sakai y Jouvet (1980) sugirieron que esta área realizaba el papel principal sobre la atonía muscular. El mecanismo que propuso es el siguiente: el peri-LC excita al núcleo reticular magnocelular y éste inhibe las motoneuronas alfa espinales para que se manifieste la atonía muscular durante el SP. Cuando se lesiona, se produce SP sin atonía y los animales exhiben una gama de conductas que dependen de la extensión de la lesión. Por otro lado, se ha propuesto que esta región, esencialmente algunos grupos adyacentes al LC, participan en la generación de por lo menos 3 fenómenos del SP, uno de ellos la atonía muscular generada por las células del peri-LC alfa.

2.3.4 Eventos Fásicos:

Mioclónías.

Las sacudidas mioclónicas fueron originalmente descritas por Jouvet (1962) (citado por Corsi-Cabrera, 1983). Se propone que la FR ponto-bulbar está directamente involucrada en la generación de éste fenómeno. Parece que las estructuras que controlan la atonía muscular participan también en los eventos espásticos del SP (Morales y Chase, 1981; citado por Morales y cols., 1987).

Movimientos oculares rápidos.

Con los descubrimientos de Aserinsky y Kleitman (1953) y de Dement y Kleitman (1957), en los refieren que las fases del SOL de alto voltaje son interrumpidas periódicamente por episodios de sueño con una actividad EEG rápida de bajo voltaje acompañada de MOR's y relajación muscular, se pudo establecer la existencia de una alternancia periódica entre el SOL y el SP. Los MOR's se presentan desde el inicio de la fase del SP con una frecuencia de 60-70 movimientos por minuto.

De los estudios que se han realizado para conocer el sustrato anatómico de los MOR's durante el SP, Kaneco y cols. (1981) reportaron con técnicas de registro unitario, que la región del núcleo abducens hay grupos de células que disparan en ráfagas durante el SP. Prieto-Huesca (1991) mencionó al complejo de núcleos vestibulares como los responsables de este fenómeno fásico. Se ha postulado además de que los mecanismos involucrados de los MOR's del SP son originados a nivel pontino y regulados de manera compleja a nivel mesencefálico y del colículo superior, se sabe además que la estimulación eléctrica de la amígdala durante el SP, aumenta la magnitud de los MOR's del SP (Calvo y cols., 1987).

Actividad PGO.

Unos segundos antes de finalizar el SOL aparecen de manera fásica una actividad electrofisiológica en forma de espigas de alto voltaje ondas rápidas de gran amplitud llamadas ondas PGO. Las ondas PGO fueron registradas originalmente a nivel del puente por Jouvett y Michel (1959) (citado por Corsi-Cabrera; 1983), después a nivel del núcleo geniculado lateral por Mikiten y cols. (1961) (citado por Calvo, 1995) y, en 1963 por Mouret y cols. (Citado por Corsi-Cabrera, 1983) a nivel de corteza para finalmente conocerse como potenciales PGO (Jeannerod y Michel, 1959; citado por Calvo, 1995). La actividad PGO se propaga bilateralmente hacia los cuernos geniculados externos del tálamo y hacia diferentes estructuras corticales y subcorticales del sistema visual y auditivo para finalmente generar una actividad en la corteza occipital, el mecanismo que se propone es el siguiente: estos potenciales se originan en el LC alfa, Locus sub-Coeruleus, periLC, Tegmento laterodorsal, pedunculopontino, región parabraquial y una área denominada por Sakai como área X (Sakai y Cespuglio, 1976; Sakai y Jouvett, 1980). Diversos autores han propuesto a la actividad PGO como responsable de los MOR's del SP y que posiblemente juegue un papel importante en la producción de los fenómenos oníricos visuales que acompañan a esta fase. Jacobs y cols., 1973 (citado por Calvo y cols, 1987) reportaron que la estimulación del rafe dorsal durante el SP suprimía la aparición de los potenciales PGO.

El SP se acompaña también de cambios emocionales vegetativos y de ensueños. Estos cambios emocionales y vegetativos sugieren que la actividad fásica PGO del SP se propaga hacia el sistema límbico e hipotálamo. Vivas en 1989, estudió el efecto de la aplicación de 5-HT en 2 estructuras mencionadas anteriormente propuestas como generadoras de la actividad PGO: el campo gigantocelular (FTG) y el área X; Vivas observó que la aplicación de 5-HT en el área X no producía cambios significativos, mientras que en el FTG

se presentaba una disminución del casi 40% de la actividad PGO. Estudios farmacológicos mostraron consistentemente una inhibición de la actividad PGO provocada por la 5-HT (Vivas, 1989). Se sabe por los trabajos reportados por Calvo y cols. (1988) (citado por Calvo, 1995) que la destrucción electrolítica de la amígdala provoca una disminución en el número de ondas PGO.

2.3.5 Fluctuaciones cardiovasculares.

Durante el SP, la presión arterial no cae por debajo de los niveles del SOL pero presenta incrementos variables (Orem y Barnes, 1980).

El ritmo cardíaco se incrementa durante el SP relacionado con la actividad física de este estado de vigilia tales como sacudidas de los MOR's y sacudidas mioclónicas acompañadas de breves taquicardia, seguidas algunas veces por rebotes de bradicardia (Orem y Barnes, 1980). Estos cambios físicos del corazón y de la circulación coronaria pueden ocasionar ataques cardíacos durante el SP, la mayoría de las muertes durante el sueño ocurren alrededor de las 5-6 de la mañana, tiempo en el cual el sueño consiste en el estado de SP (Orem y Barnes, 1980).

Se ha encontrado, que la vasoconstricción se asocia a eventos físicos del SP así como a una reducción en el volumen de la orina durante ésta fase como resultado de la reducción del flujo sanguíneo renal (Orem y Barnes, 1980).

La temperatura cerebral y la corporal se decrecientan durante el SOL y se incrementan en el SP, ésto ha sido atribuído a un incremento en la temperatura de la sangre que cubre al cerebro así como al incremento en el rango del metabolismo cerebral citando anteriormente (Orem, 1980).

El incremento en el consumo de oxígeno (O_2) durante el SP sugiere, que el metabolismo cerebral presenta un incremento durante esta fase de sueño. La actividad neuronal aumenta durante el SP y éste incremento en la actividad neuronal puede incrementar el metabolismo (Orem, 1980). Un patrón rápido e irregular de respiración fué descrito durante el SP por Aserinsky y Kleitman (1953), ellos postularon que los cambios respiratorios eran parte de una reacción emocional como repuesta a los sueños. Aserinsky (1965) consideró tiempo después que esos cambios eran de orden neurofisiológico.

2.3.6 Fluctuaciones respiratorias.

La respiración se presenta de manera acelerada e irregular, algunos investigadores relacionaban estas variaciones con los contenidos emocionales de los sueños; pero en 1965, Aserinsky encontró que la variabilidad de la frecuencia respiratoria estaba en función de los periodos de SP durante los cuales se disminuía la amplitud y aumentaba la frecuencia; es decir, cuando los ojos están en reposo, los patrones respiratorios se presentan lentos y tienden a regularizarse; por lo tanto, las variaciones presentadas durante el SP son constantes en cada episodio de SP y en cada individuo.

El nivel elevado de monóxido de carbono (CO₂) en el plasma provoca un despertar intenso, ya que los centros respiratorios se ubican en la FR mesencefálica (Thompson, 1967).

Los trabajos de Sakai y Jouvet (1980) sugieren que un grupo de células que se encuentran en el núcleo medial parabraquial (PBL) en la región pontina dorsolateral puede ser la responsable de los cambios cardiorrespiratorios que se presentan en el SP.

2.3.7 Mantenimiento de la temperatura.

Se ha reportado que las temperaturas más bajas, ocurren en las primeras horas de la mañana y la temperatura corporal varía de acuerdo al ciclo sueño-vigilia (Orem, 1980). Durante el SP la temperatura de la piel se incrementa cerca de 0.5-0.2 °C. Experimentos con animales, han demostrado que durante el sueño, la temperatura corporal cambia dependiendo de la temperatura ambiental; una baja temperatura ambiental ocasiona un decremento en la temperatura corporal durante el SP y un incremento durante el SOL. A temperaturas elevadas en el medio ambiente, la temperatura corporal se incrementa durante el SP disminuyendo en la fase de SOL. La correlación positiva entre la temperatura ambiental y corporal en el SP sugiere la participación de mecanismos termoreguladores (Orem, 1980). Koster-Van Hoffen y cols., (1993) encontraron en sus experimentos que la amplitud y estabilidad de la temperatura corporal se reducía en animales de edad mediana y en animales de edad avanzada comparados con animales jóvenes.

2.3.8 Funciones endócrinas.

Existe una fuerte correlación entre la concentración de prolactina (PRL) en el plasma y los ciclos de sueño, en donde las altas concentraciones de PRL ocurren durante el SOL, mientras que las concentraciones menores de PRL durante el SP (Parker y cols., 1974; citado por Roky y cols., 1995). La máxima concentración de PRL en el plasma ocurre en el periodo de oscuridad, periodo en el cual las ratas están más activas (Dunn y cols., 1976; citado por Roky y cols., 1995).

Roky y cols., (1993) (citado por Roky y cols., 1995) encontraron un incremento de SP en respuesta a inyecciones intracerebrales de PRL en la rata.

Por otro lado, aunque el papel de la melatonina ha sido contradictorio, algunas investigaciones proponen que es muy importante regulando el reloj biológico situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) (Krause y cols., 1990; citado por Roky y cols., 1993).

3.3.9 Fisiología del Sueño Paradójico.

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; MOR ó REM porque son las iniciales de movimientos oculares rápidos en español y rapid eye movements en inglés, respectivamente (Aserinsky y Kleitman, 1953).

Hobson y cols. (1974, 1975) y Hobson y McCarley (1974) propusieron que las células del FTG, más que las neuronas del LC y subcoeruleus son las ejecutoras del SP. Hobson y McCarley (1974) postularon el modelo de interacción recíproca basado en observaciones de que las células del LC inactivan las estructuras cerebrales del oscilador del sueño. Hobson y Mc Carley (1974) encontró que durante la VIG las aminas biogénicas (5-HT y NA) de los núcleos del rafe y el LC se encontraban en concentraciones elevadas en tanto que aquellas de Ach estaban disminuídas en los núcleos tegmentales laterodorsales (TLD) y pedúnculo pontino (TPP) del tallo cerebral. Estas concentraciones se invierten cuando el sujeto entra en SP una vez que ha pasado por el SOL. Los núcleos del rafe envían proyecciones inhibitorias sobre algunas neuronas colinérgicas de los núcleos pontinos TLD y TPP, por lo que estas células se les ha denominado REM-OFF. Así, cuando la actividad de los núcleos del rafe disminuye, permite que comiencen a activarse los núcleos pontinos colinérgicos (células REM-ON) dando

lugar a la generación del SP (Hobson y cols., 1975; Steriade, 1992). Las neuronas colinérgicas del tallo cerebral aumentan su frecuencia de disparo espontáneo y su excitabilidad durante la desincronización cortical, esto es, durante los estados de VIG y SP.

Carli y cols. (1983) demostraron que la destrucción de la parte anterior del núcleo rafe LC, subcoeruleus y el tegmento reticular pontino no alteraban la desincronización del SP; estos autores concluyeron que el núcleo pontis oralis estaba directamente involucrado en la desincronización cortical durante el SP; propiamente los núcleos del rafe pontis y rafe magnus. Se sabe que lesiones parciales de las neuronas catecolaminérgicas situadas por delante de la parte caudal del LC disminuye pero no abole al SP y que lesiones bilaterales más extensas que incluyen 2/3 caudales del LC y al núcleo subcoeruleus, suprimen la aparición del SP. Sin embargo, lesiones totales del sistema del rafe suprimen por completo la aparición del SP y disminuyen al SOL. La destrucción de la región caudal del rafe (pontis y magnus) provoca una desaparición casi total del SP, mientras que solo disminuye el SOL un 40%. Esto sugiere que las neuronas de la región caudal del rafe constituyen los mecanismos preparativos del SP y que las neuronas de regiones anteriores (dorsalis o centralis) están más involucradas en los mecanismos de SOL.

Jouvet (1972) (citado por Corsi-Cabrera, 1983) propuso sistemas de desincronización diferentes para el SP y la VIG. Las neuronas de las partes caudales del LC, junto con el mesencéfalo colinérgico y las células serotoninérgicas, serían las responsables directas de la desincronización durante el SP. Hernández-Peón (1962) realizó una serie de estudios en los que demostró que la aplicación de cristales de Ach en el nivel del área preóptica medial y postmedial del hipotálamo producía manifestaciones de sueño, tanto conductuales como electrográficas, con una latencia de 2 a 4 min. Estos estudios sirvieron para sugerir posteriormente que la Ach estaba involucrada en la modulación del sueño.

Por otro lado, Moruzzi y Magoun (1949) demostraron que estimulaciones en la FR provocaba desincronización cortical. A la FR se le han atribuido las siguientes funciones: a) disparar el SP; b) controlar el despertar y la atención; c) establecer el nivel óptimo del tono muscular; d) coordinar los movimientos del cuello, cabeza y músculos extraoculares; e) activar el proceso de marcha, etc.

De acuerdo con el modelo de interacción recíproca de Hobson y McCarley (1975) mencionado anteriormente, la ocurrencia de los dos estados de sueño es controlada por dos

grupos de neuronas en el tallo cerebral: neuronas REM-ON las cuales consisten en neuronas colinérgicas en el TLD y TPP, ciertamente neuronas reticulares pontinas; mientras que las neuronas REM-OFF incluyen neuronas monoaminérgicas en el tallo cerebral (Steriade, 1992). El modelo de interacción recíproca postula que neuronas monoaminérgicas son inhibidas por neuronas tegmentales colinérgicas y existe una fuerte evidencia apoyando esta hipótesis con respecto a las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe dorsal. Las neuronas serotoninérgicas están más activas durante la VIG, menos activas durante el SOL y completamente silentes durante el SP (Lydic y cols., 1983; McGinty y Harper, 1976).

Se puede concluir que la mayor parte de las neuronas colinérgicas localizadas en la región dorsolateral del puente, juegan un papel importante en los mecanismos de generación del SP.

2.3.10 Factores humorales inductores de sueño.

Desde que comenzaron los diversos trabajos e investigaciones para conocer más a fondo el origen y función del sueño, se han empleado diversos enfoques y metodologías, como al evaluar la interacción entre determinadas estructuras cerebrales y diversos neurotransmisores, esto es posible empleando lesiones específicas, estimulaciones eléctricas, uso de fármacos así como de técnicas electrográficas, de registro unitario o mediante la moderna técnica de microdialisis.

Se sabe que el ciclo sueño-vigilia puede ser modificado por sustancias o por condiciones fisiológicas; una de las principales aproximaciones que ha surgido para abordar este fenómeno ha sido la Teoría Hipnogénica del sueño; esta Teoría fue propuesta originalmente por Pierón en 1913 (citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995) y básicamente lo que este autor demostró fué que el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de perros privados de sueño era capaz de inducir sueño en otros perros no privados de sueño. A partir de este hecho, se postuló que durante la VIG prolongada, se acumulaba en el LCR cierta sustancia a la que se le llamó hipnotoxina y que era la responsable de la generación del sueño.

Estudios posteriores han demostrado que ciertas sustancias que pueden ser obtenidas en el LCR después de mantener al sujeto privado de sueño (Fencl y cols., 1971; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995) como orina (Krueger y cols., 1982), tejido cerebral (Inoue y cols., 1984) y sangre (Monnier y Hosli, 1990). La mayoría de las sustancias identificadas

como inductoras de sueño son péptidos y sus mayores efectos son en el SOL y muy pocos en el SP (Próspero-García y cols., 1990; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995).

Oswald en 1969 sugirió que durante la recuperación o rebote compensatorio del SP, después de una privación de este, ocurría una intensa actividad neuronal debido a un proceso de restauración, el postuló que esto era resultado de un incremento en la síntesis de proteínas cerebrales, esta idea es apoyada por los siguientes trabajos:

Se ha reportado que existe una alta correlación entre el SOL y la liberación de la Hormona del Crecimiento (HC) (Takahashi y cols., 1968; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995). Niños con deficiencias en la liberación de la HC presentan una disminución significativa en la cantidad total de SP (Orr y cols., 1977; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995). Diversos experimentos han evidenciado que inyecciones de esta hormona provocan incremento en la cantidad total de SP en ratas (Drucker-Colín y cols., 1975) y humanos (Mendelson y cols., 1980; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995), corroborando así lo anteriormente mencionado.

Drucker-Colín y cols. (1975) encontraron variaciones cíclicas en las concentraciones de proteínas de los perfusados cerebrales en donde los picos máximos ocurren durante el SP; estos mismos autores demostraron que lesiones bilaterales del área preóptica producen insomnio e impiden la liberación cíclica de proteínas de la FR mesencefálica necesarias para el SP.

Con estas evidencias se puede concluir que las proteínas participan de manera activa en la modulación del SP; pero, aún se desconoce cuáles son los tipos de proteínas que son responsables de la regulación del SP.

Recientemente se ha demostrado que el Polipéptido Vasoactivo Intestinal (VIP) (Jiménez-Anguiano y cols., 1995), la Colicistocinina-octapéptido (CCK-8) (Drucker-Colín y cols., 1988) y las Prostaglandinas (PG) (Onué y cols., 1988) participan de manera activa en la modulación del SP.

VIP.

El VIP es un neuropéptido de 28 aminoácidos, el cual fué identificado y localizado en un principio por Said y Mutt en 1970 (citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995). Se sabe que el VIP se ha sido localizado en el SNC de diversas especies de mamíferos, incluyendo el de la rata (Krueger y cols., 1982).

Diversos autores han demostrado que inyecciones intracerebroventriculares (i.c.v.) del VIP aumentan considerablemente la cantidad de SP en gatos (Drucker-Colín y cols., 1984), ratas (Obál y cols., 1986) y conejos (Obál y cols., 1989) sin producir cambios significativos en la temperatura cerebral (Obál y cols., 1986). Asimismo, se ha demostrado que los niveles del VIP presentan variaciones circadianas especialmente en el NSQ (Morin y cols., 1994).

Colecistocinina-octapéptido (CCK-8).

La CCK-8 es un neuropéptido liberado de las terminales nerviosas y se ha encontrado que coexiste con la DA en células del área ventrotégmental (Hokfelt y cols., 1985; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995).

Por otro lado, se ha demostrado que la CCK-8 no modifica el insomnio en ratas producido por el efecto de un inhibidor de la 5-HT (la paraclorofenilalanina (PCPA), inhibidor de la síntesis de la 5-HT), (Riou y cols., 1982; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995), ni altera el nictémero del gato (Rojas-Ramírez y cols., 1982; citado por Jiménez-Anguiano y cols., 1995).

Prostaglandinas.

Algunas líneas de investigación han señalado a las PG como uno de los factores humorales de suma importancia para la regulación del ciclo sueño-vigilia. En especial, la prostaglandina D₂ (PGD₂) ya que se encuentra ampliamente distribuída en el cerebro de los mamíferos indicando que la PGD₂ presenta elevadas concentraciones en áreas como bulbo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y área preóptica, indicando con esto que la PGD₂ puede estar involucrada en funciones específicas (Yamashita y cols., 1983).

Se ha reportado que cuando se aplican microinyecciones de PGD₂ en el área preóptica en ratas, el periodo de VIG se decrementa casi al 50%, mientras que la cantidad de sueño se

incrementa de manera significativa (Ueno y cols., 1982; citado por Onué y cols., 1988), mientras que con inyecciones de PGD₂ en el tercer ventrículo lateral en monos, se presenta un patrón de SOL con características electrográficas y conductuales (Onué y cols., 1988).

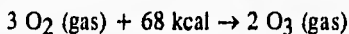
Como podemos señalar, existen diversas sustancias que intervienen en la regulación del ciclo sueño-vigilia y entre estas se encuentran los factores humorales de los cuales se explicaron anteriormente los más representativos y, se han postulado que participan de manera activa en el disparo de los mecanismos del sueño.

III.- OZONO.

Dentro de los diversos contaminantes ambientales se encuentran el plomo, el tolueno, el monóxido de carbono y el ozono (O₃) (Weiss, 1983). El O₃ es uno de los principales contaminantes ambientales ampliamente distribuidos en las grandes urbes, el cual tiene efectos nocivos en plantas, animales y humanos (USEPA, 1988). Las reacciones toxicológicas presentadas por el O₃ no solo abarcan efectos a niveles cardiovasculares, sino también aspectos conductuales y neurológicos (Weiss y cols., 1981; Arito y cols., 1992).

El O₃ es una molécula formada por tres átomos de oxígeno, se caracteriza por la presencia de un átomo terminal de oxígeno que posee solamente seis electrones, lo que ocasiona que las reacciones del O₃ sean electrofílicas, es decir que remueven o comparten electrones con otras moléculas. Podemos entonces, definir al O₃ como un oxidante, esto significa que es capaz de remover uno o más electrones de otro ión, átomo o molécula, proceso denominado oxidación.

El O₃ atmosférico se localiza a 20 km de altura en la estratósfera absorbiendo el 90% de los rayos ultravioleta (Legorreta y Flores, 1992). El O₃ se genera mediante la siguiente reacción:



Entre las características fisicoquímicas del O₃, tenemos que es un gas incoloro e irritante, en estado líquido se presenta de color azul violáceo, su peso molecular es de 48.0, el punto de ebullición es de -111.9 °C y el punto de congelación es de -192.7 °C y presenta una solubilidad a 0 °C de 0.494 ml/100 ml de agua (USEPA, 1986).

Las grandes producciones de O₃ en la estratósfera se deben a la presencia de altas fuentes de energía eléctrica y radiante; sin embargo, en la tropósfera (de 0 a 11,000 metros sobre el nivel del mar) la producción de O₃ es diferente debido a la escases de luz ultravioleta que logra pasar a través de la capa de O₃. En ésta capa, el O₃ se genera cuando la radiación ultravioleta (3000 a 4000 Å) fotoliza al dióxido de nitrógeno (emitido por motores de combustión interna) y forma monóxido de nitrógeno y oxígeno atómico; este átomo reacciona con la molécula de oxígeno atmosférico y produce O₃. La presencia de hidrocarburos reactivos en la atmósfera es la responsable de una producción elevada de O₃ (Bravo y cols., 1991).

Normalmente, la descomposición del O_3 al O_2 es lenta, pero su velocidad se incrementa al ascender la temperatura o empleando un catalizador (Bravo y cols., 1992).

IV.- EFECTOS PULMONARES DEL OZONO.

Las alteraciones ocasionadas por el O_3 se manifiestan principalmente en el sistema respiratorio. La mayoría de los estudios indican que los efectos tóxicos de este contaminante se presentan en el epitelio nasal, en los alvéolos y en el endotelio pulmonar (Brinkman y cols., 1964; Boatman y cols., 1974).

La alta capacidad oxidante del O_3 es la responsable de los efectos tóxicos de este gas sobre los seres vivos. Se ha postulado que al ingresar al organismo, se forman radicales libres como productos de reacción los cuales afectan directa o indirectamente la configuración molecular de las proteínas; provocando la peroxidación de lípidos, ocasionando cambios en la respuesta celular como una consecuencia de las alteraciones que se presentan en la permeabilidad de la membrana (Trams y cols., 1972).

En 1988, Bhalla y cols. sometieron a ratas a una inhalación de O_3 a concentraciones de 0.25 a 1.5 ppm y encontraron que se presentaban necrosis, un incremento en las funciones mucociliares del tejido apical del tracto respiratorio además de una devastación ciliar. Bascom y cols. (1988) reportaron una infiltración de albúmina y leucocitos polimorfonucleares así como la proliferación de macrófagos y depósitos irreversibles de colágena en los alvéolos pulmonares.

Algunos estudios han reportado que la inhalación de O_3 a una concentración de 1.8 ppm produce edema con infiltración de linfocitos, células epiteliales y antioxidantes como el glutatión y la superóxido dismutasa en las vías respiratorias (Goldstein y cols., 1970).

Se ha encontrado que el tiempo necesario para la regeneración del tejido pulmonar se determina dependiendo de la concentración de O_3 a la que se sometió al organismo, aunque puede ser entre 24 y 96 horas después de iniciada la exposición. Cabe señalar que los efectos más severos se presentan a las 48 horas de exposición (Farrell y cols., 1979; Horvat y cols., 1981). Guninson y cols. (1992) reportaron que a menor edad en los animales expuestos a O_3 , era mayor la susceptibilidad al daño pulmonar.

Estudios llevados a cabo en humanos muestran que la oxigenación arterial no se ve alterada por la inhalación de O₃, sin embargo, la presión sanguínea, la capacidad de difusión y la presión parcial del CO₂ presentan un incremento, ocasionando la presencia de arritmias cardíacas (Linn y cols., 1979 y Linn y cols., 1988). La inhalación de O₃ a concentraciones de 0.12 a 0.5 ppm ocasionan un decremento en el volumen de expiración forzada en un segundo, la capacidad vital forzada, el alza de flujo respiratorio forzado, la capacidad inspiratoria, la resistencia pulmonar y la frecuencia respiratoria. De la misma manera, la concentración de O₃ empleado marcará la magnitud de estos cambios, estas alteraciones se presentan en humanos independientemente de la edad y del sexo. A diferencia de las vías aéreas, otros sistemas del organismo han sido poco estudiados en relación al posible efecto que el O₃ pudiera ocasionar en ellos.

V.- EFECTOS CONDUCTUALES DEL OZONO.

Existen una serie de reportes sobre algunos efectos producidos por el O₃ sobre el humano, entre estos se encuentran la fatiga, dolor de cabeza y letargia (Hackney y cols., 1975); en algunos casos se presenta una depresión específica de algunas funciones, como una disminución en la capacidad para realizar determinadas tareas (Weiss, 1983).

Weiss y cols. (1981) evaluaron el efecto del O₃ sobre la conducta operante de la rata, entrenando a dos grupos de ratas a presionar una barra para la obtención de reforzamiento (comida) con un intervalo fijo de 5 minutos. Los animales fueron expuestos a una concentración de O₃ entre 0.5 y 2 ppm durante 6 horas, encontrando una disminución en la conducta operante de manera proporcional a la dosis empleada, siendo la más significativa a 1.4 y 2 ppm.

Tepper y cols. (1982, 1985) condicionaron ratas y ratones a vivir en pequeñas cajas fijas a ruedas de actividad. Durante el periodo de obscuridad los animales fueron expuestos durante 6 hrs a una concentración de O₃ entre 0.12 y 0.5 ppm encontrando una muy notoria disminución en la actividad motora registrada por la rueda de actividad. Estos resultados se correlacionarían con la disminución significativa en la actividad motora y en la conducta operante de ratas expuestas a O₃ entre 0.12 y 1.0 ppm reportado por Tepper y Weiss (1986).

Además de esto, Tepper y cols. (1985) encontraron una conducta de escape presentada en ratones expuestos a 0.5 ppm de O₃.

Experimentos realizados por Umezu y cols. (1987) señalaron que conductas como ingesta de alimento y bebida, así como el peso corporal de ratas expuestas a 0.2, 0.4 y 0.8 ppm de O₃ presentaban una disminución significativa, estas alteraciones alcanzaban su máximo valor al segundo día de exposición. Conductualmente, los efectos mencionados anteriormente, se reflejan principalmente en una disminución del tiempo de reacción y fallas en la ejecución de tareas (Menzel, 1984 y Tepper y cols., 1982, 1985 y 1990).

VI.- EFECTOS EXTRAPULMONARES DEL OZONO.

Experimentos llevados a cabo en ratones y ratas han mostrado efectos teratológicos del O₃; la exposición perinatal de ratones a 0.2 ppm de O₃ produce una reducción en la sobrevivencia de los animales así como un incremento en la incidencia del crecimiento ilimitado de los incisivos. La exposición de ratas a 1.49 ppm de O₃ durante la gestación media, produce un retardo en el desarrollo embrionario, mientras que la exposición a 1 ppm de O₃ durante la gestación tardía retarda los índices de crecimiento neonatal y el desarrollo de algunos reflejos como la conducta de crianza y de acicalamiento (Kavlock y cols., 1979).

También se han descrito otros efectos extrapulmonares como una disminución en la actividad de la acetilcolinesterasa y en los niveles de glutamato reductasa en los eritrocitos de ratones expuestos a O₃ (Goldstein y cols., 1968; Gordon y cols., 1981); mientras que el tamaño y el peso del hígado de ratones expuestos a 1.2 ppm de O₃ presentan una disminución significativa (Zidenberg-Cherr y cols., 1991). Estas alteraciones se han explicado por los productos tóxicos que se derivan de la reacción del O₃ con los lípidos insaturados del factor surfactante y el moco de las células epiteliales del pulmón (Shelley y cols., 1989; citado por Haro, 1995). Entre estos productos se encuentran el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y los aldehídos (Goldstein y Balchum, 1967 y Goldstein y cols., 1970). El H₂O₂ además de ser un inactivador de enzimas membranales, reacciona con gran facilidad ante cierto tipo de metales como el hierro (Fe²⁺) para formar radicales libres hidroxilo, los cuales son altamente citotóxicos y, probablemente los responsables del daño extrapulmonar provocado por el O₃ (Kanofsky y Sima, 1991).

Además de las alteraciones extrapulmonares arriba mencionadas, se han reportado alteraciones en algunas de las funciones que son controladas por el SNC, después de que los organismos han estado expuestos a O₃.

Xintras y cols. (1966) encontraron que la exposición de 0.5 a 1 ppm de O₃ durante 1 hr, retardaba la aparición de la respuesta inducida por la estimulación fótica en el colículo superior y en la corteza occipital de la rata. La exposición a 6 ppm de O₃ durante 4 hrs en ratas disminuye la cantidad de 5-HT cerebral (Skillen y cols., 1966). La exposición a 1 ppm de O₃ de 7 a 24 hrs por 18 meses produce una disminución en las concentraciones de NA, adrenalina y catecol-o-metiltransferasa en la corteza cerebral de perros y el metabolismo de la monoamino-oxidasa se ve incrementada (P'an y Jergier, 1970; Trams y cols., 1972).

Por otro lado, se han reportado alteraciones en los potenciales evocados cerebrales (Xintras y cols., 1966), así como una alteración en la amplitud y latencia de los potenciales provocados en conejos expuestos a 0.02 ppm de O₃ (Bokina y cols., 1976). Recientemente, Custodio-Ramírez (1996) evaluó los efectos del O₃ sobre el SNC, estudiando la vía visual a través de los componentes de los potenciales evocados visuales en ratas adultas, encontrando que las latencias presentan una tendencia a aumentar en los componentes P1, N1 y P2 tanto en cuerpo geniculado (CG) en corteza visual (CV), este incremento dependió de la concentración de O₃. Con 3 ppm de O₃, encontró cambios significativos desde la primera hora de exposición en los componentes P1, N1 y P2 tanto en CV como en CG, mientras que con 1.5 ppm de O₃ el componente N1 en la CV presentó cambios significativos desde la primera hora de exposición, indicando con esto que el O₃ tiene efectos sobre los procesos de conducción y excitabilidad sináptica de la vía visual en concentraciones de 1.5 y 3 ppm de O₃ a partir de 1 hr de exposición.

Estudios llevados a cabo en ratas adultas expuestas 1.00 ppm de O₃ durante 30 min, 1 y 3 hrs para evaluar el efecto del O₃ y el tiempo de exposición a este gas sobre el desarrollo de la actividad epiléptica, se demostró que este contaminante incrementó la duración de la postdescarga amigdalina durante el desarrollo del kindling (modelo de epilepsia experimental) y acortó la latencia de la primera crisis generalizada en el grupo expuesto durante 1 hr a 1.00 ppm de O₃, mientras que el grupo expuesto a 3 hr retardó la aparición de las crisis generalizadas, estos resultados nos indican que el O₃ tiene efectos tóxicos sobre el SNC manifestándose en la evolución de la actividad epiléptica (Escalante-Membrillo, 1995).

González-Piña (1995) mediante la técnica de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) con Detección Electroquímica encontró que después de la exposición a 1.00 ppm de O₃ durante 1 y 3 hrs en ratas adultas, los niveles cerebrales de DA, NA, 5-HT y 5-HIAA (metabolito de la 5-HT) aumentaban en el puente, mesencéfalo y cuerpo estriado, sugiriendo con esto que el O₃ afecta desde las primeras horas al contenido de monoaminas en el mesencéfalo, cuerpo estriado y puente, esta última región relacionada con la génesis del SP.

6.1 Efectos del Ozono sobre el sueño.

Se ha reportado que la exposición a O₃ provoca alteraciones sobre el sueño. Graham y cols. (1981) encontraron una prolongación del tiempo de sueño en animales anestesiados con pentobarbital expuestos a O₃. Mientras que Arito y cols. (1992) reportaron que ratas expuestas a 0.5 ppm de O₃ durante 6 hrs ó a 1.0 ppm de O₃ durante 3 hrs presentan un decremento significativo en la potencia de 4 bandas de alta frecuencia del espectro EEG (8 - 24 Hz) comparadas con los valores controles, observándose un rebote a las 3 horas después de retirar a los animales de la exposición a O₃; en este mismo estudio, se reportó que la VIG y el SOL presentaron un aumento significativo en sus tiempos totales en las ratas expuestas a 1.0 ppm de O₃, mientras que el SP presentó una disminución significativa en sus valores totales; se observó además que, después de retirar a las ratas de la exposición a O₃, se presentaba un rebote compensatorio donde las fases retornaban a sus valores controles después de 3 horas de mantener a los animales en un ambiente sin contaminantes. El ritmo cardíaco presentó una disminución en función del tiempo de exposición a O₃ y aunque se presentó una tendencia a la recuperación, ésta nunca presentó al final sus valores normales. Estos autores concluyeron que el decremento presentado en el SP durante su estudio pudo deberse a las alteraciones ocasionadas por el O₃ sobre las neuronas noradrenérgicas centrales, considerando que se ha reportado que la exposición a 1.0 ppm de O₃ provoca alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas en el perro (Trams y cols., 1972). En 1992, Paz y Bazán-Perkins reportaron que la exposición a 0.4 ppm, 0.8 ppm y 1.2 ppm de O₃ durante 24 hrs continuas en gatos, provocaban un aumento del SOL después de la exposición de 0.8 ppm de O₃ y un decremento significativo del SP al finalizar la exposición de 1.2 ppm de O₃.

Con estudios neuroquímicos de animales expuestos a O₃, se ha mostrado que la exposición a 1.5 ppm de O₃ provoca un incremento significativo en el metabolismo de la 5-HT en el bulbo, puente y mesencéfalo, mientras que la 5-HT y su metabolito permanecen disminuídas en el hipotálamo, reportando además que las cantidades totales de la VIG y del SP

disminuyen mientras que el SOL aumenta significativamente (Huitrón-Reséndiz y cols., 1994). Estos autores propusieron además que la disminución en la cantidad de SP de las ratas expuestas al O₃, es consecuencia del aumento de la 5-HT a nivel pontino, el cual provoca una inhibición de los núcleos colinérgicos TPP y TLD, responsables de la génesis del SP (Steriade, 1992). La disminución de 5-HT en el hipotálamo, por otro lado, fué explicada con base en el efecto inhibitorio en los autorreceptores del rafe dorsal provocada por el incremento de este neurotransmisor a nivel del puente, provocando así la disminución de 5-HT en el hipotálamo, y de esta manera, corroborando lo que otros autores han reportado (Marsden y Martin, 1986; citado por Huitrón-Reséndiz y cols., 1994).

Por otro lado, se ha encontrado que ratas neonatas expuestas durante toda la gestación y en diferentes intervalos de la misma a 1.0 ppm de O₃ durante 12 hrs diarias en el periodo de oscuridad se presentan una disminución de manera irreversible en la cantidad total del SP y la inversión del ciclo luz-oscuridad (Haro y Paz, 1993; Haro, 1995), estos autores sugieren que la exposición al O₃ durante la gestación puede afectar los mecanismos generadores del SP, así como la regulación de los ritmos circadianos en la rata. Se ha reportado además que exposiciones a 0.35, 0.75 y 1.5 ppm de O₃ en ratas adultas, presentan un decremento significativo en el SP y un aumento en el SOL a partir de la concentración de 0.35 ppm y se presenta un decremento significativo de la VIG en los animales expuestos a 1.5 ppm de O₃ (Huitrón-Reséndiz y cols., 1995). Recientemente Paz y Huitrón-Reséndiz (1996) realizaron un estudio poligráfico y bioquímico en ratas adultas expuestas a 0.35, 0.75 y 1.5 ppm de O₃ demostrando que se presenta un incremento en los niveles de 5-HT en el puente de los animales expuestos a la concentración de 1.5 ppm de O₃; reportaron además, un decremento significativo en la cantidad total de SP a partir de la exposición a 0.35 ppm de O₃; cabe señalar que durante la exposición a 0.35 ppm de O₃, la duración promedio de las fases del SP se vió reducida significativamente mientras que la latencia y frecuencia presentaron un decremento significativo a partir de la exposición a 0.75 ppm de O₃. Por otro lado, el SOL presentó un incremento significativo a partir de la concentración de 0.75 ppm de O₃. Sin embargo, se desconoce la posibilidad de que los daños ocasionados por el O₃, a estas concentraciones, sobre el ciclo sueño-vigilia en animales adultos se presenten de manera reversible, por tal motivo es importante evaluar la posibilidad de la recuperación de las fases de sueño en ratas adultas expuestas a diferentes concentraciones de O₃.

VII.- MÉTODO

7.1 Planteamiento y justificación del problema.

Como sabemos, una de las características de las grandes urbes, son los altos índices de contaminación ambiental, especialmente de O_3 ; sabemos además que este gas ocasiona daños irreversibles en las fases de sueño de ratas neonatas (Haro y Paz, 1993). Así que es necesario evaluar la posible recuperación de las alteraciones ocasionadas por este gas sobre las fases de sueño en ratas adultas (Huitrón-Reséndiz y cols., 1994; Huitrón-Reséndiz y cols., 1995; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996), expuestas a concentraciones de O_3 similares a las reportadas en la Ciudad de México (0.25 y 0.35 ppm) (Romieu y cols., 1992), con el propósito de saber si éstas concentraciones modifican permanentemente la arquitectura del sueño en los organismos adultos.

7.2 Hipótesis.

Por estudios previos se sabe que el O_3 altera de manera irreversible las fases de sueño en ratas neonatas, se espera que en los organismos adultos las alteraciones que ocasiona dicho gas se presenten de manera reversible debido a que estos presentan ya una maduración en su SNC a diferencia de los organismos neonatos.

7.3 Variables.

Variable dependiente: recuperación en las fases de sueño

Variable independiente: concentración de O_3 .

7.4 Definición conceptual de las variables.

Variable dependiente: recuperación en las fases de sueño; se entenderá como recuperación en las fases de sueño como aquella condición en la cual se presentará una restauración en la cantidad total de las fases de sueño de los animales despues de ser expuestos a O_3 .

Variable independiente: concentración de O_3 ; se entenderá como ozono aquella molécula tóxica con tres átomos de oxígeno la cual se manifiesta de manera gaseosa y la cual será suministrada en tres concentraciones diferentes a los animales durante 24 hrs continuas.

7.5 Definición operacional de las variables.

Variable dependiente: recuperación en las fases de sueño; se entenderá como recuperación en las fases de sueño como aquellos valores obtenidos al término de la fase de recuperación y que sean iguales a los controles.

Variable independiente: concentración de O_3 ; se entenderá como la concentración que se manipulará de acuerdo con el estudio, generándola mediante un Triozon P-15 y determinándola a través de un analizador fotométrico de luz UV marca Dasibi modelo 1008-PC.

7.6 Muestra.

Se emplearon 17 ratas macho de la cepa Wistar con un peso aproximado de 250-300 grs.

7.7 Muestreo.

La muestra fué distribuída de manera aleatoria a los diferentes tratamientos experimentales.

7.8 Tipo de estudio.

Exploratorio y experimental de laboratorio.

7.9 Diseño experimental.

De acuerdo a las características del estudio, se empleó el diseño de grupos correlacionados de bloqué aleatorizados de un factor.

7.10 Materiales.

Generador de ozono marca Triozon modelo P-15, Analizador fotométrico de luz UV marca Dasibi modelo 1008-PC, Cámaras sonoamortiguadas, Polígrafo de 18 canales marca Grass modelo 78D, taladro dental, solvente y acrílico dental, papel y tinta para polígrafo, computadora PC 486 con programas para captura y análisis de datos, cable de acero inoxidable y tornillos para electrodos, penicilina, pentobarbital sódico, antibiótico (Tilán).

7.11 Procedimiento.

Implantación.

Se utilizaron 17 ratas macho de la cepa Wistar con un peso aproximado de 250-300 grs. Se anestesiaron con pentobarbital sódico a una dosis de 40 mg/kg intraperitonealmente (i.p.), para su posterior implantación estereotáxica con electrodos bipolares de acero inoxidable a nivel de la corteza sensoriomotora derecha anterior a Bregma (1.5 mm) y a una profundidad de 1.5 mm, para el registro del electrocorticograma (ECG). Además se colocaron otros dos electrodos de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello de las ratas, para registrar el EMG, y se implantaron electrodos de acero inoxidable para la actividad theta hipocámpica con coordenadas anteroposteriores = -4.3, lateral = +2.5 y profundidad = -2.5, de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1982) (Fig. 2). Una vez implantados los electrodos, se colocaron a miniconectores que se fijaron con cemento acrílico dental a la superficie del cráneo. Después de la cirugía, a los animales se les aplicó penicilina intramuscularmente y les fué suministrado en el agua un antibiótico (Tilán) por 3 días.

Registros electrofisiológicos.

Después de la intervención quirúrgica, las ratas se dejaron recuperar durante un tiempo no menor a siete días. Después de la recuperación postoperatoria, las ratas se asignaron azarosamente en 3 grupos, para su posterior colocación en las cámaras de registro sonoamortiguadas (30 x 22 x 22 cm). Por el interior de las cámaras se hizo pasar un flujo de aire libre de contaminantes ambientales (4 litros/min). Las ratas tuvieron libre movimiento, acceso a comida y agua *ad libitum*, y un periodo de iluminación de 12:00-12:00, el cual inició a las 8:00 A.M.. Después de un periodo de habituación de 24 hrs a las condiciones arriba descritas, se realizaron los registros controles durante 24 hrs continuas en un polígrafo marca Grass modelo 78-D de 18 canales. Inmediatamente después de haber concluido el registro control, se hizo pasar por las cámaras un flujo de O₃ a una concentración de 0.25 ppm (primer grupo, N = 5), el cual fué generado por un Triozon P15. La determinación de la concentración de dicho contaminante ambiental se realizó a través de un analizador fotométrico de luz UV marca Dasibi 1008-PC (Fig. 3). El segundo grupo (N = 6) de ratas se mantuvo en un ambiente cuya concentración de O₃ fué de 0.35 ppm, mientras que el tercer grupo (N = 6) estuvo expuesto a 0.75 ppm de O₃. Todos los registros con exposición a O₃ se realizaron durante 24 hrs continuas.

Al finalizar la exposición a O_3 , se pasó por el interior de las cámaras de registro un flujo de aire libre de contaminantes ambientales durante 24 hrs continuas, con el propósito de evaluar la posible recuperación a la exposición a O_3 .

Los registros de sueño de las ratas se analizaron visualmente y se identificaron los estados de VIG, SOL y SP. Los criterios electrofisiológicos para definir dichos estados fueron los siguientes: La VIG estuvo determinada por oscilaciones electrográficas desincronizadas en la corteza y la presencia de tono muscular en el cuello. El SOL se caracterizó por la presencia de husos de sueño acompañados de ondas lentas de alto voltaje en la corteza y mantenimiento ó disminución del tono muscular con relación al de la VIG. El SP se caracterizó por la presencia de desincronización en el EEG y por la ausencia del tono muscular así como la aparición del ritmo θ hipocámpico (Timo-Iaria y cols., 1970). Se cuantificaron los tiempos totales de los tres estados de vigilancia durante las 72 hrs continuas de acuerdo al número de épocas en que se presentó cada estado de vigilancia. La duración de cada época se estableció en 60 seg. con una velocidad del papel de 5 mm/seg. Se cuantificaron además, los efectos hora por hora de las diferentes concentraciones de O_3 en los tres estados de vigilancia y el efecto del periodo de recuperación sobre las fases de sueño al igual que el número de fases y la duración promedio del SP antes, durante y después de la exposición a O_3 .

7.12 Análisis estadístico de los datos.

Se aplicó un Análisis de Varianza (ANDEVA) simple de una vía completamente aleatorizado a los resultados obtenidos y, cuando se hallaron significativos, se aplicó la prueba de Tukey. Se comparó estadísticamente, con respecto al grupo control, los efectos del O_3 y la recuperación en el grupo de animales expuesto a 0.25 ppm de O_3 ; por separado, se aplicó otra ANDEVA del mismo tipo para el grupo de animales expuesto a 0.35 ppm de O_3 y un caso similar para el grupo de animales expuesto a 0.75 ppm de O_3 ; se trabajó con un nivel de significancia menor o igual a 0.05.

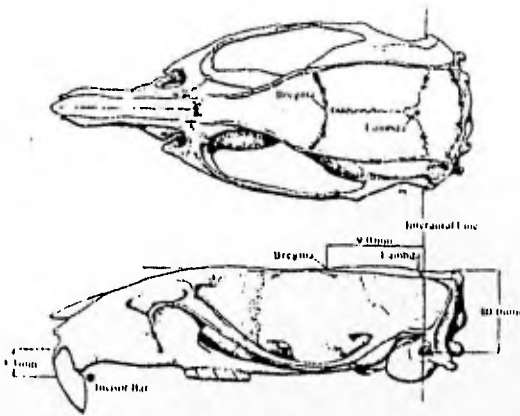


Fig. 2 Vista dorsal y lateral del cráneo de la rata macho de la cepa Wistar. Este esquema ilustra el punto Bregma tomado como referencia para el implante del electrodo de hipocampo (Tomado de *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*; Paxinos y Watson, 1982).

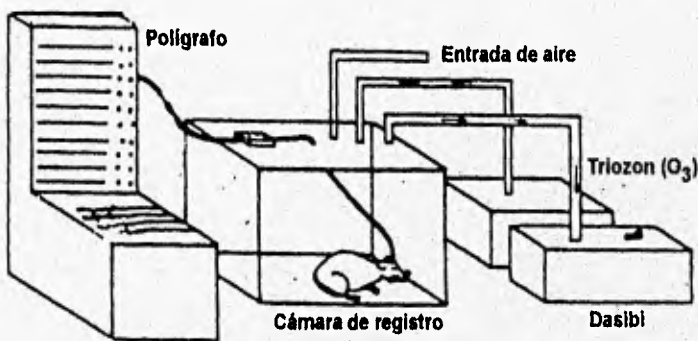


Fig. 3 Sistema de registro electrográfico: Polígrafo, caja de registro, generador (Triozon) y medidor (Dasibi) de O_3 .

VIII.- RESULTADOS.

8.1 Exposición a 0.25 ppm de O₃.

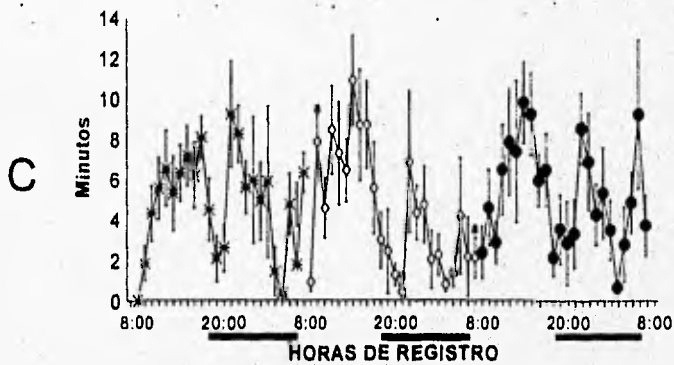
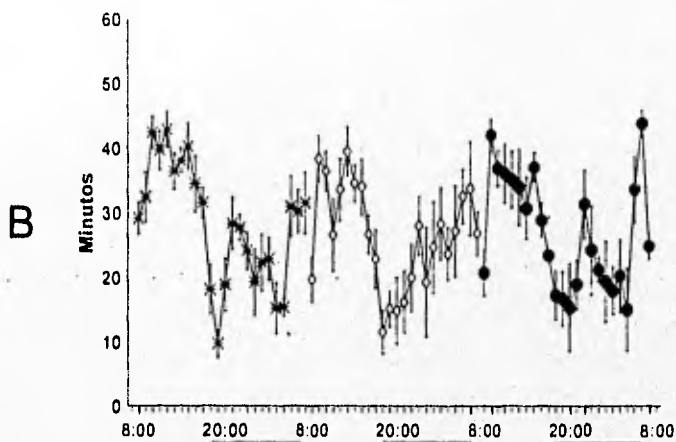
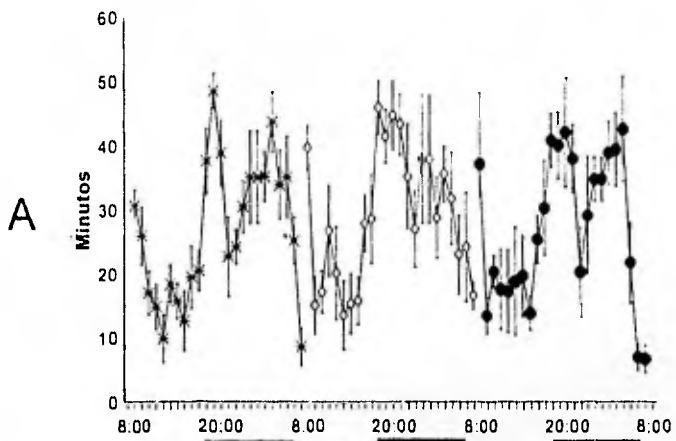
Los resultados obtenidos muestran que después de 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O₃, la VIG, el SOL y el SP no presentaron alteraciones significativas en sus tiempos totales (Gráfica 1). Los parámetros del SP como el número de fases y la duración promedio (min) obtenidos después de 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O₃, tampoco presentaron diferencias significativas durante la fase de exposición a O₃ (Tabla 1). El análisis del tiempo total hora por hora de la VIG no mostró diferencias significativas durante la fase de O₃ comparada con el valor control; el análisis del tiempo total hora por hora del SOL no presentó alteraciones significativas durante la fase de exposición a O₃ comparada con el control y, el análisis del tiempo de SP por hora de registro mostró un aumento significativo en la hora 2 ($F= 5.54$, $GL=14$, $p < 0.05$), mientras que en las horas 14 ($F= 4.94$, $GL= 14$, $p < 0.05$) y 24 ($F= 3.64$, $GL= 14$, $p < 0.05$) registraron una disminución significativa durante la fase de exposición a O₃ comparadas con el control; durante la fase de recuperación, no se presentaron diferencias significativas comparadas con el control (Gráfica 2) por lo que las alteraciones registradas en las horas mencionadas recuperaron su valor control. El siguiente paso fué analizar el número de fases y la duración promedio (min) del SP hora por hora, encontrando que el número de fases hora por hora presentó un incremento significativo en la hora 2 ($F= 3.59$, $GL= 14$, $p < 0.05$) y un decremento significativo en la hora 24 ($F= 3.87$, $GL= 14$, $p < 0.05$) durante la exposición a O₃ comparadas con el valor control. Esto explica el incremento y decremento encontrado en estas dos horas respectivamente en el tiempo total hora por hora (Tabla 2), mientras que la duración promedio hora por hora no presentó diferencias estadísticamente significativas en ninguna condición experimental (Tabla 3).



Gráfica 1. Cantidad total de vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP) después de 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación. Cada barra representa el valor promedio +/- EE (N= 5).

	Control	0.25 ppm de O3	Recuperación
Número de Fases/24 hrs	17.71 ± 1.0	18.00 ± 1.7	19.20 ± 1.3
Duración promedio (min.)	6.50 ± 0.7	5.95 ± 0.5	6.30 ± 0.3

Tabla 1. Parámetros del SP (media +/- EE) obtenidos después de 24 hrs. de registro control, 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O3 y 24 hrs de recuperación (N= 5).



* CONTROL ◇ 0.25 ppm de O₃ ● RECUPERACIÓN

Gráfica 2. Promedio por hora de vigilia (A), sueño de ondas lentas (B) y sueño paradójico (C) durante el registro control, exposición a 0.25 ppm de O₃ y fase de recuperación (N= 8). Las barras negras representan el periodo de oscuridad. "a" significativo vs control (p < 0.05).

Sueño paradójico hr por hr	Control	0.25 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.28 ± 0.2	1.00 ± 0.4	1.60 ± 0.7
Hora 2	1.14 ± 0.5	4.40 ± 0.9 a	3.00 ± 1.2
Hora 3	2.71 ± 0.7	4.20 ± 1.0	2.00 ± 0.7
Hora 4	2.28 ± 0.8	3.80 ± 1.2	3.60 ± 1.1
Hora 5	4.00 ± 1.0	4.00 ± 1.5	4.80 ± 1.7
Hora 6	2.42 ± 0.6	5.60 ± 1.6	3.60 ± 1.6
Hora 7	2.85 ± 0.5	5.40 ± 0.9	4.20 ± 0.9
Hora 8	3.85 ± 0.8	6.00 ± 1.3	4.20 ± 1.1
Hora 9	3.57 ± 0.6	3.40 ± 0.9	4.40 ± 0.9
Hora 10	5.42 ± 0.8	4.60 ± 1.2	5.00 ± 1.6
Hora 11	2.00 ± 0.6	1.40 ± 0.6	1.40 ± 0.6
Hora 12	1.14 ± 0.6	2.00 ± 1.0	1.60 ± 0.6
Hora 13	1.57 ± 0.7	0.60 ± 0.4	1.40 ± 0.9
Hora 14	4.14 ± 1.1	0.80 ± 0.3	2.20 ± 1.1
Hora 15	4.28 ± 0.5	2.20 ± 1.2	5.00 ± 0.8
Hora 16	3.71 ± 0.7	4.00 ± 1.3	3.80 ± 1.1
Hora 17	2.57 ± 1.1	2.00 ± 1.0	3.00 ± 0.5
Hora 18	2.57 ± 1.0	2.40 ± 1.5	3.00 ± 1.0
Hora 19	1.71 ± 0.5	3.20 ± 1.4	2.40 ± 1.2
Hora 20	0.71 ± 0.4	1.20 ± 0.5	1.20 ± 0.5
Hora 21	0.14 ± 0.1	0.80 ± 0.3	2.20 ± 1.4
Hora 22	3.57 ± 1.3	2.40 ± 1.2	3.20 ± 0.7
Hora 23	3.71 ± 0.7	1.40 ± 0.9	4.40 ± 1.5
Hora 24	3.42 ± 0.4	1.20 ± 0.7 a	1.80 ± 0.6

Tabla 2. Número de fases promedio del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 5). "a" significativo vs control (p< 0.05).

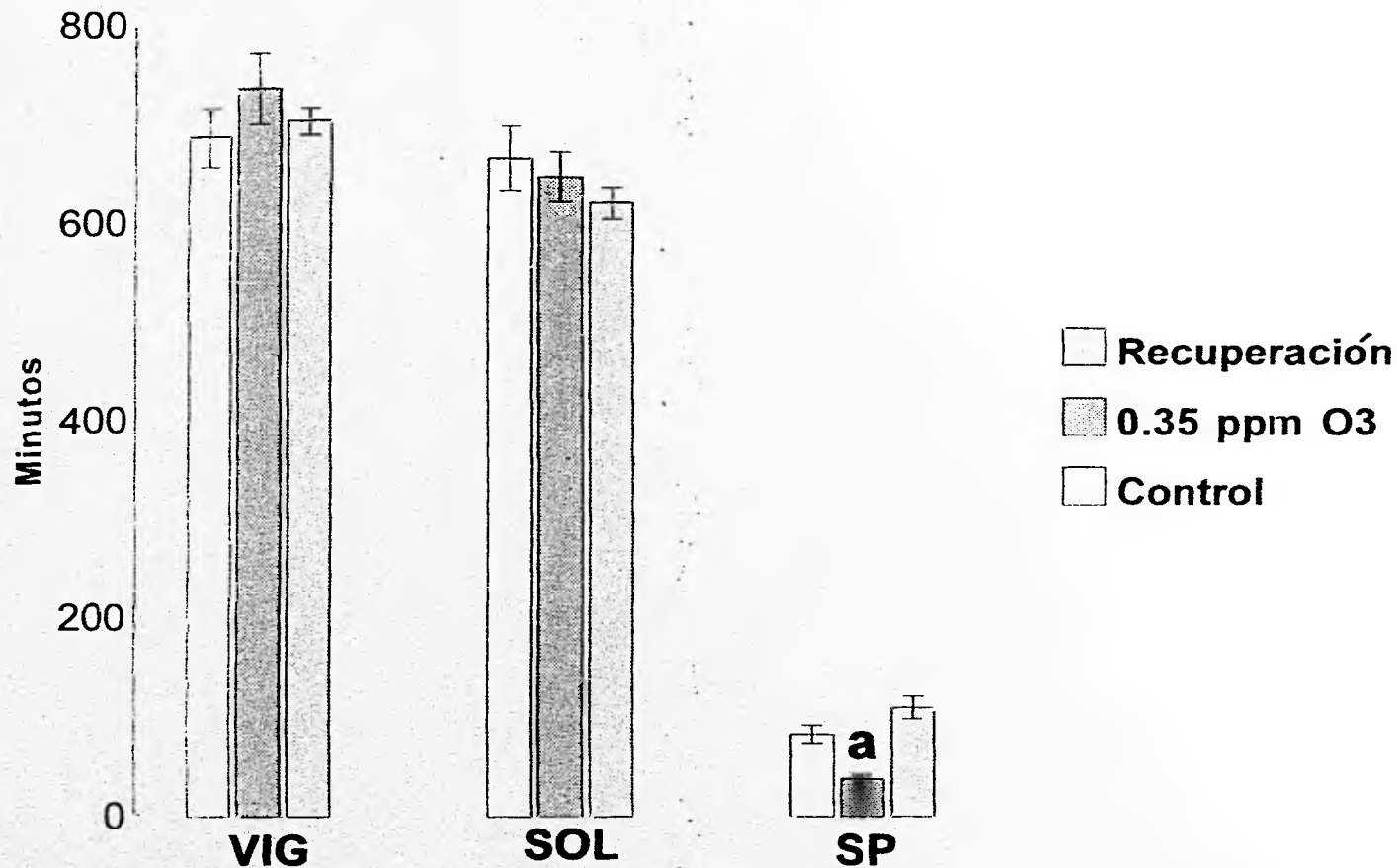
Sueño paradójico hr por hr	Control	0.25 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.48 ± 0.4	0.56 ± 0.2	0.60 ± 0.2
Hora 2	0.90 ± 0.3	1.66 ± 0.2	0.92 ± 0.3
Hora 3	1.24 ± 0.2	1.70 ± 0.3	1.12 ± 0.2
Hora 4	1.85 ± 0.4	1.84 ± 0.4	1.38 ± 0.4
Hora 5	1.14 ± 0.3	1.28 ± 0.4	1.72 ± 0.3
Hora 6	1.84 ± 0.4	1.22 ± 0.0	1.52 ± 0.9
Hora 7	2.11 ± 0.1	1.84 ± 0.2	2.66 ± 0.5
Hora 8	1.94 ± 0.3	1.88 ± 0.2	2.70 ± 0.7
Hora 9	1.67 ± 0.2	1.62 ± 0.5	1.40 ± 0.2
Hora 10	2.64 ± 1.0	1.84 ± 0.0	1.42 ± 0.3
Hora 11	1.78 ± 0.4	1.18 ± 0.5	0.92 ± 0.4
Hora 12	0.77 ± 0.3	1.00 ± 0.4	1.58 ± 0.6
Hora 13	0.78 ± 0.2	0.66 ± 0.4	0.74 ± 0.4
Hora 14	1.78 ± 0.3	0.70 ± 0.3	0.96 ± 0.4
Hora 15	1.88 ± 0.1	1.16 ± 0.5	1.60 ± 0.2
Hora 16	1.31 ± 0.3	1.06 ± 0.2	1.32 ± 0.3
Hora 17	1.17 ± 0.4	0.88 ± 0.4	1.16 ± 0.3
Hora 18	1.41 ± 0.4	1.00 ± 0.4	1.32 ± 0.4
Hora 19	2.27 ± 1.2	0.60 ± 0.2	1.16 ± 0.4
Hora 20	0.50 ± 0.3	0.52 ± 0.2	0.30 ± 0.1
Hora 21	0.34 ± 0.3	0.88 ± 0.3	0.90 ± 0.5
Hora 22	1.30 ± 0.2	1.38 ± 0.3	1.46 ± 0.2
Hora 23	1.00 ± 0.1	0.54 ± 0.3	1.56 ± 0.4
Hora 24	2.00 ± 0.3	1.32 ± 0.6	1.78 ± 0.7

Tabla 3. Duración promedio (min) del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.25 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 5).

8.3 Exposición a 0.35 ppm de O₃.

La Gráfica 3 muestra que la exposición a 0.35 ppm de O₃ durante 24 hrs provocó una disminución significativa ($F= 17.73$, $GL= 15$, $p < 0.05$) en la cantidad total de SP comparada con el control mientras que los otros dos estados de vigilancia permanecieron sin cambios. Durante la fase de recuperación no se registraron cambios significativos en alguno de los tres estados de vigilancia, por lo que la disminución registrada en el SP regresó a su valor control al cesar la exposición a O₃. El análisis de los parámetros del SP registrados durante 24 hrs mostró que el número de fases disminuyó significativamente comparado con el valor control ($F= 26.99$, $GL= 15$, $p < 0.05$) durante la exposición a O₃ mientras que la duración promedio permaneció sin cambios; durante la fase de recuperación, tanto el número de fases como la duración promedio no presentaron cambios significativos por lo que la disminución encontrada en el número de fases durante la exposición a O₃ recuperó sus valores normales al cesar la exposición a O₃ (Tabla 4). Por otro lado, el análisis del tiempo total hora por hora de los tres estados de vigilancia mostró que solamente la hora 24 de la VIG presentó un incremento significativo durante la fase de O₃ comparado con el valor control ($F= 6.57$, $GL= 15$, $p < 0.05$), durante la fase de recuperación no se observaron cambios significativos, esta alteración recuperó su valor control. El tiempo total del SOL hora por hora mostró un incremento significativo en la hora 19 ($F= 4.76$, $GL= 15$, $p < 0.05$) durante la exposición a O₃ comparado con su control, y solo la hora 3 de la fase de recuperación mostró un decremento significativo ($F= 7.63$, $GL= 15$, $p < 0.05$) comparado con su valor control, la hora 19 que había registrado un aumento durante la exposición a O₃, recuperó su valor control durante la fase de recuperación. Durante el análisis del tiempo total del SP hora por hora, las horas 7 ($F= 13.90$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 15 ($F= 3.94$, $GL= 15$, $p < 0.05$) fueron estadísticamente inferiores durante la fase de exposición a O₃ comparadas con el control, mientras que durante la fase de recuperación solo las horas 21 ($F= 9.52$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 22 ($F= 9.96$, $GL= 15$, $p < 0.05$) mostraron un incremento significativo comparadas con el control (Gráfica 4) por lo que las dos horas decrementadas durante la exposición a O₃ recuperaron sus valores controles al cesar la exposición a este gas. El análisis del número de fases del SP hora por hora mostró solo un decremento significativo durante la fase de exposición a O₃ en la hora 24 comparada con el valor control ($F= 3.73$, $GL= 15$, $p < 0.05$), mientras que durante la fase de recuperación no se registraron cambios estadísticamente significativos, la hora anteriormente mencionada que registró un decremento, recuperó su valor control durante la última fase (Tabla 5). El análisis de la duración promedio del SP hora por hora mostró

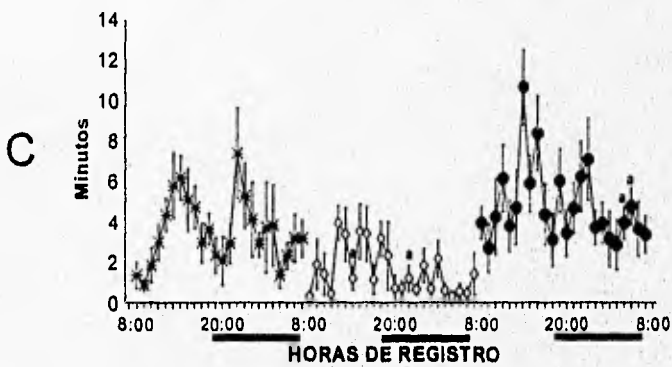
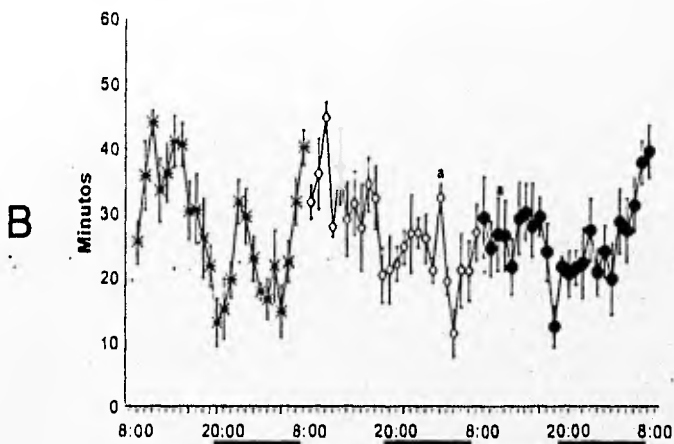
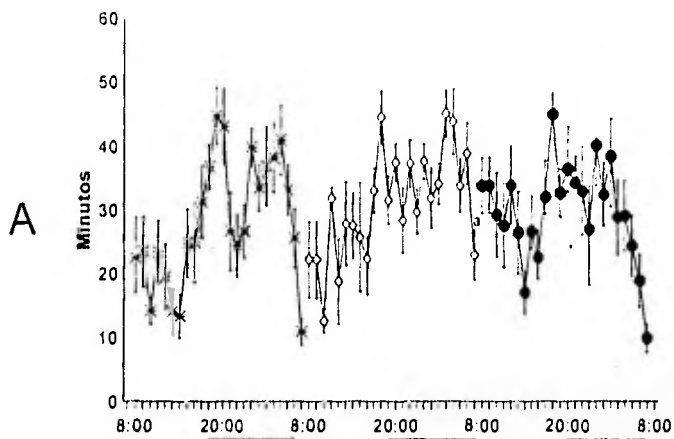
que durante la exposición a O_3 , las horas 7 ($F= 10.18$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 14 ($F= 6.94$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 18 ($F= 3.81$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 22 ($F= 4.82$, $GL= 15$, $p < 0.05$) presentaron un decremento significativo comparadas con sus valores control coincidiendo las horas 7 y 15 con las que presentaron un decremento significativo en el tiempo total de SP hora por hora; mientras que durante la fase de recuperación estas horas regresaron a su valor control y solo las horas 12 ($F= 9.17$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 13 ($F= 7.07$, $GL= 15$, $p < 0.05$) presentaron un incremento significativo en su duración promedio comparadas con sus valores controles (Tabla 6).



Gráfica 3. Cantidad total de vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP) después de 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.35 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación. Cada barra representa el valor promedio +/- EE (N= 6). "a" significativo vs control (p< 0.05).

	Control	0.35 ppm O3	Recuperación
Número de Fases/24 hrs	21.00 ± 2.0	12.66 ± 1.0 a	20.50 ± 1.8
Duración promedio (min.)	3.93 ± 1.0	3.45 ± 0.2	5.55 ± 0.4

Tabla 4. Parámetros del SP (media +/- EE) obtenidos después de 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.35 ppm de O3 y 24 hrs de recuperación (N= 6). "a" significativo vs control (p< 0.05).



* CONTROL ◊ 0.35 ppm de O₃ ● RECUPERACIÓN

Gráfica 4. Promedio por hora de vigilia (A), sueño de ondas lentas (B) y sueño paradójico (C) durante el registro control, exposición a 0.35 ppm de O₃ y fase de recuperación (N= 8). Las barras negras representan el periodo de oscuridad. "a" significativo vs control (p < 0.05).

Sueño paradójico hr por hr	Control	0.35 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.16 ± 0.1	0.50 ± 0.3	0.50 ± 0.3
Hora 2	0.83 ± 0.4	1.16 ± 0.7	2.00 ± 0.9
Hora 3	1.16 ± 0.6	2.00 ± 0.5	2.00 ± 0.8
Hora 4	1.83 ± 0.5	0.33 ± 0.2	3.16 ± 1.1
Hora 5	2.33 ± 0.4	2.33 ± 0.5	2.00 ± 0.6
Hora 6	2.83 ± 0.4	2.66 ± 1.0	3.16 ± 1.2
Hora 7	3.16 ± 0.3	1.33 ± 0.4	4.33 ± 0.6
Hora 8	2.50 ± 0.6	2.16 ± 0.9	4.83 ± 0.9
Hora 9	3.00 ± 0.8	2.16 ± 0.7	4.33 ± 0.8
Hora 10	1.33 ± 0.4	0.50 ± 0.3	2.33 ± 1.1
Hora 11	1.66 ± 0.4	1.66 ± 0.6	2.33 ± 0.7
Hora 12	1.66 ± 0.7	2.16 ± 1.6	2.83 ± 0.7
Hora 13	1.16 ± 0.6	0.66 ± 0.6	2.16 ± 0.7
Hora 14	2.50 ± 0.5	0.83 ± 0.4	3.33 ± 0.8
Hora 15	4.16 ± 0.9	1.16 ± 0.5	5.50 ± 1.2
Hora 16	3.33 ± 0.7	1.00 ± 0.4	3.33 ± 1.0
Hora 17	3.66 ± 1.9	1.66 ± 0.9	3.50 ± 0.7
Hora 18	1.83 ± 0.4	0.66 ± 0.3	2.33 ± 0.7
Hora 19	3.00 ± 1.2	1.83 ± 0.9	2.33 ± 0.9
Hora 20	4.00 ± 2.2	0.50 ± 0.3	1.50 ± 0.5
Hora 21	1.00 ± 0.4	0.16 ± 0.1	3.00 ± 0.8
Hora 22	2.00 ± 0.3	0.33 ± 0.2	3.33 ± 0.7
Hora 23	1.66 ± 0.4	0.33 ± 0.2	1.83 ± 0.7
Hora 24	2.50 ± 0.5	0.66 ± 0.4 a	1.50 ± 0.4

Tabla 5. Número de fases promedio del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.35 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 6). "a" significativo vs control (p < 0.05)

Sueño paradójico hr por hr	Control	0.35 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.53 ± 0.5	0.65 ± 0.2	0.38 ± 0.3
Hora 2	0.41 ± 0.2	0.48 ± 0.3	0.68 ± 0.3
Hora 3	0.60 ± 0.2	1.01 ± 0.3	1.65 ± 0.4
Hora 4	1.11 ± 0.3	0.36 ± 0.2	2.03 ± 0.6
Hora 5	1.73 ± 0.3	1.45 ± 0.3	1.45 ± 0.3
Hora 6	1.55 ± 0.2	1.06 ± 0.2	1.36 ± 0.3
Hora 7	1.55 ± 0.2	0.48 ± 0.1 a	1.75 ± 0.1
Hora 8	1.65 ± 0.2	0.93 ± 0.2	1.40 ± 0.2
Hora 9	1.00 ± 0.2	1.00 ± 0.3	1.73 ± 0.1
Hora 10	1.26 ± 0.4	0.73 ± 0.4	1.31 ± 0.3
Hora 11	1.63 ± 0.4	1.83 ± 0.4	1.90 ± 0.2
Hora 12	0.75 ± 0.2	0.51 ± 0.2	1.90 ± 0.2 a
Hora 13	0.45 ± 0.2	0.13 ± 0.1	1.58 ± 0.4 a
Hora 14	1.20 ± 0.2	0.36 ± 0.1 a	1.18 ± 0.1
Hora 15	1.33 ± 0.3	0.41 ± 0.3	1.58 ± 0.2
Hora 16	1.35 ± 0.3	0.46 ± 0.1	1.43 ± 0.2
Hora 17	1.01 ± 0.3	0.80 ± 0.3	1.38 ± 0.2
Hora 18	1.63 ± 0.3	0.48 ± 0.2 a	1.33 ± 0.3
Hora 19	0.80 ± 0.2	0.78 ± 0.3	1.08 ± 0.2
Hora 20	0.70 ± 0.3	0.40 ± 0.2	1.28 ± 0.5
Hora 21	0.65 ± 0.2	0.23 ± 0.2	1.55 ± 0.2
Hora 22	1.45 ± 0.2	0.48 ± 0.3 a	1.45 ± 0.1
Hora 23	1.13 ± 0.4	0.40 ± 0.2	1.08 ± 0.3
Hora 24	1.05 ± 0.1	0.63 ± 0.4	1.80 ± 0.4

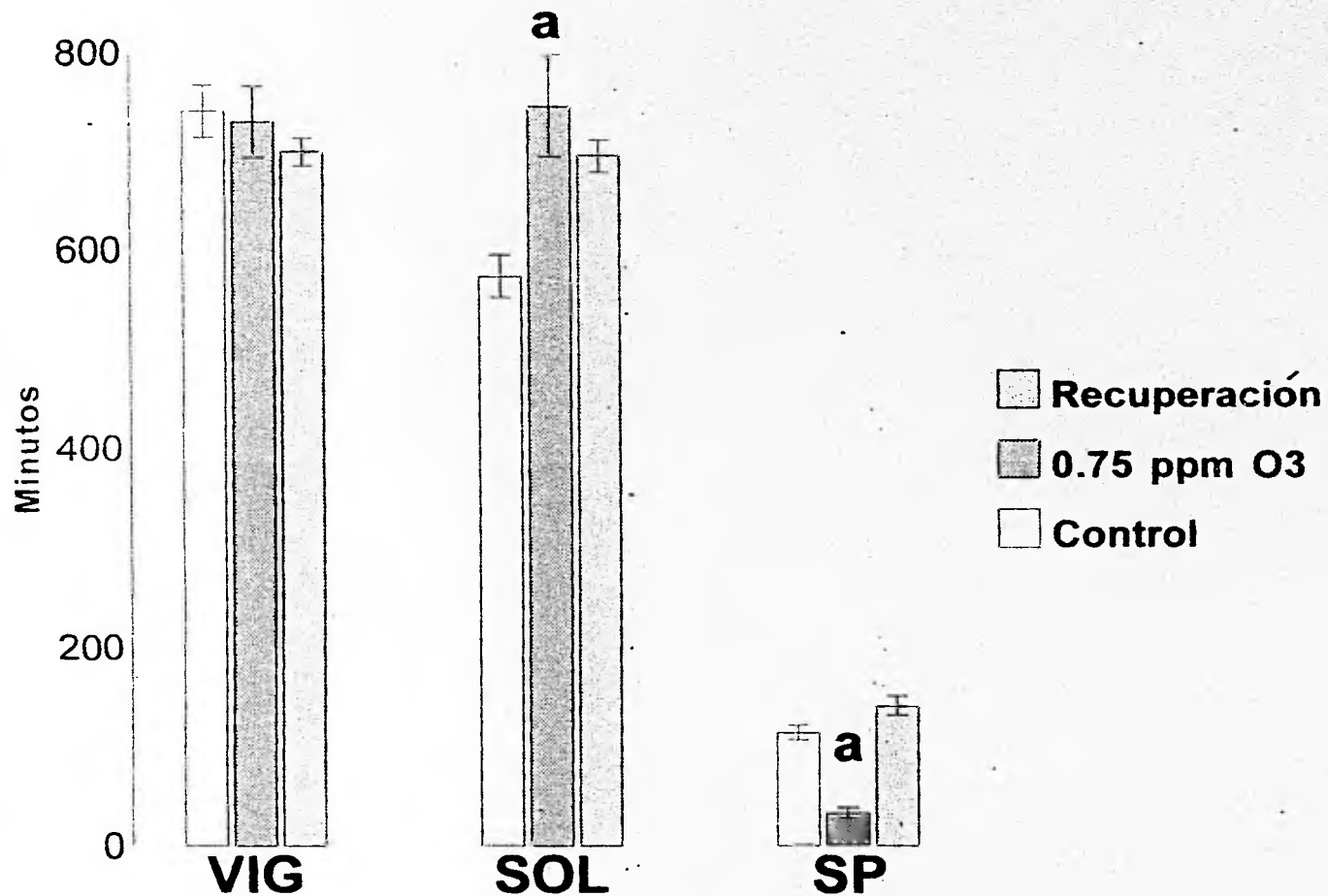
Tabla 6. Duración promedio (min) del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.35 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 6). "a" significativo vs control (p < 0.05).

8.4 Exposición a 0.75 ppm de O₃.

El análisis del tiempo total de los tres estados de vigilancia expuestos a 0.75 ppm de O₃ mostró que el SOL presentó un incremento significativo comparado con el control (F= 6.83, GL= 15, p < 0.05) mientras que el SP presentó decremento significativo (F= 53.99, GL= 15, p < 0.05) comparado con el valor control. La VIG permaneció sin cambios significativos. En la fase de recuperación, estas alteraciones, recuperaron a sus valores controles (Gráfica 5). Los parámetros del SP registrados durante 24 hrs mostraron un decremento significativo en el número de fases (F= 13.62, GL= 15, p < 0.05) y la duración promedio (F= 35.36, GL= 15, p < 0.05) durante la fase de exposición a O₃ comparado con sus controles, es decir, se presentaron menos fases y tuvieron una duración menor comparados con el control; mientras que, durante la fase de recuperación, estas alteraciones regresaron a sus valores controles (Tabla 7). El análisis del tiempo total hora por hora de la VIG mostró solamente un punto con un incremento significativo durante la fase de exposición a O₃ en la última hora comparado con el valor control (F= 6.57, GL= 15, p < 0.05), mientras que durante la fase de recuperación no se presentaron diferencias significativas comparadas con el control. El análisis del tiempo total de SOL hora por hora mostró que durante la exposición a O₃ la hora 4 presentó un decremento significativo comparado con el control (F= 6.84, GL= 15, p < 0.05), mientras que las horas 11 (F= 6.70, GL=15, p < 0.05), 12 (F= 24.18, GL= 15, p < 0.05), 14 (F= 7.79, GL= 15, p < 0.05), 15 (F= 6.19, GL= 15, p < 0.05), 16 (F= 6.82, GL=15, p < 0.05), 17 (F= 3.83, GL= 15, p < 0.05), 19 (F= 4.42, GL= 15, p < 0.05) y 20 (F= 4.56, GL= 15, p < 0.05) presentaron un incremento significativo comparadas con su valor control. Durante la fase de recuperación la hora 4 presentó un decremento significativo comparado con el control (F = 4.52, GL= 15, p < 0.05), mientras que las horas 1 (F= 4.52, GL= 15, p < 0.05), 12 (F= 24.18, GL= 15, p < 0.05), 14 (F= 7.79, GL= 15, p < 0.05), 15 (F= 6.19, GL= 15, p < 0.05) y 22 (F= 4.52, GL= 15, p < 0.05) presentaron un incremento significativo comparadas con los valores control. Durante la exposición a O₃, el tiempo total hora por hora del SP presentó un decremento significativo en las horas 4 (F= 13.28, GL= 15, p < 0.05), 5 (F= 8.58, GL= 15, p < 0.05), 6 (F= 27.29, GL= 15, p < 0.05), 7 (F= 13.06, GL= 15, p < 0.05), 8 (F= 12.25, GL= 15, p < 0.05) y 9 (F= 9.52, GL= 15, p < 0.05) comparadas con el control y durante la fase de recuperación solo las horas 2 (F= 7.75, GL= 15, p < 0.05) y 3 (F= 8.96, GL= 15, p < 0.05) mostraron un incremento significativo comparadas con el valor control (Gráfica 6). El análisis del número de fases del SP hora por hora mostró que durante la fase de exposición a O₃ las horas 4 (F=

9.33, $GL= 15$, $p < 0.05$), 5 ($F= 9.67$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 6 ($F= 15.74$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 7 ($F= 11.28$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 8 ($F= 5.86$, $GL= 15$, $p < 0.05$) presentaron un decremento significativo comparadas con sus controles, estas mismas horas coinciden con las que presentaron un decremento significativo en el análisis del SP hora por hora y las cuales recuperan su valor control durante la fase de recuperación; por otro lado, durante la misma fase de recuperación; solo la hora 17 presentó un incremento significativo ($F= 5.94$, $GL= 15$, $p < 0.05$) comparado con el control (Tabla 8). El análisis de la duración promedio del SP hora por hora mostró que las horas 4 ($F= 13.28$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 5 ($F= 6.40$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 6 ($F= 18.57$, $GL= 15$, $p < 0.05$), 8 ($F= 11.45$, $GL= 15$, $p < 0.05$) y 9 ($F= 12.37$, $GL= 15$, $p < 0.05$) presentaron un decremento significativo durante la exposición a O_3 comparadas con su valor control, en donde las horas 4, 5, 6, 8 y 9 coinciden con las mismas horas que presentaron un decremento en el análisis hora por hora (Tabla 8), explicando así el porqué de esa disminución, es decir, el decremento registrado en el análisis hora por hora se debe a una disminución en el número de fases así como en su duración; mientras que durante la fase de recuperación, las horas que presentaron alteraciones regresaron a sus valores control y solo la hora 20 presentó un incremento significativo ($F= 3.73$, $GL= 15$, $p < 0.05$) comparado con su control (Tabla 9).

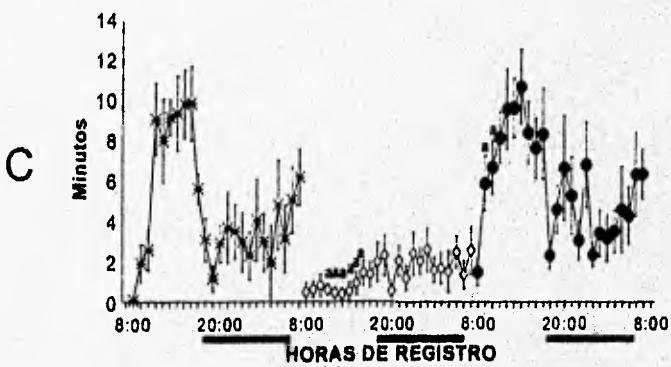
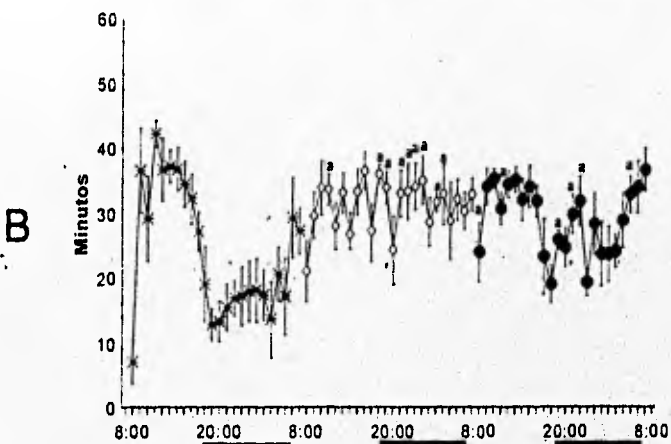
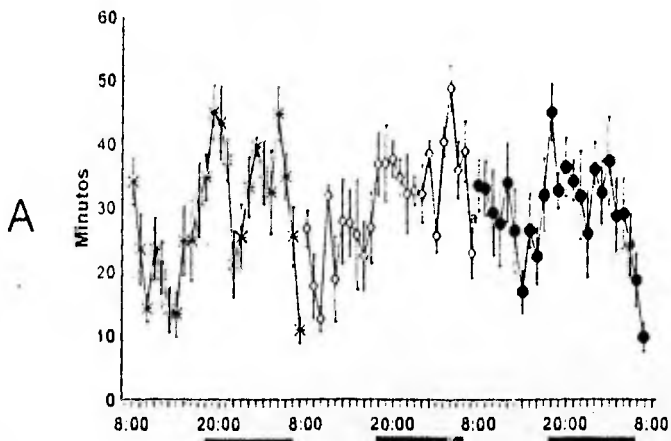
Es interesante recalcar que se observa un efecto dosis-respuesta en los tres estados de vigilancia después de ser expuestos al O_3 , se aprecia que la VIG presenta una tendencia al aumento, mientras que el SOL un incremento en función de la dosis empleada, por otro lado, el SP presenta un decremento en proporción a la concentración de O_3 , se puede observar que los efectos más notorios se presentan sobre el SOL y el SP (Gráfica 7).



Gráfica 5. Cantidad total de vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP) después de 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.75 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación. Cada barra representa el valor promedio \pm EE (N= 6). "a" significativo vs control ($p < 0.05$).

	Control	0.75 ppm O3	Recuperación
Número de Fases/24 hrs	18.30 ± 0.8	13.67 ± 1.8 a	22.00 ± 0.3
Duración promedio (min.)	6.22 ± 0.3	2.48 ± 0.2 a	6.38 ± 0.4

Tabla 7. Parámetros del SP (media +/- EE) obtenidos después de 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.75 ppm de O3 y 24 hrs de recuperación (N= 6). "a" significativo vs control (p< 0.05).



* CONTROL ◊ 0.75 ppm de O₃ ● RECUPERACIÓN

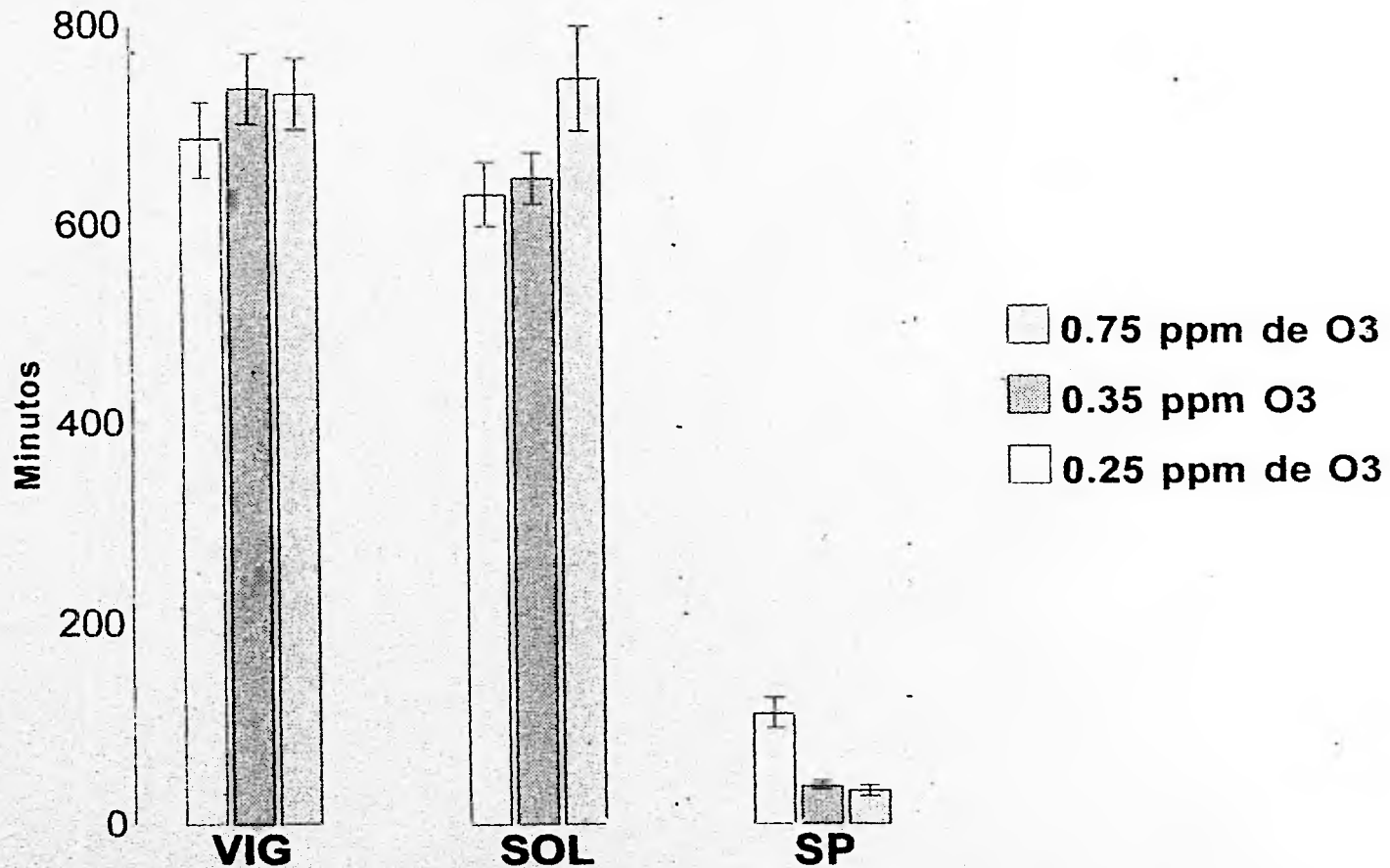
Gráfica 6. Promedio por hora de vigilia (A), sueño de ondas lentas (B) y sueño paradójico (C) durante el registro control, la exposición a O₃ y fase de recuperación. (N= 6). Las barras negras representan el periodo de oscuridad. "a" significativo vs control (p < 0.05).

Sueño paradójico hr por hr	Control	0.75 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.16 ± 0.1	0.16 ± 0.1	0.83 ± 0.4
Hora 2	1.83 ± 0.8	0.50 ± 0.3	3.83 ± 0.9
Hora 3	2.16 ± 0.6	0.66 ± 0.4	4.16 ± 0.7
Hora 4	3.66 ± 0.6	1.00 ± 0.6 a	4.66 ± 0.6
Hora 5	4.16 ± 1.1	0.50 ± 0.2 a	4.50 ± 0.4
Hora 6	5.50 ± 0.8	0.66 ± 0.4 n	5.16 ± 0.6
Hora 7	4.16 ± 0.8	0.66 ± 0.4 a	5.00 ± 0.6
Hora 8	4.33 ± 0.9	0.83 ± 0.4 a	4.83 ± 1.1
Hora 9	4.66 ± 0.8	1.66 ± 0.8	4.66 ± 1.0
Hora 10	3.50 ± 0.6	1.66 ± 0.9	5.66 ± 2.0
Hora 11	2.50 ± 1.0	1.83 ± 0.9	1.83 ± 0.7
Hora 12	1.00 ± 0.3	1.33 ± 0.3	2.83 ± 0.7
Hora 13	1.66 ± 0.4	0.66 ± 0.3	4.50 ± 1.8
Hora 14	2.33 ± 0.9	2.16 ± 0.7	3.33 ± 0.9
Hora 15	2.00 ± 0.5	0.83 ± 0.4	5.33 ± 1.7
Hora 16	2.00 ± 0.7	2.00 ± 0.7	1.83 ± 0.4
Hora 17	1.50 ± 0.8	1.16 ± 0.4	5.00 ± 1.1 a
Hora 18	1.83 ± 0.9	1.83 ± 0.4	1.00 ± 0.3
Hora 19	2.00 ± 0.9	1.16 ± 0.4	2.33 ± 0.7
Hora 20	0.83 ± 0.8	1.16 ± 0.4	2.16 ± 0.6
Hora 21	2.16 ± 0.7	1.00 ± 0.6	2.66 ± 1.1
Hora 22	1.16 ± 0.6	1.83 ± 0.6	4.00 ± 1.5
Hora 23	2.33 ± 0.6	1.00 ± 0.5	4.16 ± 0.9
Hora 24	3.16 ± 0.7	1.66 ± 0.8	3.83 ± 0.6

Tabla 8. Número de fases promedio del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.75 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 6). "a" significativo vs control (p < 0.05)

Sueño paradójico hr por hr	Control	0.75 ppm de O ₃	Recuperación
Hora 1	0.08 ± 0.8	0.45 ± 0.4	0.90 ± 0.4
Hora 2	0.91 ± 0.3	0.41 ± 0.2	1.71 ± 0.4
Hora 3	1.28 ± 0.3	0.38 ± 0.2	1.55 ± 0.1
Hora 4	2.10 ± 0.2	0.46 ± 0.2 a	1.70 ± 0.1
Hora 5	1.70 ± 0.4	0.41 ± 0.2 a	1.98 ± 0.3
Hora 6	1.78 ± 0.2	0.20 ± 0.1 a	1.83 ± 0.2
Hora 7	2.21 ± 0.3	0.20 ± 0.1	1.88 ± 0.4
Hora 8	2.30 ± 0.3	0.50 ± 0.2 a	1.90 ± 0.1
Hora 9	2.10 ± 0.2	0.61 ± 0.2 a	1.68 ± 0.1
Hora 10	1.88 ± 0.4	0.60 ± 0.3	1.73 ± 0.4
Hora 11	1.00 ± 0.4	0.53 ± 0.2	1.18 ± 0.3
Hora 12	0.61 ± 0.2	1.21 ± 0.4	1.36 ± 0.3
Hora 13	1.35 ± 0.4	0.40 ± 0.2	1.43 ± 0.0
Hora 14	1.26 ± 0.3	0.63 ± 0.2	1.23 ± 0.2
Hora 15	1.36 ± 0.2	0.63 ± 0.2	1.38 ± 0.1
Hora 16	0.81 ± 0.3	0.78 ± 0.2	1.45 ± 0.4
Hora 17	0.91 ± 0.4	1.45 ± 0.6	1.31 ± 0.0
Hora 18	1.45 ± 0.5	1.06 ± 0.3	1.06 ± 0.3
Hora 19	1.03 ± 0.5	0.90 ± 0.3	1.05 ± 0.2
Hora 20	0.36 ± 0.3	0.81 ± 0.3	1.68 ± 0.3 a
Hora 21	1.36 ± 0.4	0.63 ± 0.2	1.10 ± 0.3
Hora 22	1.66 ± 1.0	1.20 ± 0.4	0.95 ± 0.2
Hora 23	1.90 ± 0.5	0.68 ± 0.3	1.41 ± 0.2
Hora 24	1.66 ± 0.4	0.75 ± 0.3	1.56 ± 0.1

Tabla 9. Duración promedio (min) del sueño paradójico por hora de registro durante las 24 hrs de registro control, 24 hrs de exposición a 0.75 ppm de O₃ y 24 hrs de recuperación (media ± E.E.) (N= 6). "a" significativo vs control (p < 0.05).



Gráfica 7. Efecto dosis-respuesta sobre la cantidad total de vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (SP) después de 24 hrs de exposición a O₃. Cada barra representa el valor promedio +/- EE. 0.25 ppm de O₃ (N= 5), 0.35 ppm de O₃ (N= 6) y 0.75 ppm de O₃ (N= 6).

IX - DISCUSIONES

Se sabe, por los trabajos reportados, que animales expuestos a diferentes concentraciones de O_3 presentan alteraciones de la conducta tales como disminución de la actividad espontánea (Tepper y cols., 1982), en la ingesta de agua (Umezú y cols., 1987) y disminución en el condicionamiento operante (Weiss y cols., 1981). Entre los primeros trabajos en los que se evaluó el efecto nocivo del O_3 sobre el ciclo sueño-vigilia, se encuentran los estudios realizados por Arito y cols. (1990, 1992) y Paz y Bazán-Perkins (1992). Arito y cols. (1990) reportaron que exposiciones a 0.1 y 0.2 ppm de O_3 no alteran los estados de vigilancia de ratas adultas expuestas por 5 días consecutivos, mientras que exposiciones a 0.5 ppm de O_3 por 6 hrs y 1.0 ppm de O_3 por 3 hrs suprimen la cantidad de VIG y SP e incrementan la cantidad de SOL, encontrando además un rebote de SP 3 hrs después finalizada la exposición a 1.0 ppm de O_3 , mientras que el decremento observado en VIG y el incremento en SOL no fueron compensados (Arito y cols., 1992). Mientras que Paz y Bazán-Perkins (1992) señalaron que gatos adultos expuestos durante 24 hrs continuas a 0.8 ppm de O_3 presentaban un aumento significativo en la cantidad total de SOL, mientras que a 1.0 ppm de O_3 presentaban una reducción significativa en la cantidad total de SP. Se ha observado por lo tanto que el ciclo sueño-vigilia es un buen modelo más para evaluar los efectos del O_3 sobre el SNC (Haro y Paz, 1993; Huitrón-Reséndiz y cols., 1994; Huitrón-Reséndiz y cols., 1995; Murillo-Rodríguez y cols., 1995; Murillo-Rodríguez y cols., 1996; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996).

Por otro lado, se existen evidencias que indican una disminución significativa del SP en ratas adultas expuestas durante 24 hrs a diferentes concentraciones de O_3 así como un aumento significativo del SOL junto con un incremento significativo en los niveles de 5-HT a nivel pontino después de 24 hrs de exposición al O_3 , el aumento del SOL puede ser una consecuencia de la disminución significativa del SP y que se presente de manera compensatoria, correlacionándose con la disminución de la VIG a concentraciones elevadas (Huitrón-Reséndiz y cols., 1995). Se ha propuesto la existencia de una influencia inhibitoria de los núcleos del rafe serotoninérgicos sobre los núcleos colinérgicos relacionados con la generación del SP (Steriade, 1992), por lo que los productos de reacción del O_3 podrían estar afectando a estos núcleos de naturaleza colinérgica antes de comenzar a afectar a los núcleos serotoninérgicos. Los resultados obtenidos en el presente trabajo, corroboran lo reportado por los autores arriba mencionados, ya que observamos que la cantidad total de SOL y SP se afectan

significativamente después de la exposición a concentraciones iguales a 0.35 ppm de O₃. Además, con este estudio se aportan datos que amplían la información que se tenía hasta el momento, en relación a la concentración mínima de O₃ que puede provocar alteraciones en los mecanismos que disparan la fase de SP. Estos resultados demuestran que la exposición a 0.25 ppm de O₃ no alteran la arquitectura del sueño permitiéndonos suponer en la posibilidad de que la exposición a dicha concentración a O₃, no afecte los mecanismos homeostáticos que se encargan de mantener la calidad del sueño sino a partir de la concentración de 0.35 ppm de O₃, en donde el SOL y el SP se ven alterados mientras que la VIG permanece sin cambios. Estas alteraciones desaparecen durante la fase de recuperación. Además de corroborar estudios previos, concretamente, observamos que la cantidad total por hora de SP en la hora 2 de exposición a 0.25 ppm de O₃ se incrementa significativamente en comparación con los valores que presenta el grupo control a la misma hora. Dicho incremento se debió a un aumento en el número de fases del SP; por otro lado, durante la exposición a dicha concentración de O₃, las horas 14 y 24 presentaron una disminución significativa en la cantidad de SP la cual fué el resultado de la disminución en el número de fases de dicho estado de vigilancia. Por otro lado, durante la exposición a 0.35 ppm de O₃, el SOL se incrementa sin afectar a los otros dos estados de vigilancia en sus tiempos totales y solamente la última hora de la VIG presentó un incremento significativo, mientras que el SOL presentó un aumento significativo en la hora 19 mientras que el SP presentó dos horas con alteraciones: las horas 7 y 15. Durante la fase de recuperación, el SOL presentó una hora significativa mientras que el SP solo presentó dos horas con un rebote compensatorio. Los efectos más notorios son durante la exposición a 0.75 ppm de O₃ en donde el SOL se encuentra incrementado y el SP disminuido, pero ambas alteraciones desaparecen durante la fase de recuperación como anteriormente se mencionó; además de que tanto el número de fases como la duración promedio de dichas fases presentaron una disminución significativa durante la exposición a O₃, ambos parámetros recuperan sus valores controles durante la fase de recuperación, dicho decremento se debió a que posiblemente los mecanismos que disparan y mantienen el SP son los que se ven alterados. El análisis hora por hora de VIG solo mostró la última hora con un incremento durante la exposición al gas tóxico, ésta alteración no se presentó en la fase de recuperación. Durante el SOL, las horas 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19 y 20 presentaron un incremento significativo mientras que solo la hora 4 mostró un decremento significativo comparado con el control después de la exposición al O₃; en la fase de recuperación, las horas 1, 4, 12, 14, 15 y 22 manifestaron un aumento significativo y solo la hora 4 una disminución comparado con el control. El SP presentó decrementos en las horas 4, 5, 6, 7, 8, y 9 durante la exposición al O₃ y solo

se observó un incremento significativo en la fase de recuperación en las horas 2 y 3. Este dato es importante ya que se puede apreciar que a partir de la cuarta hora se presenta una disminución significativa (esto durante la fase de luz, periodo en el cual los animales presentan una mayor frecuencia de sueño) estas mismas horas coinciden con las horas que presenta un decremento significativo en la duración promedio y en el número de fases; es decir, el decremento observado durante el análisis hora por hora del SP puede explicarse por la disminución en el número de fases y en su duración promedio. Estos decrementos desaparecen durante la fase de recuperación.

Por otro lado, estos resultados muestran que al parecer, la fase de SP es más susceptible a los efectos del O_3 , ya que a partir de 0.35 ppm este estado de vigilancia se ve alterado; mientras que el SOL se ve incrementado a partir de 0.75 ppm de O_3 tal y como se ha reportado previamente (Huitrón-Reséndiz y cols., 1994; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996), siendo valioso señalar que ambas fases de sueño recuperan sus valores controles después de la exposición a dicho contaminante.

Se ha reportado que las alteraciones provocadas por el O_3 sobre los mecanismos neuronales que disparan la fase de SP, podrían deberse a los incrementos observados en la concentración de 5-HT pontina de las ratas expuestas a O_3 (Huitrón-Reséndiz y cols. 1994; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996). Es preciso mencionar que varios autores (Steriade y Mc Carley, 1990; citado por Corsi-Cabrera, 1983; Steriade, 1992) han propuesto a la 5-HT de los núcleos del rafe, como un inhibidor de los núcleos colinérgicos TLD y TPP, que a su vez han sido relacionados con el disparo del SP y de lo cual se mencionó anteriormente.

Es importante señalar que la cantidad total de sueño ha sido considerada como una medida importante que se utiliza como un indicador de la necesidad de dormir. Sin embargo, recientemente, algunos autores (Borbély y cols., 1984; Tobler, 1995) han propuesto que la medición de la intensidad de sueño, pudiera ser útil para entender los fenómenos que se presentan después de un periodo de privación de sueño. Dichos investigadores propusieron que el déficit de sueño no tiene que ser necesariamente compensado únicamente con una prolongación de la cantidad de sueño, sino que también puede ser compensado con un incremento en su intensidad o calidad. A pesar de que con los resultados y el tipo de análisis utilizados en el presente estudio, no podemos corroborar la idea de que la concentración de 0.25 ppm de O_3 no altera la calidad de la fase de SP, pero si podemos proponer a este trabajo, como la base para la realización de estudios posteriores en los que se cuantifique la potencia del ritmo θ del SP, como un

índice de la calidad de dicha fase de sueño durante la exposición al O₃. Resulta importante mencionar, que estos resultados demuestran la existencia de un efecto dosis-dependiente de las alteraciones provocadas por el O₃ sobre los diferentes estados de vigilancia, ya que mientras a 0.35 ppm de O₃, solo el SP presentó cambios significativos, para 0.75 ppm de O₃ tanto el SOL como el SP presentaron alteraciones significativas indicando con esto que conforme aumenta la concentración de este gas, las alteraciones sobre los estados de vigilancia van siendo más notorias manifestándose en un incremento y en un decremento respectivamente (Gráfica 7).

Se sabe que la exposición a O₃ durante la gestación puede afectar los mecanismos generadores de SP ya que los periodos de desarrollo cerebral pueden ser afectados por una gran variedad de factores donde la naturaleza y severidad de la perturbación depende de la sincronización del factor nocivo con respecto al estado de desarrollo (Rodier, 1980; citado por Haro, 1995). Los procesos de desarrollo que se completan antes de que suceda el daño no son afectados, por el contrario, se afectan de manera importante aquellos que ocurren al momento del daño (Durán Hernández, 1993). Por otro lado, la exposición al O₃ en animales neonatos se realizó en el momento en que su SNC se encontraba más vulnerable que el de los animales adultos (Dobbing y Sands, 1979; citado por Haro, 1995), se sabe que las estructuras que regulan el ciclo sueño-vigilia maduran en diferentes momentos del desarrollo y, tal vez es por esta razón que los daños en animales adultos sean reversibles. Se sabe además que, el SNC en desarrollo es más susceptible a los agentes neurotóxicos que el de los adultos (Thornburg y Moore, 1976; citado por Haro, 1995) y se ha reportado que los sistemas antioxidativos como la vitamina E y glutatión peroxidasa se encuentran disminuídas en el tejido fetal (Gunther y cols., 1993; citado por Haro, 1995). Es ésta la razón por la cual tal vez los efectos nocivos del O₃ en animales neonatos son irreversibles (Haro y Paz, 1993), mientras que en animales adultos, los daños son reversibles.

Por otro lado, Alföldi y cols. (1990) realizaron un estudio en el que privaron de sueño durante 2 hrs por manipulación suave a un grupo de ratas de 24 días de edad y, durante 6 hrs en las ratas de 30 días de edad, encontrando un aumento del SOL y el rebote compensatorio del SP en el periodo de recuperación. Esta última observación, los motivó a sugerir que a la edad de 24 días de las ratas, ya existe un tipo de regulación homeostática del sueño. De éste modo, los estudios de privación indican que la intensidad del sueño está regulada por un proceso homeostático que puede considerarse como indicador de la necesidad fisiológica del sueño (Borbély y cols, 1981). Con esto se

planteó la posibilidad de que después de una privación de sueño, lo que se modifica fundamentalmente es la calidad (intensidad) del sueño de recuperación, más que su duración. En 1974, Feinberg (citado por Feinberg y March, 1995) propuso un modelo homeostático cualitativo para el sueño delta. En dicho modelo, se propusieron varias premisas: 1) que el SOL, más que el SP, revierte los efectos de la VIG sobre el cerebro; 2) que la cantidad de ondas lentas que se presentan en SOL es proporcional a la cantidad de VIG y 3) que la cantidad de ondas delta que se presenten a lo largo del sueño, reflejan el grado de recuperación a la VIG previa. Los componentes principales del modelo cualitativo del proceso homeostático del sueño delta fueron incorporados por Borbély y cols. en 1982 (Daan y cols., 1984); el modelo denominado Modelo de Dos Procesos, este modelo conocido también como Control dual de sueño, se basa en la idea de que la regulación del sueño está controlada por dos procesos: el proceso homeostático (S) y el proceso circádico (C). El proceso S apunta a que la necesidad de sueño va aumentando a lo largo de la VIG y disminuye durante el sueño. El proceso C corresponde al componente circadiano de la propensión a dormir o tendencia al sueño. Este proceso es controlado por un oscilador circadiano que es independiente de la cantidad de vigilia-sueño precedente. De tal forma que el modelo de dos procesos, se presenta de una forma de evaluación cuantitativa del proceso homeostático y se incluye el proceso circádico del sueño. Mas tarde, Dijk y cols. (1987) (citado por Feinberg y March, 1995) propusieron que la potencia de delta puede ser deprimida por estímulos externos presentados durante SOL, pero dicha depresión no provoca un decremento en la presión homeostática del SOL. Aunado a esto, en 1991 Franken y cols. encontraron una disminución en la potencia de delta junto con un aumento significativo en la cantidad de SOL con lo que se demuestra que puede existir una falta de correlación entre la duración e intensidad de sueño. Con base a lo antes escrito, se puede pensar en la posibilidad de que el aumento de SOL que se presenta durante la exposición a 0.75 ppm de O₃, pudiera ser un SOL de poca calidad. Y que el incremento observado en la cantidad de dicha fase de sueño, pudiera estar reflejando las alteraciones que dicho contaminante provoca en los mecanismos que se encargan de disparar dicha fase. La falta de calidad en SOL, estaría provocando en las ratas, un incremento en la "necesidad" de dormir, por lo que durante la fase de recuperación la cantidad de SOL no alcanzó un incremento en comparación con el grupo control. Sin embargo, a diferencia del incremento observado durante la exposición a O₃, el SOL de la fase de recuperación tendría aumentada su calidad, o dicho de otra forma, tendría incrementada la potencia de delta. Para poder comprobar lo anterior, es necesario realizar estudios en los que utilizando la técnica del análisis espectral se evalúen los efectos nocivos del O₃ sobre la potencia de delta. Del mismo

modo sería interesante analizar la potencia de la actividad θ del SP bajo los efectos de las concentraciones de O_3 empleadas en este estudio. Borbély y cols. (1984) propusieron que la actividad θ es un buen índice de su intensidad.

Por otro lado, recordemos que existen ciertos factores humorales que participan en la modulación del ciclo sueño-vigilia, como por ejemplo las PG (Gerozissis y cols., 1995). Existe un estudio en donde los niveles de la PGE_2 se encontraban incrementadas en el plasma de ratas expuestas a 4.0 ppm de O_3 por arriba de 8 hrs (Giri y cols., 1980; citado por Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996); esto nos hace suponer que tal vez los mecanismos responsables de los efectos ocasionados por el O_3 sobre la arquitectura del sueño, sean a través de las PG, ya que se sabe que éstas se producen como respuesta a los procesos inflamatorios (Pitchford y Levine, 1991) y a los radicales hidroxilo que son producidos por la exposición al O_3 .

X.- CONCLUSIONES.

Con los resultados del presente trabajo podemos concluir que:

a) Los mecanismos que se encargan de disparar la fase de SP, son más susceptibles al efecto nocivo del O_3 que los mecanismos que disparan los otros dos estados de vigilancia.

b) La exposición a concentraciones de O_3 tan bajas como 0.35 ppm pueden provocar alteraciones en los mecanismos que disparan el SP.

c) El O_3 altera de manera dosis-dependiente al sueño, ya que conforme se incrementan las concentraciones de O_3 , los estados de vigilancia van presentando alteraciones.

d) Las alteraciones observadas y registradas por la exposición a O_3 sobre los estados de vigilancia, no son permanentes en la rata adulta.

XI.- SUGERENCIAS Y LIMITACIONES.

Sería interesante considerar el estudio de otros contaminantes ambientales como el monóxido de carbono, plomo y su posible correlación con los resultados obtenidos de la serie de investigaciones sobre los efectos del O₃ sobre el ciclo sueño-vigilia; además sería importante conocer si otros neurotransmisores involucrados en el sueño, como la Ach, se encuentren alterados por el O₃. Finalmente, resultaría valioso evaluar la actividad de los núcleos TPP y núcleos TLD durante la exposición a O₃, así como la actividad de ciertos factores humorales inductores de sueño como las PG (Gerozissi y cols., 1995) las cuales podrían alterarse debido a este contaminante.

XII.- APORTACIONES.

Aunque existe poca evidencia en la literatura sobre los efectos del O₃ sobre el SNC, es importante recalcar que los reportes sobre el efecto de éste gas sobre algunas de las funciones que coordina el SNC, como el ciclo sueño-vigilia, deban de considerarse de vital importancia.

Como se describió en la Introducción, los efectos del O₃ sobre la conducta han sido reportados (Tepper y cols., 1982; Weiss y cols., 1981) así como sus efectos en el ciclo sueño-vigilia (Paz y Bazán-Perkins, 1992; Haro y Paz, 1993; Huitrón-Reséndiz y cols., 1994; Huitrón-Reséndiz y cols., 1995; Murillo-Rodríguez y cols., 1995; Murillo-Rodríguez y cols., 1996; Paz y Huitrón-Reséndiz, 1996) y es indudable que este tipo de temas sea abarcado por la Psicología para conocer sus causas y posibles soluciones. Uno de los deberes del psicólogo es enfrentar las problemáticas actuales estudiándolas así como el analizar las alternativas para resolver problemas de índole social, y uno de ellos es el de la contaminación atmosférica por O₃. La población de las grandes urbes como la nuestra, no está exenta de presentar ciertos patrones alterados del ciclo sueño-vigilia originados por los altos índices de O₃ que son reportados diariamente; estos efectos podrían correlacionarse con los posibles reportes de la población en cuanto a problemas para dormir; por ejemplo: desde un punto de vista laboral, los obreros podrían presentar trastornos del sueño lo que pudiera ocasionar accidentes laborales y a la larga una disminución en los índices de producción así como en la ejecución de tareas, tal y como lo reporta en investigaciones realizadas por Tepper y cols. (1982) en modelos animales; desde un punto de vista educativo, se podrían presentar cambios en el aprendizaje debido

a déficits de SP y falta de concentración y atención en los alumnos evidenciándose esto en una posible tendencia a la baja en las calificaciones promedio o a un ausentismo escolar tal y como lo reporta Romieu y cols. (1992); desde el punto de vista clínico, podrían incrementarse los casos de psicopatologías originadas por un déficit en el SP, considerado como el restaurador psíquico, existen estudios que indican un aumento en la irritabilidad (Hicks y cols., 1979; citado por Corsi-Cabrera y cols., 1994) así como un aumento en la conducta agresiva (Morden y cols. 1968) cuando existe un déficit de SP; desde una perspectiva social, una alteración en los estados de vigilancia podrían ocasionar una disminución en la eficiencia de relaciones interpersonales y un decremento al miedo como lo señalan estudios de privación selectiva de SP (Hicks y cols., 1974; citado por Corsi-Cabrera y cols., 1994) así como aislamientos y conductas de evitación debido a un estado de letargia ocasionando conductas de pasividad en la población como se evidencia en modelos animales (Tepper y cols., 1985); y desde luego, psicofisiológicamente hablando, los niveles de neurotransmisores involucrados en el control y mantenimiento del sueño se alteran tal y como lo reporta Huitrón-Reséndiz y cols. (1994) y Huitrón-Reséndiz y cols. (1995); ocasionando con esto una serie de trastornos secundarios, debido a que el SNC está interconectado, lo cual significa que un desequilibrio en alguna función afectaría directa ó indirectamente otras funciones.

Como hemos visto, nos enfrentamos ante una problemática real, cabe señalar que en base a los datos obtenidos en esta investigación se puede sugerir una serie de medidas para concientizar al Gobierno y a la ciudadanía sobre el uso moderado del automóvil, el mantenimiento de éste y del uso adecuado de las unidades de transporte público como posibles opciones; además mediante campañas de opinión pública podemos conocer las otras opciones que la población podría aportar y mediante programas de cambio de actitudes se podrían obtener resultados favorables con determinados planes ante tal situación.

XIII.- REFERENCIAS.

- Abrams, R. y Hammel, H.T. (1964). Hypothalamic temperature in nanesthetized albino rats during feeding and sleeping. *American Journal of Physiology*, 206, 641-646.
- Alföldi, P., Tolber, I. y Borbély, A.A. (1990). Sleep regulation in rats during early development. *American Journal of Physiology (Regulat. Int. Comp. physiol. 27)*, 258, R634-R644.
- Arito, H., Uchiyama, I., Arakawa, H. y Yokoyama, E. (1990). Ozone-induced bradycardia and arrhythmia and their relation to sleep-wakefulness in rats. *Toxicology Letters*, 52, 169-178.
- Arito, H., Uchiyama, I. y Yokoyama, E. (1992). Acute effects of ozone on EEG activity, sleep-wakefulness and heart rate in rats. *Industrial Health*, 30, 23-34.
- Aserinsky, E. (1965). Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science*, 118, 273-274.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118, 273-272.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1955). A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *Journal Applied of Physiology*, 8, 11-18.
- Assaf, S.Y. y Miller, J.J. (1978). The role of a raphe serotonin system in the control of septal unit activity and hippocampal desynchronization. *Neuroscience*, 3, 539-550.
- Bascom, R., Nacheiro, R.M., Fitzgerald, T. K., Magey-Sobotka, A. y Proud, D. (1988). Effect of ozone inhalation of the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *American Reviews of Respiratory Diseases*, 142, 594-601.
- Bhalla, D. K., Lavan, S. M. y Crocker, T. T. (1988). Airway permeability in rats exposed to ozone or treated with cytoskeleton-destabilizing drugs. *Experimental Lung Research*, 14, 501-525.

- Bland, B. H., Andersen, P. y Ganes, T. (1975). Two generators of hippocampal theta activity in rabbits. **Brain Research**, 94, 199-218.
- Boatman, S. E., Sato, S. y Frank, R. Acute effects of ozone on cat lungs. **American Reviews Respiratory Diseases**, 110, 157-168.
- Bokina, A. I., Eksler, N. D., Semenenko, A. D. y Merkur'yeva, R. V. (1976). Investigation on the mechanism of action of atmospheric pollutants on central nervous system and comparative evaluation of methods of study. **Environmental Health Perspectives**, 13, 37-42.
- Borbély, A. A., Braumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. y Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 51, 483-493.
- Borbély, A. A., Tolber, I. y Hanagasioglu, M. (1984). Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat" **Behavioral Brain Research**, 14, 171-182.
- Bradley, P. B. y Elkes, J. (1957). The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. **Brain**, 80, 77-117.
- Bravo, A. H., Roy-Ocotla, R. G., Sánchez, A. P. y Torres, J. R. (1991). La contaminación atmosférica por ozono en la zona metropolitana de la Ciudad de México: Evolución histórica y perspectivas. **Revista de la Coordinación Gral de Estudios de Posgrado**, 7, pp 39-48. México DF.
- Bravo, A. H., Roy-Ocotla, R. G., Sánchez, A. P. y Torres, J. R. (1992). La contaminación atmosférica por ozono en la zona metropolitana de la Ciudad de México. En: Comisión Nacional de Derechos Humanos. **La contaminación atmosférica en México. Sus causas y efectos en la salud**. pp 173-184. México DF.
- Brinkman, R., Lamberts, H. B. y Veninga, T. S. (1964). Radiomimetic toxicity of ozonized air. **Lancet**, 7325, 133-136.
- Brodie, B.B. y Shore, P.A. (1957). A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. **American Academy of Science NY**, 66, 631-642.

- Calvo, J.M. (1995). El sueño REM y el sistema límbico. Aspectos biológicos de las ensoñaciones. En: Velázquez Moctezuma (Eds). **Temas selectos de Neurociencias**. pp 127-148. Universidad Autónoma Metropolitana. México D.F.
- Calvo, J.M., Bobadillo, S., Morales-Ramírez, M. y Palacios-Salas (1987). The role of the temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity in cats. **Brain Research**, 403, 22-31.
- Carli, G., Armengol, V. y Zanchetti, A. (1983). Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. **Science**, 140, 677-679.
- Celesia, G. G. y Jasper, H. H. (1966). Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation. **Neurology**, 16, 1053-1064.
- Corsi-Cabrera, M.(1983). **Psicofisiología del sueño**. Editorial Trillas. México D.F.
- Corsi-Cabrera, M., Ponce-de-León, M., Juárez, J. y Ramos, J.(1994). Effects of paradoxical sleep deprivation and stress on the waking EEG of the rat. **Physiology and Behavior**, 55 (6), 1021-1027.
- Custodio Ramírez, V. (1996). El ozono produce alteraciones funcionales en la vía visual de la rata. **Tesis de Maestría en Psicobiología**. U.N.A.M. México D.F.
- Daan, S., Beersma, D.G.M. y Borbély, A.A: (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. **American Journal of Physiology**, 246, R161-R178.
- Dement, W. y Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movement, body motility and dreaming. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 9, 673-690.
- Derbyshire, A. J., Rempel, B. y Forbes, R. (1936). The effect of anesthetics on action potentials in cerebral cortex of the cat. **American Journal of Physiology**, 116, 557-596.

- Douglas, N. J.; Calverley, P. M. A.; Leggett, R. J. E.; Brash, H. M.; Flenley, D. C. y Brezinova, U. (1979). Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, 6, 1-4.
- Drucker-Colín, R., Bernal-Pedraza, J., Fernández-Cancino, F. y Oksenberg, A. (1984). Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor. *Peptides*, 5, 837-840.
- Drucker-Colín, R., Próspero-García, O., Arankowsky-Sandoval, G y Pérez-Montfort, R. (1988). Gastropancreatic peptides and sensory stimuli as REM factors En: S. Inoué, Schneider, Helmert (Eds). *Sleep Peptides: Basic and Clinical Approaches*. pp 47-94. Japan Sci. Soc. Press. Berlin.
- Drucker-Colín, R., Sparis, C.W., Cotman, C.W. y McGaugh, J.L. (1975). Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats: relation to behavioral state. *Science*, 197, 963-965.
- Durán Hernández, P. (1993). La privación de sueño MOR en ratas normales y malnutridas. *Tesis de Licenciatura, Biología. U.N.A.M. México D.F.*
- Encabo, H. (1986). Mecanismos neurofisiológicos del sueño. *Jornada sobre sueño. Buenos Aires, Argentina*. pp 3-4.
- Escalante Membrillo María del Carmen. (1995). Efectos del ozono en la evolución del Kindling amigdalino en ratas. *Tesis de Maestría en Psicobiología. U.N.A.M. México D.F.*
- Farrell, B. P., Kerr, H. D., Kulle, T. J., Sauder, L. R. y Young, J. L. (1979). Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure. *American Reviews of Respiratory Diseases*, 119, 725-730.
- Feinberg, Y. y March, J.(1995). Observations on delta homeostasis, the one-stimulus model of NREM-REM alternation and the neurobiologic implications of experimental dream studies. *Behavioral Brain Research*, 69, 97-108.
- Fernández-Guardiola, A., Escobar-Izquierdo, A., Antón-Tay, F. y Nieto, D. (1970). Neurobiología del sueño. *Boletín de Estudios de Medicina y Biología*, 28, 41-70.

- Findlay, A. L. R. y Holyward, J. N. (1969). Spontaneous activity of single neurons in the hypothalamus of rabbits during sleep and waking. **Journal of Physiology (Londres)**, 20, 237-258.
- Flanigan, W. F. Jr, Wilcox, R. H., Rechtschaffen, A. (1973). The EEG and behavioral continuum of the crocodilian caiman sclerops. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 34 (5), 521-538.
- Franken, P.; Dijk, D.J.; Tobler, Y. y Borbély, A.A. (1991). Sleep deprivation in rats: effect on EEG power spectra, vigilance states and cortical temperature. **American Journal of Physiology**, 261, R198-R208.
- Freud, S. (1943). La interpretación de los sueños. En: Editorial Sudamericana. **Obras completas**, Vol. 6 y 7. Buenos Aires, Argentina.
- Gerozissis, K., de Saint Hilaire, Z., Orosco, M., Rouch, C. y Nicolaïs, S. (1995). Changes in hypothalamic prostaglandin E₂ may predict the occurrence of sleep or wakefulness as assessed by parallel EEG and microdialysis in the rat. **Brain Research**, 689, 239-244.
- Goldstein, B. D. y Balchum, O. J. (1967). Effect of ozone on lipid peroxidation in the red blood cell. **Proceedings of Society of Experimental Biology**, 126: 356-358.
- Goldstein, B. D., Buckley, R. D., Cárdenas, R. y Balchum, O. J. (1970). Ozone and vitamin E. **Science**, 169, 605-606.
- Goldstein, B. D., Pearson, B., Lodi, Ch., Buckley, R. D. y Balchum, O. J. (1968). The effect of ozone on mouse blood in vivo. **Archives of Environmental Health**, 16, 648-650.
- González Piña, R. (1995). Efecto de la exposición al ozono sobre las concentraciones de monoaminas cerebrales en el puente, mesencéfalo y cuerpo estriado de la rata adulta. **Tesis de Maestría en Psicobiología**. U.N.A.M. México D.F.
- Graham, J. A., Menzel, D. B., Miller, F. J., Illing, J. W. y Gardner, D. E. (1981). Influence of ozone pentobarbital-induced sleeping time in mice, rats, and hamsters. **Toxicology Applied and Pharmacology**, 61, 64-73.

- Grossman, C. (1957). Electro-ontogenesis of the cerebral activity. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 24, 186-201.
- Gunnison, A. F., Weideman, M. S., Sobo, M., Koenig, K. L. y Chi, L. C. (1992). Age dependence of responses to acute ozone exposure in rats. *Fundamental Applied Toxicol*, 18, 360-369.
- Hackney, J. D., Linn, W. S., Buckley, R. D., Pedersen, E. E., Karuza, S. K., Law, D. C. y Fisher, D. A. (1975). Experimental studies on human health effects of air pollutants I. Design and considerations. *Archives of Environmental Health*, 30, 373-378.
- Halberg, F. (1960). The 24-hour scale: a time dimension of adaptive functional organization. *Perspectives in Biology and Medicine*, 3, 451-527.
- Haro Valencia, R. (1995). Efectos de la inhalación crónica de ozono sobre la ontogenia del sueño en la rata. *Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas*. U.N.A.M. México DF.
- Haro, R. y Paz, C. (1993). Effects of ozone exposure during pregnancy on ontogeny of sleep in rats. *Neuroscience Letters*, 164, 67-70.
- Hawkins, D., Puryear, H., Wallace, C., Deal, E. y Thomas, E. (1962). Basal skin resistance during sleep and "dreaming". *Science*, 136, 321-322.
- Hernández-Peón, R. (1962). Sleep induced by localized electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 14, 419-430.
- Hernández-Peón, R. (1965). Neural system in the brain stem involved in wakefulness, sleep and conscious experience. *Proceedings of the Third International Congress of Neurological Surgery of the World Federation of Neurosurgical Societies*, 429-441.
- Hernández-Peón, R. y Chávez-Ibarra, G. (1963). Sleep induced by localized electrical and chemical stimulation of the forebrain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, (Suppl. 24), 188-198.
- Hobson, J. A. (1965). The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 19, 41-62.

- Hobson, J. y McCarley, R. (1974). Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *Journal of Neurophysiology*, 37, 497-511.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Pivik, T. y Freeman, R. (1974). Time course of discharge rate changes by cat pontine brain stem neurons during sleep cycle. *Journal of Neurophysiology*, 37, 1297-1299.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Pivik, T. y Freeman, R. (1974). Selective firing by cat pontine brain stem. *Journal of Neurophysiology*, 37, 497-511.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W. y Wyzinski, P.W. (1975). Sleep cycle oscillation reciprocal discharge by two brain neuronal groups. *Science*, 189, 55-58.
- Horvat, S.M., Gliner, J.A. y Folinsbee, L.J. (1981). Adaptation to ozone: Duration of effect. *American Reviews of Respiratory Diseases*, 123, 496-499.
- Houdouin, F., Cespuglio, R. y Jouvet, M. (1991). Effects induced by the electrical stimulation of the raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compounds and sleep parameters in the rat. *Brain Research*, 565, 48-56.
- Huitrón-Reséndiz, S., Custodio-Ramírez, V., Escalante-Membrillo, C., González-Piña, R. y Paz, C. (1994). Sleep alterations and brain regional changes of serotonin and its metabolite in rats exposed to ozone. *Neuroscience Letters*, 177, 119-122.
- Huitrón-Reséndiz, S., Murillo-Rodríguez, E. y Paz, C. (1995). Serotonergic changes in pons and sleep alterations in rats exposed to different ozone concentrations. *Sleep Research*, 24A, 30.
- Inoue, S., Honda, K., J., Komoda, Y., Uchizomo, K., Ueno, R. y Hayaishi, O. (1984). Little sleep-promoting effect of three sleep substances diurnally infused in unrestrained rats. *Neuroscience Letters*, 49, 207-211.
- Jiménez-Anguiano, A., Próspero-García, O., Salín-Pascual, R. y Drucker-Colín, R. (1995). Péptidos gastroenteropancreáticos en la regulación del sueño MOR. En: Velázquez Moctezuma (Eds), *Temas Selectos de Neurociencias*. pp 51-68. Universidad Autónoma Metropolitana, México D.F.

- Jones, B. E., Hobillier, P., Pin, C. y Jouvet, M. (1973). The effect of lesions of the catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Research*, 58, 157-177.
- Jones, B. E. y Yang, T. (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 242, 56-92.
- Jouvet, M. (1969). Biogenic amines and states of sleep. *Science*, 163, 32-41.
- Kaneco, C. R. S., Evinger, C. y Fuchs, A. F. (1981). Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 46, 761-784.
- Kanofsky, J. R. y Sima, P. (1991). Single oxygen production from the reactions of ozone with biological molecules. *Journal of Biology and Chemistry*, 296 (14), 9039-9042.
- Kavlock, R., Datson, G. y Grabowsky, C.T. (1979). Studies on the developmental toxicity of ozone. I. Prenatal effects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48, 19-28.
- Key, G. J. (1975). Electrocortical changes induced by perfusion of catecholamines into the brain stem reticular formation. *Neuropharmacology*, 14, 41-52.
- Kleitman, N. y Doctorosky, A. (1933). The effect of the position of the body and of sleep on rectal temperature in man. *American Journal of Physiology*, 104, 340-343
- Klemm, W.R. (1972). Ascending and descending influences in the brain stem reticulum: a re-examination. *Brain Research*, 36, 444-452.
- Klemm, W.R. (1972). Effects of electric stimulation of brain stem reticular formation on hippocampal theta rhythm and muscle activity in unanesthetized, cervical and midbrain-transected rats. *Brain Research*, 41, 331-334.
- Koella, W. P. (1984). The organization and regulation of sleep. *Experientia*, 40 (4), 309-338.

- Koster-Van Hoffen G.C., Mirmiran, M., Boss, N.P.A., Witting, W., Delagrangé, P. y Guardiola-Lamaitre, B. (1993). Effects of a novel melatonin analog on circadian rhythms of body temperature and activity in young, middle-aged and old rats. *Neurobiology of Aging*, 1, 565-569.
- Krueger, J.M., Pappenheimer, J.R. y Karnovsky, M.L. (1982). The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *Journal of Biology and Chemistry*, 257, 1664-1669.
- Legorreta, J. y Flores, A. (1992). La contaminación atmosférica en el valle de México. En: Comisión Nacional de Derechos Humanos. *La contaminación atmosférica en México. Sus causas y efectos en la salud*, pp 61-97. México D.F.
- Linn, W. S., Avol, E. L., Shamoo, D. A., Peng, R., Valencia, L. M., Little, D. E. y Hackney, J. D. (1988). Repeated laboratory ozone exposure of volunteer. Los Angeles residents: An apparent seasonal variation in response. *Journal of Toxicology and Industrial Health*, 4, 505-520.
- Linn, W. S., Jones, M. P., Rachmayer, E. A., Clark, K. W., Karusa, S. K. y Hackney, J. D. (1979). Effect of low-level exposure to ozone on arterial oxygenation in humans. *American Reviews of Respiratory Diseases*, 119, 731-740.
- Lydic, R., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1983). The time-course of dorsal raphe discharge, PGO waves, and muscle tone averaged across multiple sleep cycles. *Brain Research*, 274, 365-370.
- Macadar, A.W., Chalupa, L.P. y Lindsley, D.B. (1974). Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. *Experimental Neurology*, 43, 499-514.
- Mc Ginty, D. J. y Harper, R. M. (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Research*, 101, 569-575.
- Mc Ginty, D. J. y Serman, M. B. (1968). Sleep suppression after basal forebrain lesions in cat. *Science* 160:1253-1255.

- Menzel, D.B. (1984). Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. **Journal of Toxicology Environmental Health**, 23, 149-153.
- Monnier, H., y Hosli, L. (1964). Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit. **Science**, 146, 796-798.
- Morales, F., Boxer, P. y Chase, M. (1987). Behavioral state-specific inhibitory postsynaptic potentials impinge on cat lumbar motoneurons during active sleep. **Experimental Neurology**, 98, 418-435.
- Morden, B., Conner, R., Mitchel, G., Dement, W. y Levine, S. (1968). Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on shock-induced fighting. **Physiology and Behavior**, 3, 425.
- Morin, A., Moyses, E., Denoroy, L. y Jouvet, M. (1994). VIP binding sites in adult rat hypothalamus: Nuclear distribution and daily variations. **Peptides**, 15 (1), 117-123.
- Moruzzi, G. (1960). Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, (Suppl. 13), 231-256.
- Moruzzi, G. y Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 1, 455-473.
- Murillo-Rodríguez, E., Huitrón-Reséndiz, S. y Paz, C. (1995). Recuperation in the phase of paradoxical sleep in adult rats exposed to ozone. **Sleep Research**, 24A, 48.
- Murillo-Rodríguez, E., Huitrón-Reséndiz, S. y Paz, C. (1996). Ozone provokes reversible alterations in the phases of sleep in adult rats. **Journal of Sleep Research**, 5 (Suppl. 1), 152.
- Nauta, W. S. H. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats: An experimental study. **Journal of Neurophysiology**, 9, 285-316.
- Obál, F. Jr, Alfondi, P., Sary, G. y Rubicsek, G. (1986). Vasoactive intestinal polypeptide promotes sleep without effects on brain temperature in rats at night. **Neuroscience Letters**, 64, 236-240.

- Obál, F. Jr, Opp, M., Cady, A. Johannsen, L. y Krueger, J.M. (1989). Prolactin, vasoactive intestinal peptide and peptide histidine methonine elicited selective increases in REM sleep in rabbits. **Brain Research**, 490, 292-300.
- Onue, H., Ueno, R., Fujita, I., Nishino, H., Oomura, Y. y Hayaishi, O. (1988). Prostaglandin D₂ a cerebral sleep-inducing substance in monkeys. **Proceedings of National Academic of Science USA**, 85, 4082-4086.
- Orem, J. (1980). Neuronal mechanisms of respiration in REM sleep. **Sleep**, 3 (4), 235-246.
- Orem, J. y Barnes, D. C. (1980). **Physiology in sleep**. Academic Press. USA.
- Oswald, I. (1969). Human proteins, drugs and dreams. **Nature**, 223, 893-897.
- P'an, A. Y. S. y Jergier, Z. (1970). The effect of sulfure dioxide and ozone on acetylcholinesterase. **Archives of Environmetal Health**, 21, 498-501.
- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1982). **The rat brain in stereotaxic coordinates**. Academic Press. Australia.
- Páz, C. y Bazán-Perkins, B. (1992). Sleep-wake disorganization in cats exposed to ozone. **Neuroscience Letters**, 140, 270-272.
- Paz, C. y Huitrón-Reséndiz, S. (1996). The effects of ozone exposure on the sleep-wake cycle and serotonin contents in the pons of the rat. **Neuroscience Letters**, 204, 49-52.
- Petsche, J., Stumpf, C. y Gogolaki, G. (1962). The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus: The control of hippocampus arousal activity by septum cell. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 14, 202-211.
- Pitchford, S. y Levine, J.D. (1991). Prostaglandins sensitize nociceptors in cell culture. **Neuroscience Letters**, 132, 105-108.
- Polc, P. y Monnier, M. (1970). An activating mechanism in the ponto-bulbar raphe system of the rabbit. **Brain Research**, 22, 47-61.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Prieto-Huesca, J. G. (1991). Sueño y Vigilia. En: Ninimiya, G. J. (Eds). **Fisiología Humana. Neurofisiología**. pp 432-471. Editorial El Manual Moderno. México DF.
- Reiss, D. J., Moorhead, D. T. y Merlino, N. (1970). Dopa-induced excitement in the cat" **Archives of Neurology**, 22, 31-39.
- Roky, R., Obál, Jr F., Deanjovis, V., Bredous, S., Fang, J., Luce-Paut, P. y Krueger, J. (1995). Prolactine and rapid eye movement sleep regulation. **Sleep**, 18 (7), 536-542.
- Romieu, I., Cortes Lugo, M., Ruiz Velasco, S., Sánchez, S., Meneses, F. y Hernández, M. (1992). Air pollution and school absenteeism children in Mexico City. **American Journal of Epidemiology**, 136 (12), 1524-1531
- Rosenzweig, M. R. y Leiman, A. (1989). **Psicología Fisiológica**. Editorial McGraw-Hill. España.
- Sakai, K. y Cespuglio, R. (1976). Evidence for the presence of eye movement potentials during paradoxical sleep in cats. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 41, 37-38.
- Sakai, K. y Jouvet, M. (1980). Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. **Brain Research**, 194, 500-505.
- Segal, D. S. y Mandell, A. J. (1970). Behavioral acatiation of rats during intraventricular infusions of norepinephrine. **Proceedings of National Academy of Science USA**, 66, 289-293.
- Skillen, R., Thienes, C., Cangelos, J. y Strain, L. (1966). Brain 5-hydroxytryptamine in ozone exposed rats. **Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine**, 108: 121-122.
- Steriade, M. (1992). Basic mechanisms of sleep generation. **Neurology**, 42 (Suppl. 6), 9-18.
- Steriade, M., Dominich, L. y Oakson, G. (1987). The deafferent reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. **Journal of Neurophysiology**, 57, 173-260.

- Swisher, J. E. (1962). Manifestations of activated sleep in rat. *Science*, 138, 1110-1111.
- Tepper, J. S. y Weiss, B. (1986). Determinants of behavioral response with ozone exposure. *Journal Applied of Physiology*, 60, 868-875.
- Tepper, J. S., Weiss, B. y Cox, C. (1982). Microanalysis of ozone depression of motor activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 64, 317-326.
- Tepper, J. S., Weister, M. J., Weber, M. F. y Menache, M. G. (1990). Measure of cardio pulmonary response in awake rats during acute exposure to near-ambient concentrations of ozone. *Journal of Applied Physiology*, 10, 7-15.
- Tepper, J. S., Weiss, B. y Wood, W. R. (1985). Alterations in behavioral produced by inhaled ozone or ammonia. *Fundamental Applied Physiology*, 5, 1110-1118.
- Thompson, F. R. (1967). El sistema reticular ascendente. En: Editorial Trillas. *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. pp 502-533. México D.F.
- Timo-Iaria, C., Negro, N., Schimiddek, W.R., Hoshino, K, De Menezes, C. E. y da Rocha, T.L. (1970). Phases and states of sleep in the rat. *Physiology and Behavior*, 5 (9), 1057-1062.
- Tobler, I. (1995). Is sleep fundamentally different between mammalian species?. *Behavioral Brain Research*, 69, 35-41.
- Trams, E. G., Lauter, C. J., Branderburger, B. E. A. y Bethesda, O. Y. (1972). Cerebral cortical metabolism after chronic exposure to ozone. *Archieves of Environmental Health*, 24, 153-159.
- Twarog, B. M. y Page, I. H. (1953). Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for a determiation. *American Journal of Physiology*, 175, 151-157.
- Umezu, T., Shimijo, N., Tsubone, H., Suzuki, A. K., Kubota, K. y Shimizu, A. (1987). Effect of ozone in the drinking behavior of rats. *Archieves of Environmental Health*, 42, 58-62.

- USEPA. (1986). Air Quality criteria for Ozone and Other Photochemical Oxidants. Central Environmental Research Cincinnati, USA II: pp 1-80.
- USEPA. (1986). Properties, chemistry and transport of ozone and others photochemical oxidants and their precursors. Research Triangle Park. Report No. EPA/600/8-84/020bF.
- Vanderwolf, C.H. y Robinson, T.E. (1981). Reticulocortical activity and behavior: A critique of the arousal theory and news synthesis. **Behavioral Brain-Sciences**, 4, 459-514.
- Vertes, R.P. (1980). Brain stem activation of the hippocampus: A role for the magnocellular reticular formation and the MLF. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 50, 48-58.
- Vertes, R.P. (1981). An analysis of ascending brain stems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. **Journal of Neurophysiology**, 46, 1140-1159.
- Villablanca, J. (1966). Behavioral and polygraphic study of sleep and wakefulness in chronic decerebrate cats. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 21, 562-577.
- Vivas Flores, R. (1989). Participación de la transmisión serotoninérgica a la formación reticular pontomesencefálica sobre la actividad PGO del gato. **Tesis de Licenciatura Biología**. U.N.A.M. México D.F.
- Weiss, B. (1983). Behavioral toxicology and environmental health science. **American Psychologist**, 1174-1187.
- Weiss, B., Ferin, J., Merigan, W, Stern, S. y Cox, C. (1981). Modification of rat operant behavior by ozone exposure. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 58, 244-251.
- Williams, A.J., Comisarow, J., Day, J., Fibiger, H.C. y Reiner, P.B. (1994). State-dependent release of Acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. **Journal of Neuroscience**, 14 (9), 5236-5242.
- Winson, J. (1972). Interspecies differences in the occurrence of theta. **Behavioral Biology**, 7, 479-487.

- Winson, J. (1974). Patterns of hippocampal rhythm in the freely-moving rat. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 36, 291-301.
- Xintras, C., Johnson, B. L., Ulrich, E. E., Terrill, R. E. y Sobecki, M. F. (1966). Application of the evoked response technique in air pollution toxicology. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 8, 77-87.
- Yamashita, A., Watanabe, Y. y Hayaishi, O. (1983). Autoradiographic localization of a binding protein (s) specific for prostaglandin D₂ in rat brain. **Proceedings of National Academy of Science USA**, 80, 6114-6118.
- Zidenberg-Cherr, S., Han, B. y Dubick, M. A. (1991). Influence of dietary-induced changes in lung and liver antioxidant systems. **Toxicology Letters**, 57, 81-90.