



128
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Efectos de la Estimulación Acústica durante
el Sueño MOR sobre el Ciclo Vigilia - Sueño
en el Gato.**

T E S I S

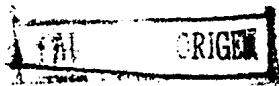
Que para obtener el Título de

B I O L O G O

P r e s e n t a :

Hugo Merchant Nancy

Director de Tesis: DR. RENE DRUCKER COLIN





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.

INDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

RESUMEN-----	1
INTRODUCCION-----	3
Fenomenología del Sueño-----	3
Historia del Estudio del Sueño-----	11
Neuroanatomía Funcional de la señales Polisomnográficas--	17
Electroencefalograma (EEG)-----	17
Electromiograma (EMG)-----	22
Actividad PGO-----	25
Movimientos Oculares Rápidos-----	30
Sueño y Estimulación Sensorial-----	31
MATERIAL Y METODO-----	45
RESULTADOS	
Experimento 1-----	47
Experimento 2-----	53
Experimento 3-----	58
DISCUSION Y CONCLUSIONES-----	65
BIBLIOGRAFIA-----	75

RESUMEN

En el gato, la estimulación auditiva aplicada durante la fase de sueño con movimientos oculares rápidos (SMOR), induce un aumento en la duración de dicha fase de sueño. Con base en estos antecedentes, el objetivo de esta tesis fue determinar si la estimulación auditiva aplicada dentro de diferentes intervalos de tiempo, era capaz de producir efectos sobre el ciclo vigilia-sueño, que dependieran de la duración de dichos intervalos. Asimismo, se trataron de determinar los efectos del estímulo sobre el ciclo vigilia-sueño, durante lapsos posteriores a las sesiones de estimulación.

Para tal efecto, se estimuló auditivamente a todo lo largo del SMOR con un tono en forma de "bip" de 90 dB, 20 ms de duración y cada 20 s. La duración de los registros en donde se aplicó dicha estimulación, dependió de cada diseño experimental. En el primero, el periodo de registro fue de 8 horas (n=11), en el segundo de 24 (n=4) y en el tercero de 8 horas durante cuatro días consecutivos (n=5). Adicionalmente en estos experimentos, una vez concluido el lapso de estimulación se siguió registrando durante otras 24 horas.

Los resultados en los tres experimentos, muestran que el estímulo auditivo aplicado a lo largo de los periodos de SMOR, induce cambios en algunos de los parámetros de esta fase, pero no modifica a las otras fases del ciclo vigilia-sueño. Asimismo, en los tres diseños la estimulación induce un aumento en la duración de los periodos de SMOR y una disminución de los periodos MOR abortivos (menores a 2 min). Además, de que el tiempo total de

SMOR no se modifica. Sin embargo, existen diferencias en la frecuencia del SMOR que dependen del periodo de estimulación. En el segundo experimento la frecuencia de SMOR disminuye, en cambio en los experimentos 1 y 3 no se presentan cambios. Además, solo se observan efectos posteriores a las sesiones de estimulación, en el tercer diseño, donde la frecuencia aumenta. Esto último, indica que un factor que determina los efectos de la estimulación en el SMOR, es la duración del intervalo de tiempo donde se presentan los periodos de SMOR estimulados.

En estos resultados se puede observar que la estimulación auditiva modula al SMOR, aumentando su duración más no su frecuencia. Dicho efecto sugiere que en la producción de SMOR participan, de manera independiente, mecanismos de mantenimiento y mecanismos de generación. Además se sugiere que existe un sistema de retroalimentación entre el mantenimiento y la generación del SMOR que no permite que la cuota diaria de SMOR se altere por la estimulación.

INTRODUCCION

FENOMENOLOGIA DEL SUEÑO

Tanto para el ser humano como para todos los mamíferos y las aves, el proceso de dormir es uno de los acontecimientos biológicos que más espacio temporal ocupa en su vida, y en el cual ocurren gran cantidad de cambios fisiológicos en todo el organismo. Asimismo, el sueño es un estado fisiológico que presenta una ritmicidad y está regido por un sistema homeostático intrínseco, que controla su cuota diaria.

Aunque el estudio del sueño ha experimentado grandes progresos en las últimas tres décadas, el fenómeno del dormir sigue siendo un enigma.

En 1929 Hans Berger (ver Jouvet y Moruzzi, 1972) desarrolló la técnica para registrar el electroencefalograma, que permitió detectar la actividad eléctrica cerebral, de tal forma, que el estudio del sueño pasó de una descripción visual de la conducta vigilia-sueño, a un análisis de la actividad cortical.

Actualmente, la comunidad científica que se dedica al estudio del sueño, reconoce las diferentes fases de sueño en base a patrones temporales de varios parámetros electrofisiológicos que han sido estandarizados en el gato (Rechstaffen y Kales, 1968). Estos parámetros son el Electroencefalograma (EEG), el Electrooculograma (EOG) y el Electromiograma (EMG). Generalmente, en el gato se registra una actividad eléctrica que se toma como otro parámetro: los potenciales Ponto-Geniculo-Occipitales (PGO) que, en general, se registran en el Cuerpo

Geniculado Lateral (CGL). El último parámetro que se utiliza es la postura del individuo, a partir de categorías conductuales.

El sueño de los mamíferos ha sido clasificado, según patrones electropolisomnográficos, en sueño de ondas lentas (SL) y sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR). En el hombre el SL ha sido dividido en los periodos I, II, III, y IV dependiendo de patrones específicos del EEG.

El gato es el animal que más ha sido utilizado en estudios de sueño, debido principalmente a su fácil manejo, a su bajo costo y a que a los 6 meses ya tiene un volumen cerebral y un tamaño craneal estable. Además, es un animal policíclico, es decir, que presenta varios ciclos vigilia-sueño en un día.

Como se observa en la figura 1, el ciclo vigilia-sueño en el gato ha sido dividido en diferentes fases, que según Ursin y Serman (1981) son:

Vigilia alerta (VA). Presenta un EEG con ondas de bajo voltaje (inferior a 50 μ v) y de alta frecuencia (entre 12 y 16 Hz). El EMG se caracteriza por un alto voltaje y por momentos frecuentes de alta amplitud, asociados a actividad motriz. En el EOG se observan actividad ocular. Durante esta fase se presentan los potenciales de movimientos oculares (PMO), que al igual que las espigas PGO, se registran en el CGL. La conducta es variable, desde movimientos complejos hasta la quietud. Puede estar levantado o acostado, con la cabeza erguida y los ojos abiertos.

Vigilia sin atención (VSA). La frecuencia de la actividad cortical disminuye entre 4 y 12 Hz, pero el voltaje se mantiene igual. La actividad del EMG es sostenida pero menor a la de VA.

Los movimientos oculares (EOG) son poco frecuentes y no se registran PMO. Conducta sin movimientos bruscos, acostado frecuentemente en posición de esfinge, con la cabeza erguida y ligeros movimientos, los ojos ligeramente cerrados.

Sueño lento 1 (SL1). La actividad cortical está constituida por husos de sueño que son breves brotes de actividad eléctrica con una frecuencia entre 12 y 16 Hz. Se caracteriza por ser un ritmo de EEG, que incrementa paulatinamente su voltaje (de 100 a 200 uv) para después disminuir hasta desaparecer (Serman y cols., 1965). La actividad del EMG es variable, pero normalmente se registra una actividad tónica bien sostenida. No se presenta actividad en el EOG ni en el CGL. Conductualmente no se presentan movimientos corporales, el gato está acostado con la cabeza apoyada en las patas delanteras y con los ojos cerrados.

Sueño lento 2 (SL2). Actividad cortical lenta, con ondas de una frecuencia 2 Hz o menos y con mayor voltaje que SL1, variando entre los 150 y 250 uv. El EMG presenta actividad tónica, pero de bajo voltaje. No hay movimientos oculares y el CGL presenta espigas PGO aisladas o en salvas, especialmente cuando se transita a una fase de sueño MOR. La conducta es semejante a las del SL1.

Sueño MOR (SMOR). Durante esta fase el EEG es semejante a la VA con una actividad de frecuencias mixtas (de 8 a 13 Hz hasta 14 Hz o más) y bajo voltaje (de 20 a 30 uv). El tono muscular se encuentra abolido, sin embargo se presentan movimientos esporádicos, a los que se les denomina mioclonias (Jouvet 1962). EL EOG se encuentra muy activo, observandose movimientos oculares aislados o en salvas. Se registra en el CGL una gran cantidad de

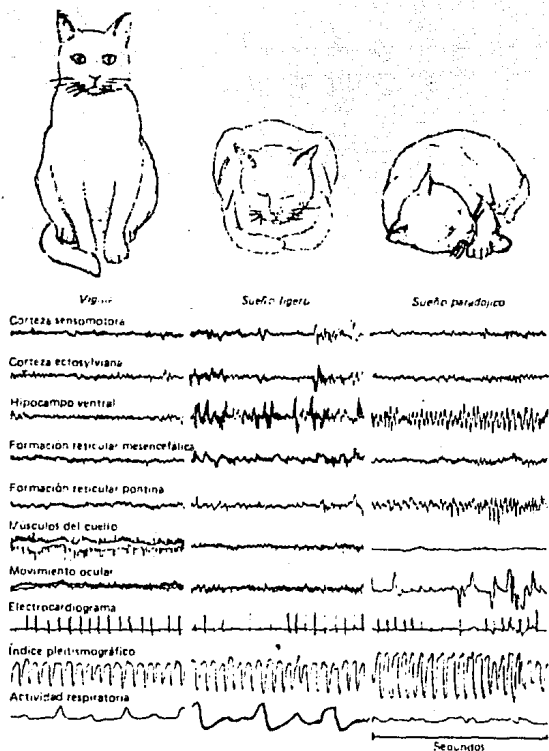


Fig 1. Características Electropolisomnográficas de la vigilia, el sueño ligero o lento y el sueño paradójico o MOR. Obsérvese la similitud en la desincronización cortical entre la vigilia y el sueño paradójico, así como la atonía muscular y los Movimientos Oculares durante éste último. (Tomada de Jouvet, 1962).

espigas PGO, que pueden aparecer aisladas o en brotes con frecuencias arriba de los 8 Hz. El animal se encuentra acostado, con una postura flácida, la cabeza no está apoyada en las patas y las pupilas presentan miosis.

Estas características electrofisiológicas del SMOR se pueden separar en: a) Tónicas, como son la desincronización del EEG y la atonia muscular; y b) Fásicas como son los movimientos oculares, la aparición de espigas PGO y las mioclonias.

Como ya hemos mencionado, el ciclo vigilia-sueño en el gato es policíclico. Esto implica que las fases ya descritas se suceden unas a otras en forma cíclica, es decir, el animal se despierta y se duerme varias veces a lo largo de 24 horas. Esta sucesión temporal, generalmente presenta el siguiente orden: VA - VSA - SL1 - SL2 - SMOR - VSA o SL1. Si bien un ciclo no sigue necesariamente este orden, para que se presente el SMOR siempre debe existir un periodo de SL2 previo. La duración de un ciclo es mucho más corta que en el hombre y es de aproximadamente de 25.8 min. La cantidad de sueño en 24 horas, para el gato es de 72.4%. De este total el SL1 Y SL2 ocupan el 52% y el SMOR EL 16 % (Stermán y cols., 1965). Sin embargo, Randall y cols., en 1985 observaron que el gato presenta un ritmo circádico en su actividad motora y su alimentación. Este ciclo está regulado por la interacción humano-gato, de tal forma, que estos autores sugieren un fenómeno semejante a la simbiosis entre estas dos especies, la cual determina el ritmo circádico del gato.

Con base en los parámetros electrofisiológicos ya citados, se ha descubierto que durante el sueño existen cambios discretos en varios, si no en todos, los sistemas fisiológicos:

a) Antes de los setentas y a principios de los ochentas quedó establecida la gran relación entre la actividad endócrina y el sueño. Estudios hechos en humano, demuestran que los episodios de secreción de la hormona de crecimiento (HC) son disparados con la aparición del SL (Sassin y cols., 1969). Este aumento en la liberación de HC empieza al iniciarse el sueño y durante las dos primeras horas; siendo siempre mayor durante las dos primeras horas de sueño, sin importar la hora del día (Viggneri y D'Agata, 1971). La secreción de prolactina aumenta claramente a todo lo largo de los periodos de SL (Sassin y cols., 1972). En cambio, la secreción de cortisol y de hormona estimulante de la tiroides (HET) disminuyen cuando aparecen tanto el SL como el SMOR (Wietzman, 1976). Asimismo, la testosterona y la hormona luteinizante (HL) presentan un aumento en su liberación durante el sueño MOR, en los adultos. Durante la pubertad, la secreción de HL no exhibe un aumento relacionado con los periodos de sueño (Boyar y cols., 1972).

Todas estas hormonas presentan una relación entre sus picos máximos de concentración y el comienzo y fin de un periodo de sueño. Sin embargo, los patrones circádicos de cada hormona son diferentes (Parker y cols., 1980). Actualmente, se piensa que el ciclo vigilia-sueño es un proceso que mantiene el ciclo circádico hormonal, ya que la privación de sueño causa un desfazamiento en los patrones circádicos de las hormonas citadas.

b) El sistema de termoregulación en diferentes organismos se mantiene durante el SL (como en la vigilia), aunque la temperatura corporal disminuye ligeramente. A temperaturas bajas

y neutrales, el comienzo de un periodo de SL está asociado a un proceso de vasodilatación y a un descenso en la temperatura rectal; en cambio en esta fase de sueño, a temperaturas altas se desencadena el reflejo de sudoración (Parmeggiani, 1980). Además, en SL la temperatura del hipotálamo (Adams, 1963) y de la región preóptica (Abrams y Hammel, 1964) también se encuentra disminuida. Sin embargo, es importante aclarar, que en el humano la temperatura también está influenciada por un ciclo circádico independiente al del sueño (Gilberg y Akerstedt., 1982).

Durante el sueño MOR la temperatura corporal disminuye aún más que en SL, pero la temperatura cerebral se eleva (Kawamura y Sawyer, 1964).

En 1967, Parmeggiani y Rabini encontraron que el sistema de termoregulación no funciona durante el SMOR. Cuando se presenta un periodo de SMOR se pierde la capacidad de sudoración y vasodilatación en un ambiente caluroso. Asimismo, en ambientes fríos, durante el SMOR no existe producción de calor ni se producen escalofríos (Parmeggiani, 1977). El que no se presenten escalofríos no está relacionado con la atonía muscular durante el SMOR. En gatos sin atonía, debido a una lesión rostro-pontina, tampoco se producen escalofríos (Hendricks y cols., 1976).

c) El control de la respiración durante el SL presenta cambios pequeños, como son el incremento de la presión parcial de CO₂ y la disminución en la respuesta de ventilación al CO₂, debida a una disminución en la excitabilidad de los centros nerviosos respiratorios. Esto trae como consecuencia una disminución en la frecuencia respiratoria (Phillipson y cols., 1977).

Durante el SMOR el control respiratorio sufre serios

cambios, que están asociados a los acontecimientos fásicos del SMOR. La sensibilidad al CO₂ se pierde durante los periodos de SMOR con frecuentes acontecimientos fásicos (Sullivan y cols., 1979). En cambio, la respuesta al CO₂, durante el SMOR tónico se mantiene (Phillipson, 1978). Estos cambios traen como consecuencia que en los periodos MOR, en general aumente la frecuencia respiratoria, pero se vuelve más irregular.

d) Tanto la frecuencia cardiaca como la presión arterial, en los periodos de SL disminuyen (Jouvet, 1962). En cambio, durante el SMOR la frecuencia cardiaca se vuelve muy irregular, con tendencia a aumentar al principio y fin de cada periodo (Gassel y cols., 1964). En relación a la presión arterial durante el SMOR se observa que disminuye y también se vuelve muy irregular (Gassel y cols., 1964a). Además, existe una relación entre para umbral al despertar y el grado de disminución de la presión arterial (Candía y cols., 1962).

HISTORIA DEL ESTUDIO DEL SUEÑO

El ser humano ocupa un tercio de su vida durmiendo, por lo que no es sorprendente que desde hace mucho tiempo científicos, filósofos y psicólogos hayan tratado de explicar un fenómeno tan complejo, como lo es el sueño. Las funciones y los mecanismos que regulan al sueño, así como el papel que juega el proceso del dormir en la mente humana, han sido cuestionados desde Aristóteles, hace 6 mil años, quien pensaba que el sueño hacía posible que los procesos cognocitivos y sensoriales funcionaran en la vigilia. En la misma época Hipócrates describe por primera vez un trastorno de sueño en infantes que morían durmiendo. En el siglo XVIII d'Ortous de Mairan introduce el concepto de ritmos endógenos, a partir de sus estudios en el humano (d'Ortous, M. 1729; citado en Baker, 1985).

En el siglo XIX se desarrollan los primeros sistemas electrofisiológicos para el registro de biopotenciales de baja amplitud. En 1875, Caton (citado en Baker, 1985) registra la actividad eléctrica espontánea en cerebros de gatos, monos y ratas. Utilizó amplificadores sencillos, con los que registró una señal tenue y oscilatoria entre dos puntos de la superficie del cerebro, o entre el cráneo y la superficie del cerebro. Sin embargo, no fue sino hasta 1929 que Hans Berger registró la actividad eléctrica de la corteza cerebral en humanos, en un electroencefalógrafo. Este investigador observó que los patrones de EEG variaban en función del estado de vigilancia. Los resultados de Berger fueron muy controvertidos por haber planteado que la actividad eléctrica del cerebro era parecida a

la del corazón (ver Jouvét y Moruzzi, 1972). En 1937, Loomis y colaboradores reportaron sus estudios de EEG durante toda la noche, y confirmaron los trabajos de Berger. Ellos concluyeron que durante el sueño se presentaba una actividad eléctrica alternante en el EEG que podían ser bien diferenciada, y que estas ondas aparecían espontáneamente bajo la dirección de algún mecanismo regulador del sistema nervioso central, que disminuía la actividad cortical (Loomis y cols., 1937). Este grupo de investigadores propusieron el primer sistema de clasificación de EEG para sueño y vigilia, que ha contribuido a la estructuración de los sistemas de clasificación recientes.

Derbyshire y col. en 1936 (citado en Jouvét, 1967), realizaron los primeros experimentos de sueño en ratos no anestesiados, y observaron que el EEG durante el sueño no es solo un estado uniforme y diferente al de la vigilia, sino que es un proceso en el que los patrones de la actividad eléctrica cerebral van cambiando conforme transcurre el sueño. Estos investigadores propusieron por primera vez, que el EEG durante el sueño consistía en estados alternantes de sincronización (alta amplitud y baja frecuencia) y desincronización (semejante a la actividad en la vigilia, es decir, baja amplitud y alta frecuencia). Los periodos de desincronización cortical también fueron observados por Klaue en 1937, quien describió detalladamente a esta fase, y a la que denominó sueño paradójico, por su alta actividad cortical (ver Jouvét, 1967).

En Chicago. Azerinsky y Kleitman en 1955 hicieron experimentos de sueño en niños y descubrieron que durante la fase

de sueño con sincronización cortical, aparecían una gran cantidad de movimientos oculares, acompañados de movimientos intermitentes de todo el cuerpo (citado en Corsi, 1983).

Dement y Kleitman en 1957 encontraron que esta fase de movimientos oculares rápidos estaba asociada a la actividad onírica.

Debido a la gran cantidad de clasificaciones y descripción de fases del ciclo vigilia-sueño, un grupo de investigadores estandarizó los criterios (Rechstaffen y Kales, 1968) y editaron el manual para calificación de registros de sueño en humano, que actualmente se sigue utilizando.

Hasta ahora, hemos citado los trabajos clásicos en los que se describen las diferentes fases de sueño. Sin embargo, desde principios de siglo se ha tratado que explicar los mecanismos y la función del sueño.

Von Economo (1930) es el primer investigador que propone un correlato neuroanatómico con el sueño. Al estudiar pacientes que presentaban diferentes tipos de lesiones cerebrales, este autor observó que el insomnio de algunos pacientes se debía a lesiones en el hipotálamo anterior y área preóptica; en cambio, los pacientes con lesiones en el hipotálamo posterior y tegmento mesencefálico, presentaban hipersomnía. Bajo esta misma línea de investigación Ranson en 1939 al trabajar con monos, corroboraron que lesiones electrolíticas en el hipotálamo posterior producían hipersomnía, sin embargo, las lesiones en el hipotálamo anterior no produjeron insomnio. Asimismo, Nauta (1946), produjo lesiones en el cerebro de rata, y encontró que las lesiones en el hipotálamo anterior producían insomnio y las lesiones en la unión

del hipotálamo posterior con el mesencéfalo inducían sueño. Este trabajo contenía un estudio histológico muy completo, y con base en estos resultados, se postuló una teoría que proponía un centro del sueño que inhibe al centro de la vigilia.

Los trabajos de Bremer (1935 y 1974), en los que separaba regiones cerebrales, complicaron el panorama de la neuroanatomía funcional del sueño. Este investigador estandarizó dos tipos de preparaciones cerebrales: cerebro aislado y encefalo aislado.

En la preparación cerebro aislado se separa el cerebro de las demás estructuras neurales, a nivel del surco intercolicular. Este tipo de preparación, hecha en gatos, provocaba una sincronización del EEG (6 a 10 Hz). Además, los animales presentaban una extrema miosis y se abolía totalmente el ciclo vigilia sueño.

Por otro lado, la preparación encefalo aislado, en la que se separa el bulbo raquídeo de la médula espinal, provoca una alternancia entre vigilia y SL. A partir de estos resultados, Bremer propone que la extensa desaferentación que se presenta en el cerebro aislado suprime la influencia ascendente del tallo cerebral que mantiene al cerebro despierto. Con base en estos experimentos Moruzzi y Magoun (1949), buscaron las estructuras del tallo encargadas de mantener la vigilia. Estos investigadores estimularon a la formación reticular en sus porciones mesencefálica, bulbar y pontina; así como al hipotálamo dorsal y al subtálamo. La estimulación de estas áreas provocó la desincronización del EEG, a partir de un estado basal de sincronización cortical. Los resultados encontrados sustentaron

la idea de un sistema reticular activador ascendente (SRAA), que era el responsable de mantener la vigilia.

A partir de estos trabajos, durante los años de 1950 se pensó que el sueño era un fenómeno pasivo, consecuencia de una disminución en la actividad del sistema reticular activador. Sin embargo, diversos experimentos probaron que la teoría pasiva del sueño, sólo explicaba una parte de este problema y que existe un mecanismo neuronal encargado de inducir el sueño.

Los primeros experimentos que apoyan la influencia activa de estructuras hipnagénicas fueron hechos por Hess (ver Jouvet y Moruzzi, 1972). Este investigador en 1944, estimuló la masa intermedia del tálamo, induciendo sueño en gatos. Los trabajos de Nauta y Ranson, que ya hemos citado, también apoyan la teoría del sueño como fenómeno activo. Asimismo, Monnier (1950) con estímulos eléctricos de baja frecuencia e intensidad en los núcleos intralaminares del tálamo, indujo la sincronización del EEG.

Batini y col (1959), hicieron una sección en el tallo cerebral, justo enfrente del núcleo sensorial del trigémino, a pocos milímetros de la preparación cerebro aislado, lo que implica que las aferentes visuales y olfatorias están conectadas con el cerebro aislado. Esta preparación, denominada pretrigeminal, produce patrones de EEG y oculares semejantes a los de la vigilia. Sin embargo, aunque el ciclo vigilia-sueño se afecta, éste permanece. Estas evidencias corroboraban la idea de la influencia tónica del SRAA, pero también se concluyó que, en comparación con el cerebro aislado, existen estructuras en el tallo posterior que actúan como antagonistas del SRAA y que

inducen sueño.

Pocos años después, en 1962 Sterman y Clemente, al estimular eléctricamente a gatos en libre movimiento en la región preóptica lateral y la banda de Broca, inducían la sincronización del EEG. A su vez Hernandez-Peón y Chávez(1963), a partir de la estimulación del área preóptica, con microcristales de Acetilcolina, confirma los experimentos de Sterman y Clemente.

La teoría Monoaminérgica de Jouvet (1969 y 1972), que se aceptó desde finales de los 60's hasta principios de los 70's, propuso la interacción de estructuras del tallo cerebral, en la generación y modulación de las diferentes fases que integran el ciclo vigilia sueño . De acuerdo con esta teoría el SL es iniciado por la liberación de serotonina (5-HT) por el sistema anterior del Raphé (nucleus centralis superior, N. Raphé dorsalis), a las terminales serotoninérgicas. Estas terminales existen en diferentes niveles del cerebro (sustancia Nigra, formación reticular mesencefálica, hipotálamo anterior, área preóptica, médula espinal, etc). Según este autor, la liberación de 5-HT y la activación de los receptores postsinápticos citados, son los responsables de la sincronización cortical y de los aspectos conductuales (miosis y disminución del tono muscular) del SL. Además, las neuronas serotoninérgicas del Raphé caudal (N raphé pontis, N raphe magnus, N raphé pallidus) fueron propuestas como las responsables del inicio o "disparo" del SMOR. Por otro lado, se postuló al complejo Locus Coeruleus (N locus coeruleus, subcoeruleus y N parabrachialis medialis) como el encargado del mecanismo ejecutivo del SMOR. Según Jouvet (1969).

el tercio caudal del N. locus coeruleus, es responsable de la atonía muscular. Asimismo, se propuso al tercio medial de este núcleo como el encargado de la regulación de la actividad PGO y de los movimientos oculares rápidos durante el SMOR. Sin embargo, no se observó ninguna estructura neural monoaminérgica que participara en la desincronización del EEG durante esta fase de sueño.

NEUROANATOMIA FUNCIONAL DE LAS SEÑALES POLISOMNOGRAFICAS

Electroencefalograma (EEG).

La formación reticular es una de las estructuras que influyen en la actividad cortical. Como ya hemos mencionado, los trabajos clásicos de Moruzzi y Magoun (1949), sustentaron la teoría del SRAA como responsable de la desincronización cortical durante la vigilia. Los trabajos posteriores, demuestran que ciertas estructuras neurales ejercen una influencia inactivadora del SRAA y que son responsables de la sincronización cortical. Los experimentos de separación completa (Batini y cols., 1959) y unilateral (Cordeau y cols., 1959, citado en Moruzzi 1964) del puente medio, así como su inactivación farmacológica (Magni y cols., 1959), sugieren que un área en la formación reticular bulbar (FRB) se encarga de inducir una influencia tónica y opuesta a la del SRAA. Además, esta área de la FRB participa en el mecanismo que genera la sincronización del EEG. El tálamo es otra estructura neuronal que está estrechamente relacionada con el mecanismo de la actividad del EEG. A partir de los trabajos de estimulación eléctrica de diversas estructuras talámicas como la

masa intermedia (Hess, 1944; citado en Jouvét, 1972), los núcleos intralaminares (Monnier, 1950), los núcleos medianos (Jouvét, 1962) y la lámina media (Akert y cols., 1952) se ha obtenido una sincronización cortical. Además, en el sistema talámico inespecífico, la estimulación eléctrica de baja frecuencia también produce una sincronización cortical, pero que va aumentando gradualmente de amplitud. A este fenómeno se le denomina respuesta de reclutamiento (Dempsey y Morrison, 1942). Se ha encontrado que el origen de los husos de sueño es de naturaleza talámica. Las lesiones del tálamo, en su porción medial y rostral, suprimen los husos de sueño, aunque no afectan las ondas lentas del EEG (Jurko y cols., 1971).

Las estructuras como el área preóptica (AP) (Serman y cols., 1964), el núcleo del tracto solitario (TS) (Magnes y cols., 1961), el hipocampo (HP) (Parmeggiani, 1980) y la corteza cerebral (Villablanca y Marcus, 1972; citado en Corsi, 1983) también intervienen en la sincronización cortical. Estas estructuras no juegan un papel controlador, como lo es el tálamo y el SRAA, sino más bien auxiliar ya que inducen una conducta que promueve el sueño (AP, TS y HP) o son efectores, como en el caso de la corteza cerebral.

Por otro lado, es importante aclarar, que el sustrato anatómico que produce la desincronización del EEG es diferente al que produce la sincronización durante el SL, aunque en ambos casos, existe un sistema cortico-talámico involucrado.

Recientemente, a través de la estimulación antidrómica y el marcaje de vías con peroxidasa de rábano combinada con inmunohistoquímica (Itoh y Mizuno, 1976; Sakai, 1985), se ha

corroborado la influencia del tálamo y del hipotálamo en la corteza cerebral. Además se ha demostrado que existe una gran inervación del tallo a la corteza cerebral. Varias estructuras del tallo como el tegmento pontino dorsal, el núcleo rafe magnus, núcleo magnocelularis (MC), el locus coeruleus (LC) y el campo tegmental gigantocelular (FTG), mandan gran cantidad de proyecciones a la corteza cerebral.

Varios experimentos han comprobado que los sistemas cortico-talámico y cortico-hipotalámico intervienen de manera importante en la desincronización del EEG durante el SMOR. En gatos talamectomizados o con lesiones en el hipotálamo caudal, la desincronización cortical disminuye considerablemente durante los periodos de SMOR (Jouvet, 1962; Tohyama, 1979; citado en Sakai, 1985).

Sin embargo, no todas las estructuras del tallo cerebral que mandan proyecciones a la corteza participan en el mecanismo de desincronización cortical. Los experimentos de registro de actividad unitaria muestran que las células del núcleo rafe dorsalis y del LC, disminuyen su frecuencia de disparo durante el SMOR (Puizillout y cols., 1979). Además, Siegel y McGinty (1977) encontraron que aunque algunas neuronas del FTG disparan activamente, en forma de ráfagas, durante el SMOR y en la vigilia que presenta movimiento (células tipo 3), otras permanecen inactivas durante el SMOR y solo se activan en vigilia activa (células tipo 1) o simplemente tienen un ligero cambio en la frecuencia de disparo durante el SMOR (células tipo 2). Asimismo, la lesión con ácido kainico del FTG (Druker-Colin y cols., 1983)

y las lesiones del sistema del Rafe (Jouvet, 1972a) y del LC (Cespuglio y col., 1982) no suprimen la desincronización del EEG durante el SMOR. Por lo tanto, se piensa que estas estructuras no están directamente relacionadas con este fenómeno.

Por otra parte, Steriade (1981) encontró que las neuronas de la formación reticular mesencefálica (FRM), presentan un aumento tónico en su frecuencia de disparo segundos antes y durante todo el periodo de desincronización, tanto en vigilia como en SMOR. Sin embargo, la FRM al ser lesionada con ácido kaínico no induce un cambio en la desincronización cortical (Steriade, 1987). Estas evidencias indican que la FRM es una estructura que interviene, pero no necesaria en el mecanismo de desincronización cortical.

Los experimentos de Jouvet (1962) demostraron que las lesiones de los núcleos reticularis pontis caudalis (RPC) y reticularis pontis oralis (RPO), producen una desaparición del EEG característico del SMOR. Estos experimentos indican que tanto el RPC como el RPO, son estructuras necesarias en el mecanismo que controla la desincronización del EEG.

Como se observa en la figura 2, Sakai (1985) ha propuesto a la formación reticular pontina y bulbar, como estructuras que están muy vinculadas con el mecanismo de activación de los sistemas cortico-talámico y cortico-hipotalámico. Este autor encontró que el núcleo magnocelularis (Mc) tiene proyecciones tanto al RPO y RPC, como a los núcleos intralaminares y mediales del tálamo (Sakai, 1979 y 1985). Además, se ha observado un aumento en la frecuencia de disparo de las neuronas del Mc que se relaciona con la desincronización cortical (Sakai, 1985). Sin embargo, no existen experimentos de lesiones que especifiquen el

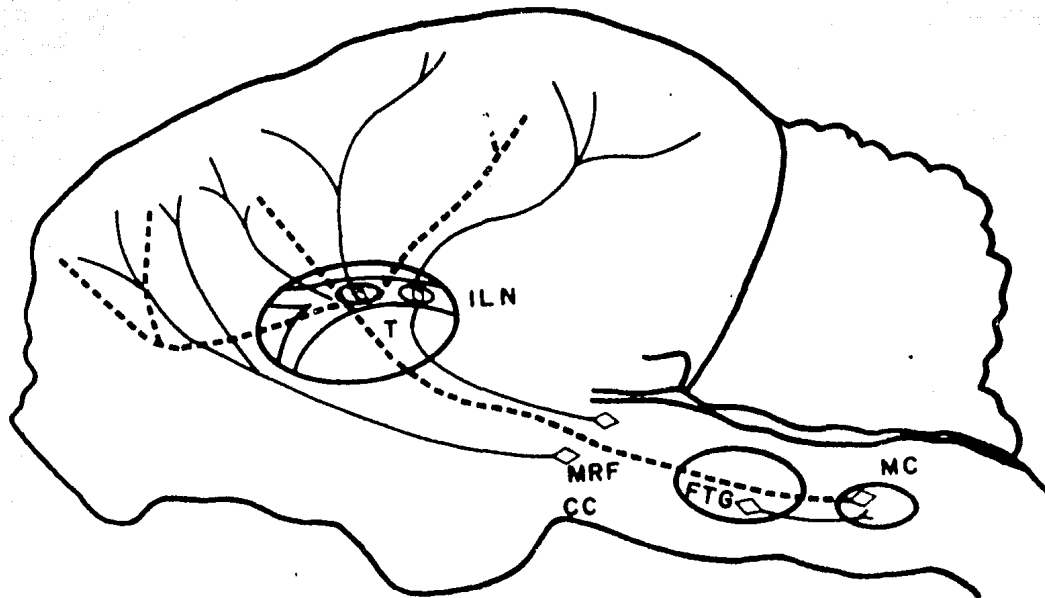


Fig. 2. Esquema de las conexiones entre núcleos que intervienen en el mecanismo de activación o desincronización del EEG. El núcleo magnocelularis (MC) y la formación reticular mesencefálica envían proyecciones a los núcleos intralaminares (ILN) del tálamo (T). Estructuras como cruz cerebri (CC) y el Campo Tegmental Giganto Celular (FTG) influyen la actividad cortical que se registra en el EEG (Tomada de Drucker-Colín y Próspero-García, 1989)

papel del Mc dentro del mecanismo global de desincronización.

La naturaleza bioquímica de estas vías parece ser netamente colinérgica. Se ha propuesto que el SRAA es colinérgico. Con base en estudios inmunohistoquímicos y farmacológicos (Kimura y cols., 1981) Asimismo Shutte y Lewis (1967) observaron que la acetilcolinesterasa está distribuida en toda la vía de la formación reticular hasta el tálamo y la corteza. Trabajos hechos con acetiltransferasa y con peroxidasa de rábano (Kimura y cols., 1981; Mesulam y cols., 1984; Steriade y cols., 1987) también muestran que las vías de la formación reticular hacia el tálamo y la corteza, degradan acetilcolina y utilizan neurotransmisores no monoaminérgicos.

ELECTROMIOGRAMA (EMG)

La atonia muscular se produce por una hiperpolarización postsináptica de las motoneuronas de la médula espinal. Los estudios hechos a partir del registro intracelular de la polarización membranal, han demostrado que la hiperpolarización de las motoneuronas aumenta progresivamente de la vigilia al SL, hasta alcanzar la máxima hiperpolarización durante el SMOR (Chase y Morales, 1985). Los estudios intracelulares de estimulación ortodrómica y antidrómica han demostrado que esta hiperpolarización es a nivel postsináptico (Chase y Morales, 1985). En el caso de las mioclonias se sugiere que la hiperpolarización postsináptica de las motoneuronas disminuye durante periodos pequeños, en los cuales existe una suma de potenciales excitatorios postsinápticos.

Se ha propuesto que la excitación neuronal de varias estructuras supraespinales inducen la hiperpolarización postsináptica de las motoneuronas de la médula espinal.

Jouvet y Michel en 1959, fueron los primeros en describir la atonía muscular durante el SMOR. Además este investigador junto con Delorme (1965) lesionaron bilateralmente la región caudal del LC, y encontró que el SMOR desaparecía durante tres semanas. Después de este lapso, se presentaban periodos de SMOR con un comportamiento de tipo alucinatorio. Con base en estos resultados, Jouvet propuso al LC como una estructura encargada de controlar la atonía muscular y a la noradrenalina como el neurotransmisor que intervenía.

Por otro lado, la estimulación eléctrica de la parte ventromedial de la FRM, vía interneuronas inhibitorias de la médula, induce potenciales postsinápticos inhibitorios en motoneuronas de la médula espinal (Magoun y Rhines; citado en Sakai, 1985). A esta región de la FRM se le denomina centro medular inhibitorio, y su efecto es abolido al lesionar el tracto retinuloespinal ventrolateral (Pompeiano, 1973a).

Con base en estos experimentos y los propios, Sakai (1985) propuso que la influencia supraespinal responsable de la atonía muscular se debía, por un lado, a la parte ventromedial del LC (el LC alfa) y a una estructura que rodea al LC (el peri-LC alfa); y por otro, al núcleo reticularis magnocelularis (MC) (fig.3). Según este autor, existen neuronas 'comando' (las del LC alfa y del peri LC alfa) que mandan proyecciones a las neuronas del MC, vía el tracto lateral tegmentoreticular. Las neuronas del

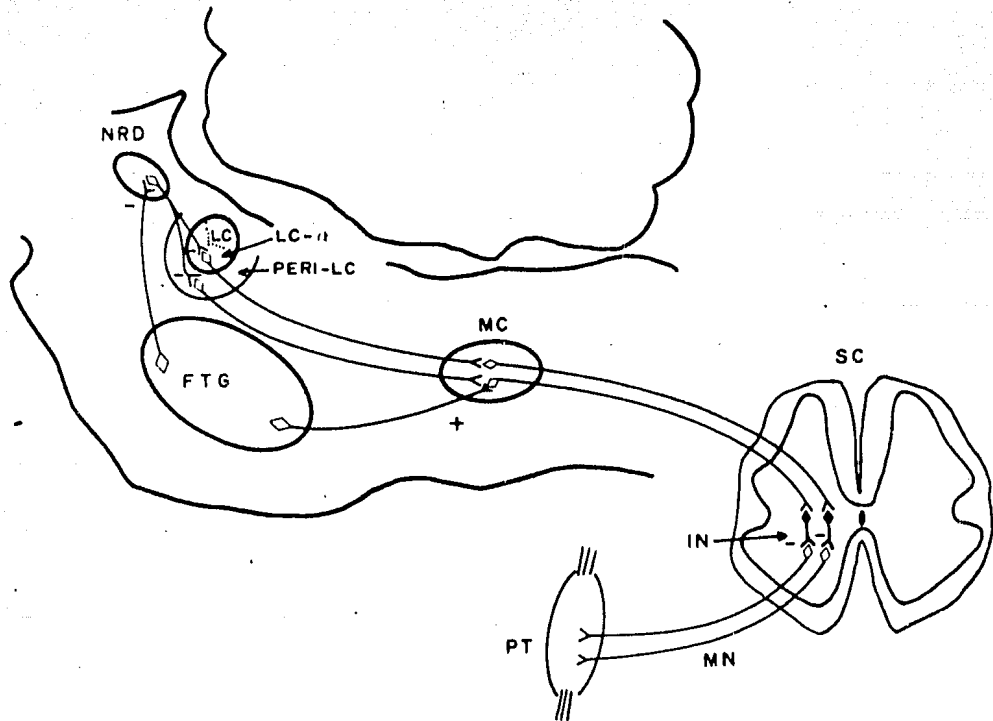


Figura 3. Representación esquemática del mecanismo de atonía muscular durante el SHOR. El núcleo magnoce-lularis (MC) recibe aferencias excitadoras de 3 estructuras: El campo tegmental gigantocelular (FTG), del Perilocus Coeruleus (Per-LC) y del Locus Coeruleus Alfa (LC- α). A su vez, estas tres estructuras reciben una influencia inhibitoria del núcleo rafe dorsal (NRD). El MC excita a las interneuronas (IN) de la médula espinal (SC), por lo que se manifiesta una hiperpolarización post-sináptica de las motoneuronas (MN), la atonía en el SHOR. (Tomada de Drucker-Colín y Próspero-García, 1989).

MC actúan sólo como relevo sináptico, que hacen sinapsis con las neuronas inhibitorias espinales, a través del tracto reticulo espinal ventrolateral. Este complejo mecanismo de la atonia muscular, parece ser colinérgico. Por medio de la inmunohistoquímica con acetilcolintransferasa, se ha observado que tanto el peri-LC alfa como el MC presentan neuronas colinérgicas y colinoceptivas (Kimura y cols., 1982b). Además, las microinyecciones de carbacol (agonista colinérgico) inducen atonia muscular, que está relacionada con la hiperpolarización de motoneuronas lumbares (Morales y cols., 1987).

ACTIVIDAD PGO

Las espigas PGO, que son un fenómeno fásico del SMOR, fueron observadas por primera vez en la formación reticular pontina (FRP) por Jouvét y Michel (1959). Este autor describió a las actividad PGO como potenciales monofásicos con una duración de 100 ms y con una amplitud de 200 a 300 μ v. Esta actividad tiene una frecuencia de 60 a 70 por minuto.

Más tarde, la actividad PGO se registró en el cuerpo geniculado lateral (CGL), con las mismas características de voltaje que en la FRP, pero con una duración de 50 μ m (Mikiten y col., 1961; citado en Jouvét, 1972). Además, también se encontraron en la corteza occipital con una duración todavía menor (20 ms) y con una amplitud de 100 a 500 μ v (Mouret y cols., 1963; citado en Corsi, 1983). Como estas espigas aparecían en las estructuras mencionadas se les denominó Ponto-Geniculo-Occipitales (PGO). Sin embargo, también se ha encontrado este

tipo de actividad en los colículos superiores (Brooks y Bizzi, 1963), en los núcleos de los nervios craneales III, VI y VII (Michel y col., 1964a; Costin y Hafemann, 1970), en los músculos extraoculares (Michel y col., 1964b), en los núcleos pulvinar y centralis lateralis del tálamo (Hobson, 1969) y en la corteza temporal y parietal (Sakai, 1976; citado en Drucker y col., 1988) (fig. 4).

Jouvet (1972) clasificó la actividad PGO en espigas monofásicas, complejos de espigas dobles y ráfagas de espigas. Además este investigador encontró que la cuota diaria de PGO (aproximadamente 14000) está regulada por un mecanismo homeostático independiente del SMOR.

Durante la reacción de orientación visual hacia un estímulo en vigilia, en las mismas estructuras donde se registran espigas PGO durante el SMOR, aparecen los llamados potenciales de movimientos oculares (PMO). Sin embargo, existen muchas diferencias entre estos dos fenómenos. Los PMO tienen una amplitud y distribución menor que las PGOs (Brooks, 1969), la amplitud de los PMO varía en relación a la magnitud de los movimientos oculares y disminuye con la oscuridad (Jeannerod y Sakai, 1970). Asimismo, al extraer los globos oculares (Michel y col., 1964a), lesionar los músculos extraoculares (Jouvet y cols., 1965; citado en Corsi, 1983) o la curarización (Jeannerod, 1965) se produce una desaparición de los PMO pero no se afecta la actividad PGO. A partir de estas evidencias se ha propuesto a los PMO como un fenómeno originado en estructuras pontinas oculomotoras, que está relacionado con procesos de atención (Teuber, 1971).

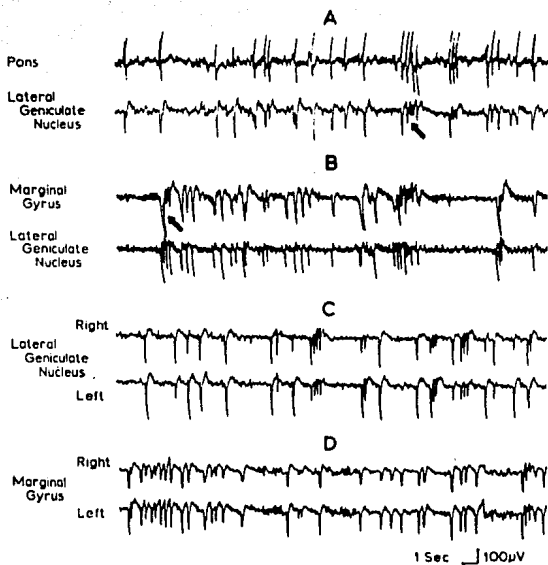


Fig. 4. Presentación simultánea de las espigas PGO en distintas estructuras. Cada par de registros corresponde a períodos de sueño MOR en diferentes animales (tomado de Brooks, 1967).

Los experimentos de la década de 1970, sugieren que ciertas estructuras pontinas son las encargadas de la actividad PGO. Si se hace una sección prepontina dorsal del tallo cerebral se suprime las espigas PGO del CGL (Hobson, 1965). La estimulación eléctrica de la FRP durante el SMOR dispara la actividad PGO en el CGL. La coagulación del tegmento pontino dorsal a nivel del LC suprime las espigas PGO corticales y del CGL.

En trabajos posteriores (Sakai, 1985), con técnicas inmunohistoquímicas, encontró que el CGL, el complejo pulvinar lateral (Pul) y los núcleos intralaminares (CL), mandan proyecciones a la corteza cerebral, que originan la aparición de PGOs en esta área. Sin embargo, es importante aclarar que las lesiones en el CGL no afectan la actividad PGO cortical, lo que sugiere, que existe un sistema extrageniculado (Hobson, 1964; citado en Jouvett, 1972). Estos núcleos talámicos (CGL, Pul, CL), reciben aferencias de la FRM caudal y de la FRP rostral. Dentro de la FRM existe una estructura, denominada área X (localizada alrededor del braquium conjuntivum), que junto con estructuras de la FRM como son el núcleo tegmento laterodorsal, la parte rostral del núcleo parabrachialis lateralis y la parte rostral del LC alfa, mandan señales excitatorias al tálamo (Ver figura 5).

Todas estas estructuras del tallo cerebral, encargadas de la aparición de la actividad PGO, tienen naturaleza colinérgica (Matsuoka y cols., 1971; ver Sakai, 1985 y 1988), pero reciben una influencia inhibitoria de neuronas serotoninérgicas del Rafe dorsal (Simon y cols., 1973) y noradrenérgica del LC, el LC alfa y el locus subcoeruleus (Leger y cols., 1975; Monachon y cols., 1976; citado en Sakai, 1985). Como ya hemos mencionado, tanto la

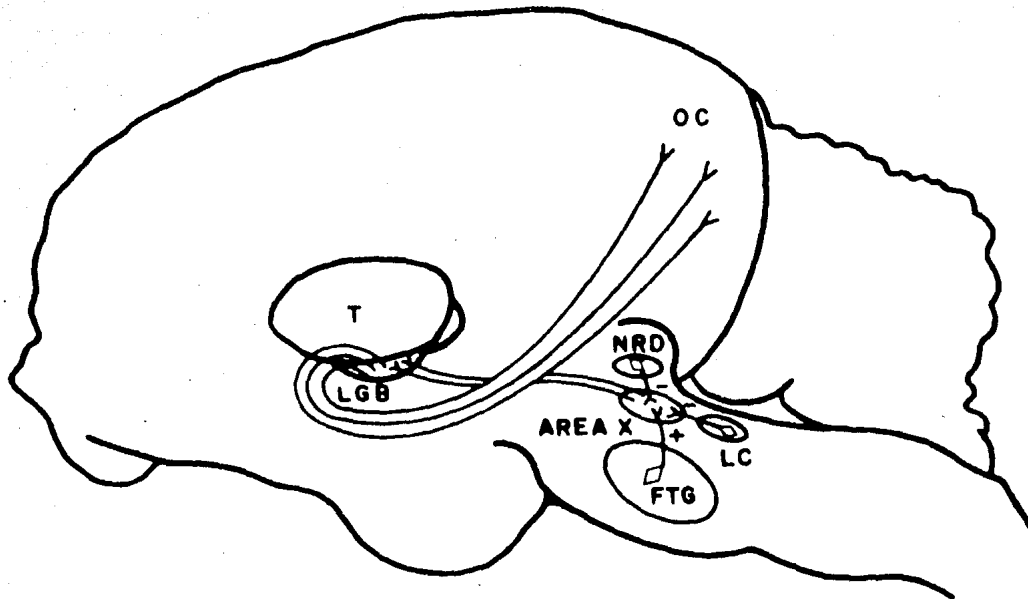


Fig. 5. Esquema del mecanismo generador de la actividad PGO. El área X es la estructura generadora de las PGOs y está modulada por inhibición de Locus Coeruleus (LC) y el núcleo Raphé Dorsal (NRD); el campo tegmental gigantocelular (FTG) estimula el área X que a su vez estimula al cuerpo Geniculado Lateral (LGB) en el tálamo (T). La corteza occipital se encuentra influenciada por el LGB. (Tomada de Drucker-Colín y Próspero-García, 1989).

neuronas del sistema del Rafe como las neuronas del LC disminuyen su frecuencia de disparo durante el SMOR, lo que implica una desinhibición de sistema PGO y la aparición de esta actividad.

MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS

Los movimientos oculares rápidos son otra de las características fásicas del SMOR, que junto con la actividad PGO, son fenómenos de la vía visual.

En gatos con ablación cortical, los movimientos oculares durante la vigilia desaparecen, en cambio, los movimientos oculares rápidos del SMOR sólo disminuyen con ablación de la corteza occipital y aumentan con ablación de la corteza frontal (Jouvet, 1962; Jeannerod y cols., 1965c). Por otro lado, las secciones preopticas suprimen totalmente los movimientos oculares rápidos; en cambio, las secciones del mesencéfalo con los colículos intactos no afectan este fenómeno. Esto sugiere que el mecanismo de generación de los movimientos oculares del SMOR se encuentra en el tallo cerebral.

Pompeiano y Morrison en 1965, observaron supresión de los movimientos oculares, al destruir los núcleos vestibulares. Además las neuronas de estos núcleos presentan descargas periódicas de alta frecuencia relacionadas con los movimientos oculares rápidos (Pompeiano, 1972).

Otra de las estructuras del tallo cerebral que interviene en el mecanismo de los movimientos oculares rápidos es la FRP, que al ser estimulada eléctricamente, induce movimientos conjugados. Además, la lesión unilateral de esta zona elimina los

movimientos oculares horizontales (Goebel y col., 1971) y se ha observado que la frecuencia de disparo de las neuronas de la FRP está relacionada con la presencia de movimientos horizontales (Kaneko y cols., 1981). Estas neuronas, según Kaneko (1981), son las células que promueven los movimientos sacádicos, que son movimientos oculares con una frecuencia de 3 a 4 Hz, que ocurren durante la vigilia. Se propone que estas neuronas están distribuidas en los núcleos rafe pontis, la región central del núcleo reticular tegmental y en la porción medial del núcleo gigantocelularis. Sin embargo, en experimentos de actividad unitaria no se ha encontrado que estas estructuras intervengan en los movimientos oculares rápidos durante el SMOR (Siegel y McGinty, 1977).

Pivik y cols. (1977) han observado, que algunas de las células del FTG se activan pocos milisegundos antes de un movimiento ocular. Asimismo, neuronas que rodean el núcleo abducens de la FR (región peri-abducens), presentan una actividad que está relacionada con los movimientos sacádicos y con los movimientos oculares del SMOR (Siegel y Tomaszewsky, 1983).

SUEÑO Y ESTIMULACION SENSORIAL

Las estructuras que intervienen en los mecanismos del sueño, pueden ser moduladas, tanto por factores internos como por factores externos. Dentro de los factores internos se incluyen a los neuropéptidos (Drucker-Colín y col., 1984; Drucker Colín y

cols., 1988) y al sistema inmune (Krueger y cols., 1988).

Asimismo, se ha demostrado que algunos factores externos como son los estímulos que permitan el aprendizaje (Smith, 1985) y el condicionamiento (Clemente y cols., 1963; Mirmiran y cols., 1982) modifican al ciclo sueño vigilia. Si bien en estos casos, la entrada sensorial es integrada por mecanismos neurales, que pueden ser diferentes a los del sueño, es el procesamiento de información durante el aprendizaje, el que ejerce un efecto modulador en el SMOR.

Otro de los factores externos que modulan al mecanismo neuronal del sueño es la estimulación sensorial a través de las vías neurales correspondientes. Dentro de la relación sueño-estimulación sensorial existen dos fenómenos diferentes pero íntimamente interconectados: 1) Se ha demostrado, que se producen cambios en la actividad de las estructuras que componen las vías sensoriales durante el ciclo vigilia-sueño. 2) Los cambios en la actividad de estas estructuras pueden ser parte del procesamiento sensorial durante el sueño.

Con respecto al primer fenómeno, los experimentos con potenciales provocados, sugieren que los componentes tempranos de la respuesta a la estimulación auditiva, están relacionados con la intensidad del estímulo, durante todas las fases del ciclo vigilia-sueño. Sin embargo, la respuesta al estímulo durante la vigilia tiene una gran amplitud, en el SL disminuye y durante el SMOR se observan los potenciales evocados más pequeños. (Winters y cols., 1967). Dentro de este contexto, aunque las respuestas al estímulo auditivo disminuyen en el SL y SMOR, durante estas fases la información sensorial tiene acceso a la corteza auditiva

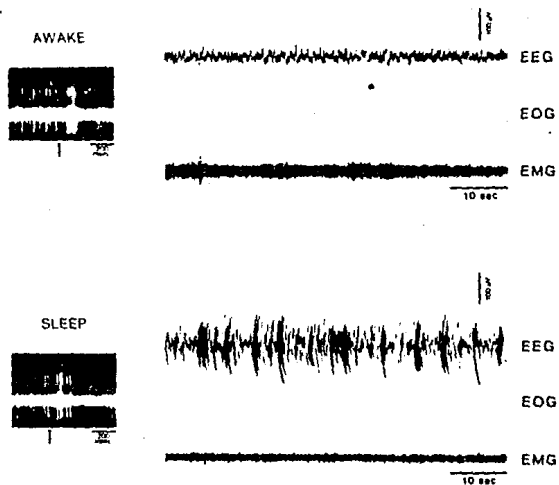


Fig. 6. Similitud en la respuesta de una neurona serotoninérgica (izquierda) a la presentación repetitiva de un estímulo auditivo durante la vigilia y el sueño lento (derecha) (tomado de Heym y col., 1982).

primaria y al núcleo coclear que se activan durante dicha estimulación (Huttenlocher, 1960).

Como se observa en la figura 6, las estructuras que intervienen en el mecanismo del sueño, como el rafe dorsal, responden a estímulos auditivos durante el SL y SMOR (Heym y cols., 1982). Sin embargo, estructuras como el LC (Jones y cols., 1981, citado en Drucker y col., 1988) y la sustancia nigra (Steinfels y cols., 1983), no responden durante el SMOR y se atenúa su respuesta durante el SL, cuando se aplican estímulos visuales, somatosensoriales y auditivos (fig.7).

En el caso del sistema somatosensorial, las respuestas primarias de potenciales provocados, tienen un comportamiento opuesto al del sistema auditivo. Existe un incremento en la respuesta de la corteza somatosensorial de la vigilia al sueño lento, se encuentra la mayor amplitud de la respuesta durante el SMOR (Howe y Serman, 1973). Asimismo, la desaferentación somatosensorial, produce incremento en la vigilia y una disminución en el SL y SMOR. Estas evidencias sugieren que el sistema somatosensorial participa activamente, en el procesamiento de información durante el sueño.

Flandrin y cols. (1979), observaron que las respuestas vestibulo-oculares, disminuían un 40% durante el SL y desaparecían en el SMOR.

En lo que se refiere al segundo fenómeno citado, en 1927 Pavlov (ver Jouvet, 1972) fue el pionero en la investigación de los efectos de la estimulación sensorial sobre los mecanismos del sueño. Este investigador, observó que la estimulación eléctrica de aferentes somatosensoriales inducía sueño en perros. Asimismo

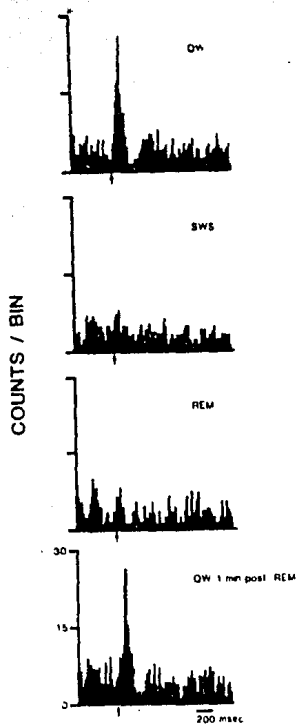


Fig. 7. Respuesta de una neurona dopaminérgica a estimulación auditiva, durante el ciclo vigilia-sueño. Obsérvese la atenuación de la respuesta excitatoria al pasar de la vigilia (QW) al sueño lento (SWS) y durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (Tomado de Steinfels y col., 1983).

Roitback (1960) al seguir la escuela de Pavlov, indujo con estímulos de baja frecuencia, en la piel de gatos y perros, una conducta de somnolencia y la sincronización del EEG. Además, Pompeiano y Swet (1962) demostraron que este tipo de estimulación se propaga a través del grupo II de fibras cutáneas, y que la sincronización electroencefalográfica no se debe a la estimulación de los músculos adyacentes. Asimismo, el registro de actividad unitaria ha mostrado que las neuronas aferentes del grupo II de fibras cutáneas, tienen influencia en la médula y la parte caudal del puente (Pompeino y Swett, 1962).

La estimulación visual, también produce una sincronización cortical, en gatos con secciones pretrigeminales (Arduini y Hirao, 1960) y en el humano (Gastaut y Bert, 1961). Asimismo, las características electroencefalográficas del SL, han sido inducidas al estimular los baroreceptores arteriales (Bonvalet y cols., 1954), aferentes vagales (Bonvalet y Sigg, 1958) y la región del tracto solitario (Magnes y cols., 1961).

La estimulación sensorial, puede modular diferentes parámetros del sueño. A partir de dos diseños experimentales, Puizillout y Foutz (1976) encontraron que la estimulación del nervio vago-aortico, podía modificar tanto a la frecuencia como a la duración de los periodos de SMOR. Al alternar la estimulación 1 hora sí y otra no, se observó un aumento en la frecuencia y una disminución en la duración de los periodos de SMOR. Con base en los resultados anteriores, se propuso que este patrón de estimulación afectaba al mecanismo de disparo del SMOR. En cambio, si se estimulaba sólo durante los periodos de SMOR, se encontraba un aumento en la duración, pero una disminución en la

frecuencia en los periodos de esta fase de sueño, lo que implica un cambio en los mecanismos de mantenimiento del sueño. Es importante aclarar, que para estos dos diseños, el tiempo total de SMOR no se modificó.

Otros tipos de estimulación sensorial, como son la estimulación sensorial, la vestibular y la acústica, también modifican al sueño. McGinty (1985), colocó a gatos de corta edad, en camas vibratorias y encontró un aumento del 37 al 59% en el tiempo total de SMOR, a expensas de una disminución en la vigilia. Este autor para explicar este efecto sugirió un aumento en la frecuencia de disparo de las neuronas de la FR. Asimismo, experimentos en los cuales se somete a los gatos a 15 min de vibración (100 Hz) o a 15 min de ruido (75 dB), y posteriormente se hace un registro de sueño, muestran un incremento en la frecuencia y duración de los periodos de SMOR (Doneshka, 1974).

En el laboratorio de Dr. Drucker-Colin se ha seguido la línea de investigación de la estimulación auditiva y somatosensorial y sus efectos en el SMOR. Con base en los experimentos de Bowker y Morrison (1976), en los que se evocó la actividad PGO a partir de estímulos táctiles o auditivos, desde hace tiempo Drucker-Colin y cols. han realizado varios experimentos, cuantificando la actividad PGO y los parámetros del SMOR cuando se aplica estimulación sensorial.

En la primera serie de experimentos, se encontró que un estímulo auditivo de 90 dB y 20 Hz, aplicado cada 20 seg durante el SL con espigas PGO y a lo largo de los periodos de SMOR, aumenta la duración de dichos periodos en un 60 %. Además, se

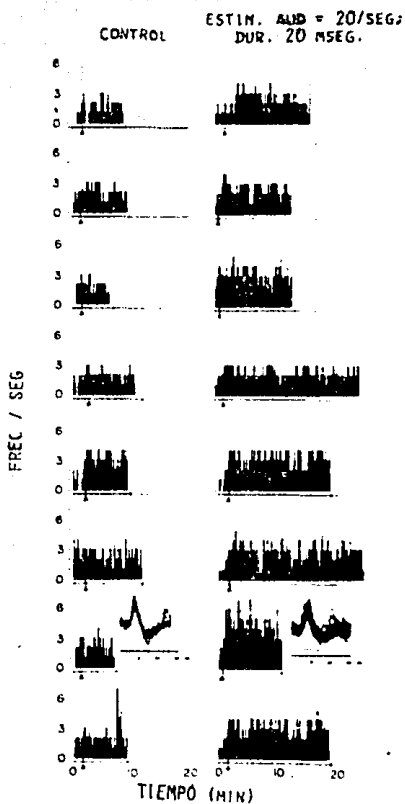


Fig. 8. Histogramas de frecuencia de espigas PGO durante 8 periodos de sueño MOR con estimulación auditiva y 8 periodos sin estimular. Cada barra representa el número de espigas PGO por segundo. El triángulo indica la iniciación del MOR. Obsérvese el incremento en la densidad de PGOs y el evidente aumento en la duración del sueño MOR. (Tomada de Drucker-Colín y cols. 1983)

observa una disminución en la latencia del comienzo de los periodos de SMOR con respecto a la primera PGO que aparece, y un aumento en la densidad de PGO, de alrededor del 40% (Drucker-Colin y cols., 1983) (Ver figura 8). Estos resultados sugieren una relación entre el mecanismo de la actividad PGO y los mecanismos de mantenimiento del SMOR.

Los trabajos posteriores de este grupo de investigación, mostraron que ambos mecanismos son independientes. Al utilizar atropina, antagonista de la acetilcolina, se observó una disminución tanto en la duración como en la densidad de PGOs. Sin embargo, al hacer una curva dosis respuesta, se cuantificó que a las dosis de 0.2 y 0.3 mg/kg de peso de atropina, el decremento en la duración de los periodos SMOR era mayor que la disminución en la densidad de espigas PGO. Además, al utilizar las dosis de atropina citadas, se demostró que el estímulo auditivo revierte la disminución de los periodos de SMOR, pero la densidad de espigas PGO sigue igualmente abatida (Arankowsky-Sandoval y cols., 1986).

En este mismo laboratorio, se aplicó estimulación somatosensorial en la nuca de gatos (1 a 4 mA, cada 20 s y 100 Hz) durante el SMOR, y se encontró como se muestra en la figura 9, un aumento en la duración de los periodos de SMOR y en la densidad de espigas PGO. Este efecto, que es muy parecido al que provoca la estimulación auditiva, sugiere la existencia de un mecanismo regulador común, que recibe aferencias de los dos sistemas sensoriales, y que interviene en los mecanismos del SMOR (Arankowsky-Sandoval y cols., 1987).

La estimulación eléctrica (Monti, 1970) y química (Baghdoyan

CONTROL



50µV
4s

SOMATIC STIMULUS



Fig. 9. Características electropolisomnográficas de registros de sueño MOR, en los que se observa que el estímulo somático (ilustrado con cuadros oscuros, en el registro inferior) induce un incremento evidente en la densidad de espigas PGO. También se observa que el estímulo produce un artefacto en el EMG, sin que cambie la actividad muscular. (Tomado de Arankowsky-Sandoval y cols., 1988).

y cols., 1984) de la formación reticular pontina (FRP), provoca un incremento en el SMOR. Además, esta estructura recibe gran cantidad de aferencias de la vía auditiva y somatosensorial. Con base en estas evidencias, Arankowsky-Sandoval y cols. (1989), hicieron lesiones con ácido Kainico en el FTG, estructura localizada en FRP. Estas lesiones no provocaron ningún cambio en los parámetro del SMOR, pero al aplicar el estímulo auditivo no se indujo modificaciones en la duración de los periodos de SMOR ni en la densidad de espigas PGO. Eso demostró que el efecto de la estimulación pudiera estar mediado por el FTG.

Recientemente, Gloria Arankowsky y cols. han realizado una serie de experimentos de actividad unitaria, en los que se demuestra como se observa en la figura 10, que el estímulo auditivo aumenta (en un 40%) la frecuencia de disparo del 27% de las neuronas del FTG. Este descubrimiento, corrobora los trabajos anteriores, y se sugiere que es el aumento de la excitabilidad de esta estructura, la que produce el efecto en la duración del SMOR (Drucker-Colin y cols., 1988).

Con base en estas evidencias y a trabajos anteriores, Drucker-Colin (1989), propuso una hipótesis en la cual se postula que para que se presente el SMOR es necesario un cierto umbral de excitabilidad neuronal en núcleos del tallo cerebral. Trabajos en los que se observa un aumento en la frecuencia de disparo de neuronas de la FRP (Siegel y McGinty, 1977; Hobson y McCarley, 1974), de la formación reticular bulbar (Steriade y cols., 1985) y de la formación reticular mesencefálica (Huttenlocker, 1961; Vertes, 1984), durante el SMOR, sustentan esta hipótesis. Además, Drucker-Colin y cols. (1979) encontraron que los periodos de SMOR

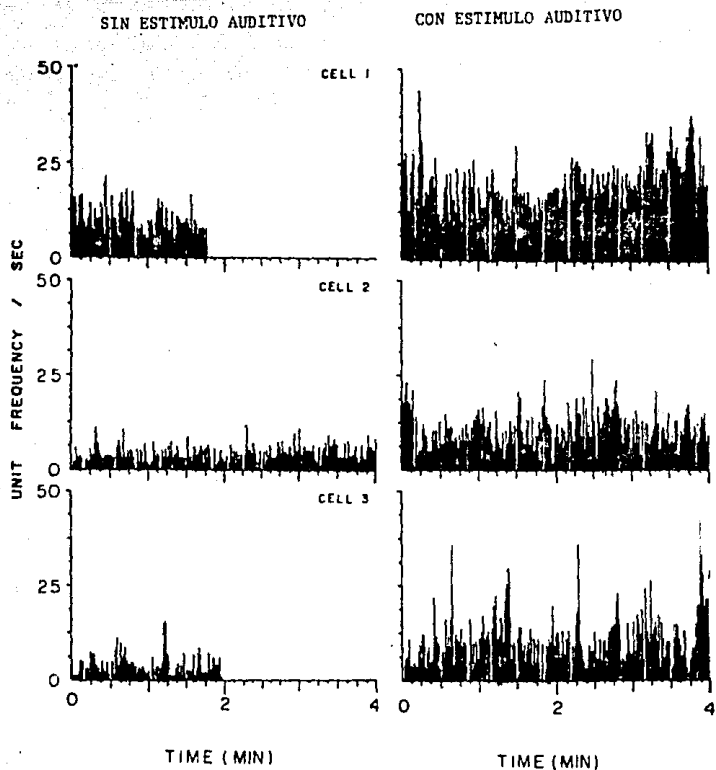


Fig. 10. Registro de la actividad unitaria de neuronas del campo tegmental gigantocelular (FTG). La frecuencia de disparo de las 3 células aumenta con el estímulo auditivo durante el SMOR. (Tomado de Drucker-Colín y cols., 1989).

muy cortos (menores a los 2 min) denominados abortivos. carecen del aumento gradual en la frecuencia de disparo, cuando se pasa del SL al SMOR. Esto último sugiere que los periodos abortivos no alcanzan el umbral de actividad neuronal necesaria, y por lo tanto rápidamente se cambia a otra fase del ciclo vigilia-sueño.

Como se ha citado, la estimulación sensorial induce diferentes efectos en el sueño. Ahora bien, con base en los trabajos realizados hasta el momento, se puede inferir que el efecto modulador observado en el sueño, depende de ciertas características del estímulo como son: el sistema sensorial que se estimula, la fase de sueño en que se aplica el estímulo, y las características del estímulo (duración, frecuencia e intensidad). Sin embargo, en ninguno de estos trabajos se ha demostrado cuales son los efectos de diferentes cuotas de estimulación en el sueño, es decir, como se modula el sueño a partir de la duración de los intervalos de tiempo en donde se presentan los periodos de SMOR estimulados. Asimismo, otra pregunta sin contestar es si la influencia del estímulo sensorial sólo se observa durante el estímulo o si existe una modulación posterior.

En relación a esto, se sugieren las siguientes hipótesis:

- 1) Si se estimula el sistema auditivo durante el SMOR, con un mismo estímulo (intensidad y frecuencia semejantes), la duración del lapso en el que se presenten los periodos de SMOR estimulados, será el factor que determine los efectos en el sueño.

2) Los efectos posteriores a la estimulación auditiva tenderán a ser inversos a los producidos durante dicha estimulación; de tal forma que sea posible que los parámetros de sueño se vean modificados, y tiendan a valores normales.

Dentro de este contexto, los objetivos de esta tesis son:

- a) Determinar cual es el efecto de diferentes cuotas de estimulación auditiva en el ciclo vigilia-sueño, al modificar la distribución y la duración de las sesiones donde se presentan los periodos de SMOR estimulados. El estímulo se aplicará durante el SMOR y presentará las mismas características.
- b) Determinar los efectos posteriores a dichas sesiones de estimulación sobre el ciclo vigilia-sueño.

MATERIAL Y METODO

Para este trabajo se utilizaron 20 gatos de ambos sexos con un peso de 2.5 a 3.2 kg. Dichos animales, se mantuvieron en condiciones de bioterio, donde fueron desparasitados y posteriormente colocados en cuartos comunes, se separaron a las hembras de los machos. Estos cuartos presentaron temperatura constante, alimento (gatina y carne de caballo) y agua ad libitum.

Los gatos se implantaron para registro convencional de sueño, bajo anestesia inducida con pentobarbital sódico (25 a 30 mg/kg por vía endovenosa durante 30 a 45 min). Una vez rasurada la cabeza del gato, se colocó al animal en un aparato estereotáxico. La cirugía consistió en la colocación de electrodos de tornillo tanto en los huesos parietales, para el registro de la actividad electroencefalográfica (EEG), como en el canto externo de la órbita para el registro de los movimientos oculares (EOG). Además se insertaron electrodos de alambre de acero inoxidable recubierto de teflón, en el músculo de la núa, para el registro del tono muscular (EMG). Adicionalmente se implantó estereotáxicamente un electrodo tripolar (también de acero inoxidable recubierto de teflón) en el cuerpo geniculado lateral para registrar la actividad PGO. Todos los electrodos fueron soldados a un conector Amphenol y fijados al cráneo con cemento dental. Al final de la cirugía se administró penicilina vía intramuscular para prevenir infecciones y suero fisiológico (10 ml/kg por vía subcutánea) para rehidratar al animal. Los

gatos fueron registrados después de 7 días de recuperación, lapso en que estuvieron al cuidado del médico veterinario.

Los animales fueron registrados en cajas sonoamortiguadas y faradizadas, que mantuvieron una temperatura constante. Se conectaron a un cable que a su vez estaba enchufado a un conector múltiple giratorio, de tal forma que el gato podía desplazarse libremente en la caja de registro. La señal eléctrica se amplificó en un poligrafo Grass modelo 79 D. Mediante un circuito cerrado de televisión los gatos fueron observados durante todo el registro.

El estímulo acústico que se utilizó para los experimentos se produjo a través de un estimulador de corriente, diseñado en el Instituto de Fisiología Celular, que estuvo conectado a una bocina, en la caja de registro. El estímulo en todos los diseños experimentales, tuvo las siguientes características: 90 dB de intensidad, 20 Hz de frecuencia, 20 ms de duración y se presentaba cada 20 seg en forma de "Bip". El tiempo y características de los registros dependieron del diseño de cada experimento, los cuales se describirán más adelante.

Todos los registros fueron calificados visualmente de acuerdo a criterios estandarizados (Ursin y Sterman, 1981). Adicionalmente se clasificó a los periodos de SMOR menores a los 2 min. dentro de la categoría de periodos ABORTIVOS (Drucker-Colin y col., 1979). Estos datos fueron medidos en un programa de computo que calcula el tiempo total de vigilia, SL1, SL2 y SMOR. Además este programa determina la latencia, frecuencia y duración promedio de cada fase del ciclo vigilia-sueño. Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba de Scheffe, que es una

prueba de varianza multiple, y se determinaron las significancias en una tabla de F (Programa SPCC).

RESULTADOS

Experimento 1

Este experimento consistió de un registro control de 24 horas, que empezó a las 10 AM. Días después, se estimuló al gato a través de toda la duración de cada periodo de SMOR que se presentó, en un lapso de 8 horas (de 10 a 18 horas). Una vez terminada la sesión de estimulación, se siguió registrando al animal durante otras 24 horas. A este registro se le denominó control postestímulo 1. Por último, al día siguiente de esta última condición experimental, se registró un control postestímulo 2, que cubría un lapso de las 10 a las 18 horas.

Por motivos de análisis estadístico, las condiciones control y control postestímulo 1, que constaron de 24 horas de registro, fueron divididas en registros día y noche. Los registros día cubrieron de las 10 a las 18 horas, y los registros noche empezaron a las 18 y terminaron a las 10 AM del día siguiente. A partir de esto, se compararon las condiciones experimentales que presentaron el mismo tiempo total de registro, es decir, por un lado: el control día, el estímulo, el control postestímulo 1 día y el control postestímulo 2, y por otro, al registro control noche contra el control postestímulo 1 noche.

Se utilizaron 11 gatos para este diseño. Sin embargo, existen gatos que no cumplen todas las condiciones citadas (ver cuadro 1).

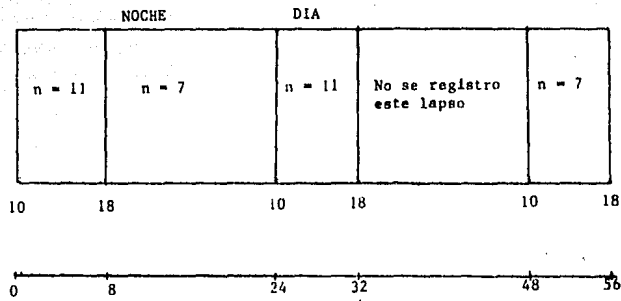
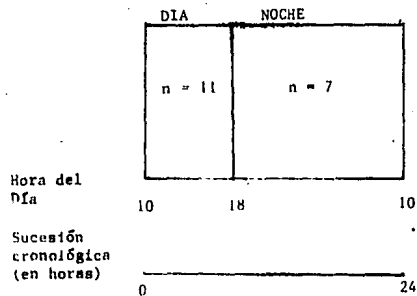
Condición Experimental:

CONTROL

ESTIMULO

CONTROL
POSTESTIMULO 1

CONTROL
POSTESTIMULO 2



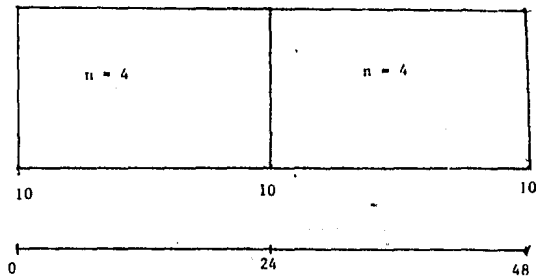
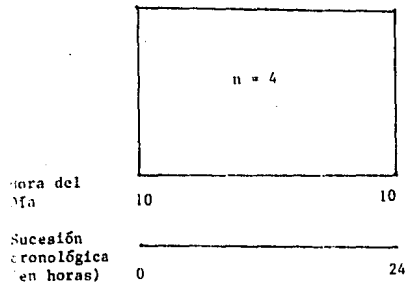
Cuadro 1. Descripción esquemática del Experimento 1.

Condición Experimental:

CONTROL

ESTIMULO

CONTROL POSTESTIMULO



Cuadro 2. Descripción esquemática del Experimento 2.

TABLA 2.- $\bar{X} \pm D.E.$ DE LOS PARAMETROS DE SL1, SL2 Y VIGILIA DEL EXPERIMENTO 1.

	VIGILIA						SUENO LENTO 1				SUENO LENTO 2			
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)
CONTROL DIA	153.7 \pm 36	18.8 \pm 5	89.9 \pm 39	38 \pm 8	2.3 \pm 0.4	42.6 \pm 11	151.2 \pm 40	33.4 \pm 4	4.6 \pm 1	48.3 \pm 11				
ESTIMULADO	136.2 \pm 35	16.5 \pm 4	76.4 \pm 20	35 \pm 6	2.2 \pm 0.6	31.2 \pm 5	159 \pm 32	32 \pm 7	5 \pm 1	37.3 \pm 5				
CONTROL POST- ESTIMULO DIA	179.8 \pm 48	18.3 \pm 7	74.1 \pm 25	35 \pm 17	2.2 \pm 0.5	41.5 \pm 15	149 \pm 38	34.5 \pm 15	5 \pm 1.3	47.3 \pm 20				
2° CONTROL POSTESTIMULO	173.4 \pm 48	20 \pm 5	74.6 \pm 29	38 \pm 13	1.9 \pm 0.3	53.5 \pm 29	152 \pm 30	35 \pm 13	4.8 \pm 1	56.4 \pm 26				
CONTROL NOCHE	386 \pm 48	29.2 \pm 4	146.7 \pm 29	59 \pm 13	2.4 \pm 0.4	57.4 \pm 9	254 \pm 44	58 \pm 11	4.5 \pm 0.5	64.6 \pm 10				
CONTROL POST- ESTIMULO NOCHE	430 \pm 44	30.7 \pm 6	145 \pm 55	54 \pm 5	2.6 \pm 0.5	73.4 \pm 38	232 \pm 51	47 \pm 4	4.9 \pm 1	78.5 \pm 44				

TABLA 1.- \bar{X} + D.E. DE LOS PARAMETROS DEL SHOR Y ABORTIVOS DEL EXPERIMENTO 1.

	ABORTIVOS				SUEÑO MOR					
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	CICLO (min)	\bar{x}
CONTROL DIA	3.6 ± 1	3 ± 1	1.1 ± 0.4	188 ±	78.6 ± 22	16 ± 4	4.8 ± 0.8	80.4 ± 21	25.1 ± 6	6.4 ± 1
ESTIMULADO	0.6 ± 0.5*	0.4 ± 0.4*	0.6 ± 0.8	75.5 ±	97.2 ± 23	13 ± 3	7.7 ± 1.1*	95.1 ± 28	29.8 ± 6	5 ± 1
CONTROL POSTESTIMULO DIA	5.6 ± 3	5.7 ± 3	1 ± 0.1	105 ±	71.8 ± 25	17 ± 7	4.2 ± 1.3	73.9 ± 26	25.2 ± 7	7.7 ± 3
2° CONTROL POSTESTIMULO	5.1 ± 2	4.4 ± 3	1.2 ± 0.3	120 ±	75.4 ± 11	15 ± 3	4.9 ± 0.8	79.1 ± 23	26.5 ± 6	6.4 ± 1
CONTROL NOCHE	10.3 ± 2	8 ± 2	1.3 ± 0.1	118 ±	109.6 ± 13	26 ± 4	4.2 ± 0.5	80 ± 20	29.9 ± 4	8.3 ± 1
CONTROL POSTESTIMULO NOCHE	9.6 ± 2	7.7 ± 2	1.2 ± 0.3	149 ±	124.3 ± 33	27 ± 7	4.6 ± 0.6	92.5 ± 43	95.5 ± 4	7.9 ± 2

* p < 0.01

DURACION MEDIA SMOR

$\bar{X} \pm D.E. (min).$

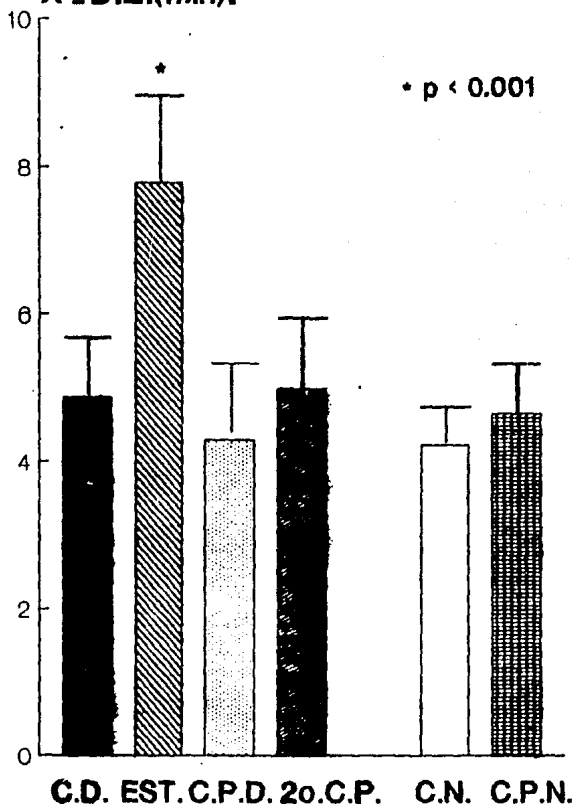


Fig. A Representa el aumento en la duración del SMOR, inducido por el estímulo auditivo. Sin embargo, esta variable no presenta cambios subsiguientes, al período de estimulación.

C.D. = CONTROL DIA

EST. = ESTIMULADO

C.P.D. = CONTROL POSTESTIMULO DIA

2o.C.P. = SEGUNDO CONTROL POSTESTIMULO DIA

C.N. = CONTROL NOCHE

C.P.N. = CONTROL POSTESTIMULO NOCHE

FRECUENCIA ABORTIVOS

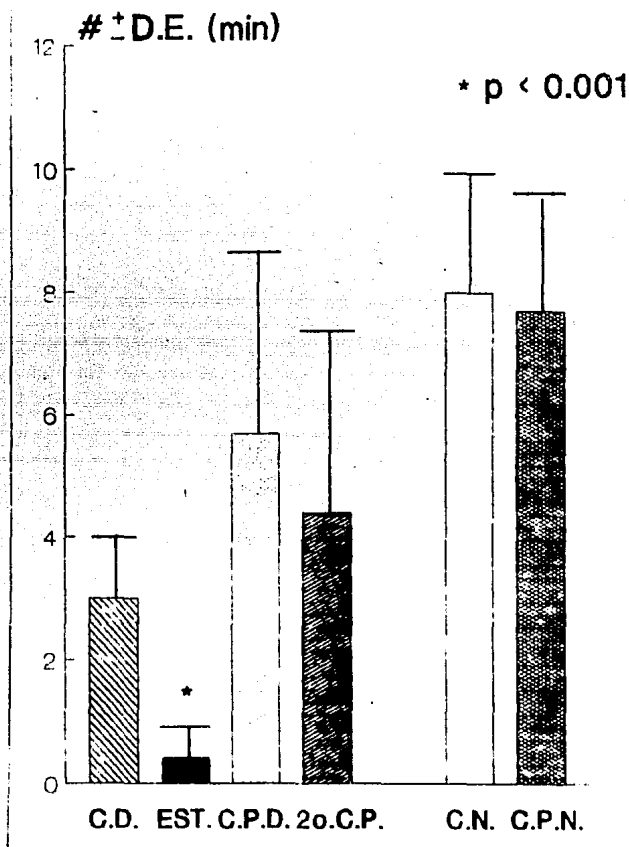


Fig. B Muestra que la estimulación auditiva induce una Disminución en la frecuencia de periodos MOR abortivos (menores a 2min.). Además, se observa que no existen cambios posteriores.

C.D. = CONTROL DIA
 EST. = ESTIMULADO
 C.P.D. = CONTROL POSTESTIMULO DIA

2o. C.P. = SEGUNDO CONTROL POSTESTIMULO DIA
 C.N. = CONTROL NOCHE
 C.P.N. = CONTROL POSTESTIMULO NOCHE

Los resultados muestran (ver tabla 1 y figura A) que el estímulo induce un aumento significativo en la duración de los periodos de SMOR. En los controles la duración de SMOR fué de 4.8 ± 0.8 min, en cambio con el estímulo fue de 7.8 ± 1.1 min ($p < 0.001$). Asimismo se observa una disminución en el tiempo total de periodos MOR abortivos, de 3.62 ± 1.8 min en los controles a 0.6 ± 0.8 min en los estimulados ($p < 0.001$). La frecuencia de estos periodos abortivos también decreció ($p < 0.001$) de 3 ± 1.1 en los controles a 0.4 ± 0.5 con la estimulación (ver figura B). Sin embargo, en esta sesión de estimulación, no se afecta la frecuencia, el tiempo total, ni la latencia de ninguna de las fases del ciclo vigilia-sueño (ver tabla 2).

Tampoco se encuentra un efecto en las 24 horas posteriores al estímulo.

Experimento 2

Se utilizaron 4 gatos a los cuales se les registró un control de 24 horas; se empezó a las 10 AM. Tres días después se estimuló acústicamente a los gatos, a través de toda la duración de cada periodo de SMOR que se presentaba en 24 horas seguidas. Una vez que terminaba el lapso de estimulación se continuó registrando, lo que se denomina control postestímulo, cuya duración fué de 24 horas (Ver cuadro 2).

Al comparar los datos globales de las tres condiciones experimentales (ver tabla 3 y fig C), se observa nuevamente que en la sesión de estímulo, existe un aumento en la duración de los periodos de SMOR ($p < 0.001$). Con el estímulo la duración fué de 5.86 ± 0.4 min y en los controles fue de 4.3 ± 0.4 min. Asimismo,

DURACION MEDIA SMOR

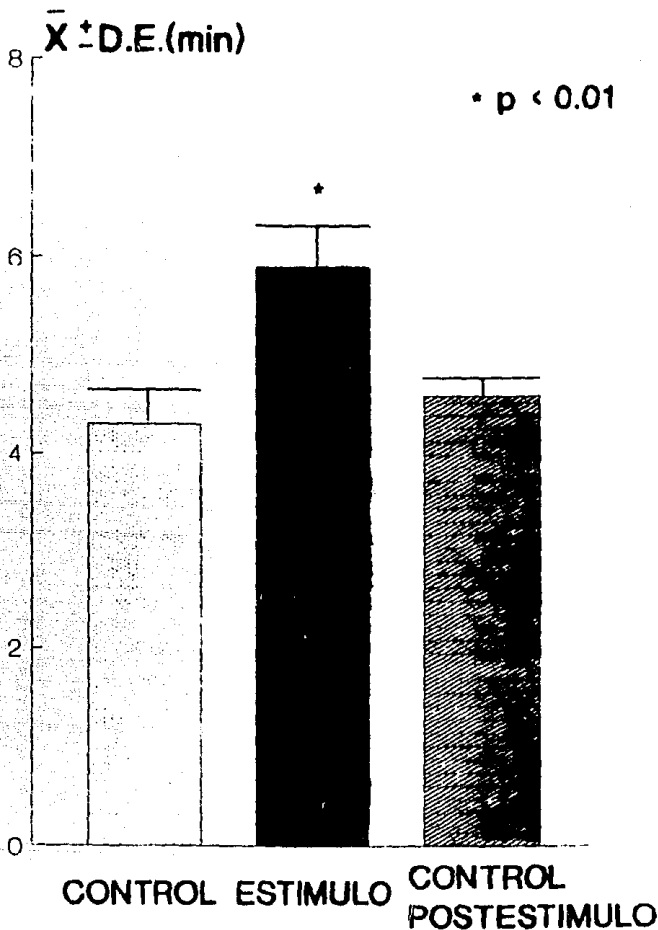
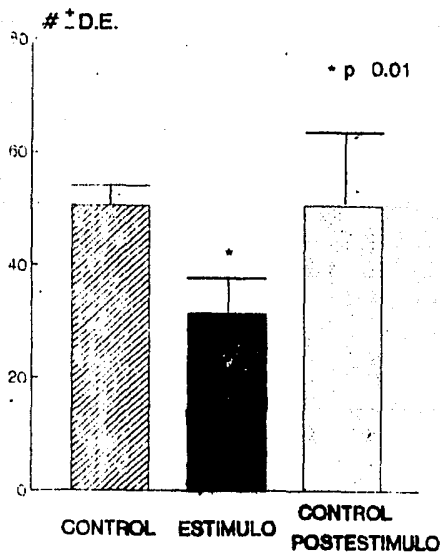


Fig. C Ilustra el aumento significativo en la duración de los periodos SMOR inducido por 24 hr de estimulación auditiva. Además, no se modifica este parámetro subsecuentemente.

FRECUENCIA SMOR



*Fig. D Representa la disminución en la frecuencia de SMOR inducida por la estimulación auditiva, sin que existan cambios posteriores.

FRECUENCIA ABORTIVOS

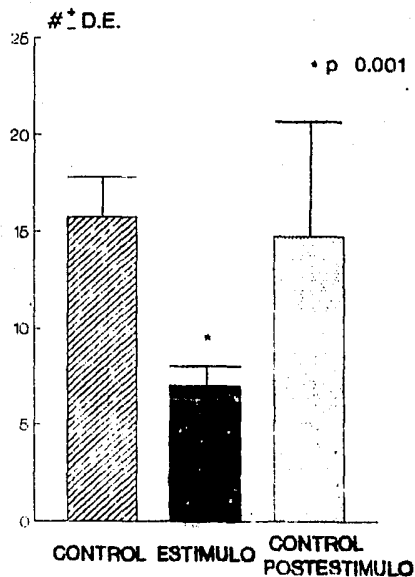


Fig. E Muestra una disminución significativa en la frecuencia de los periodos MOR abortivos inducida por 24 hr de estímulo auditivo. No existen cambios en las 24 hr posteriores a la estimulación.

TABLA 4.- \bar{x} + D.E. DE LOS PARAMETROS DE SL1, SL2 Y VIGILIA DEL EXPERIMENTO 2.

	VIGILIA		SUEÑO LENTO 1				SUEÑO LENTO 2			
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)
CONTROL	443.2 ± 122	46.7 ± 12	195.8 ± 34	98.5 ± 24	2 ± 0.2	191.7 ± 97	556.4 ± 112	106 ± 27	5.3 ± 0.7	58.6 ± 51
ESTIMULADO	571.1 ± 168	33.5 ± 18	164.2 ± 77	81 ± 26	2 ± 0.6	599 ± 300	466.9 ± 114	85 ± 28	5.3 ± 0.5	96 ± 57
CONTROL POSTESTIMULO	453.7 ± 204	39.2 ± 7	169 ± 33	95.7 ± 24	1.8 ± 0.2	137.7 ± 106	581.9 ± 122	106 ± 39	57 ± 0.8	23.1 ± 17

TABLA 3. X + D.E. DE LOS PARAMETROS DEL SMOR Y ABORTIVOS DEL EXPERIMENTO 2.

	ABORTIVOS				SUEÑO MOR					
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	CI'LO (min)	Z
CONTROL	17 ± 3	15.2 ± 2	1 ± 0.1	191.6 ± 97	220.9 ± 28	50.5 ± 3	4.3 ± 0.4	77.4 ± 54	26.1 ± 6	6.3 ± 0.7
ESTIMULADO	10 ± 2*	7 ± 1*	1.4 ± 0.1*	599.4 ± 303*	184.4 ± 31	31.5 ± 5*	5.9 ± 0.4*	160 ± 75	38.6 ± 6*	7.7 ± 1.6
CONTROL POSTESTIMULO	16.9 ± 8	14.7 ± 8	1.1 ± 0.1	137 ± 106.2	233 ± 56	50.7 ± 12	4.6 ± 0.2	34.4 ± 19	28 ± 6	6.5 ± 1.6

* p < 0.01

como se observa en la figura D, el estímulo induce una disminución significativa en la frecuencia de los periodos de SMOR que es de 50.5 ± 3.3 en los controles y de 31.5 ± 5 en los estimulados ($p < 0.01$). Esto trae consigo un aumento en los ciclos de SMOR, de 26.1 ± 0.6 min en los controles, a 38.7 ± 6.5 min en los estimulados ($p < 0.01$). Por último, se observa que el estímulo provoca diferentes efectos en los periodos MOR abortivos. El tiempo total de estos periodos disminuyó de 17.1 ± 3.1 min en los controles a 10.2 ± 2.6 min con la estimulación ($p < 0.016$). Como se muestra en la figura E, la frecuencia de periodos abortivos también disminuyó de 15.7 ± 2.2 a 7 ± 1.6 ($p < 0.001$). Además la latencia de periodos abortivos aumenta de 191.7 ± 97 min en los controles a 599.5 ± 300 min en los estimulados ($p < 0.023$) (ver tabla 3).

En las tablas 3 y 4 se muestra que el estímulo auditivo tampoco produce efectos tardíos, en las 24 horas posteriores a la estimulación.

Experimento 3

Para este último diseño se utilizaron 4 gatos, a los cuales se les registró un control de 24 horas. Tres días después se estimularon acústicamente durante 4 días seguidos. El lapso que cubrían estos 4 registros era de 10 AM a 6 PM. Una vez terminado el cuarto día de estimulación, se seguía registrando un control postestímulo que duraba 24 horas.

También en este caso por motivos de análisis estadístico, los registros de 24 horas fueron divididos en registros día y noche. Esto implica que la sesión día cubre el lapso de las 10 a

CUADRO 3.- DESCRIPCION ESQUEMATICA DEL EXPERIMENTO 3.

Condición Experimental	CONTROL		ESTIMULACION ACUSTICA DURANTE LOS PERIODOS DEI SMOR										
	DIA	NOCHE	ESTIMULO 1		ESTIMULO 2		ESTIMULO 3		ESTIMULO 4	NOCHE	DIA		
	n = 5	n = 5	n = 5		n = 5		n = 5		n = 5	n = 4	n = 4		
Hora del Día	10	18	10	18	10	18	10	18	10	18	10	18	
Sucesión Cronológica	0	8	24	0	8	24	32	48	56	72	80	96	104

las 18 horas y la sección noche cubre el lapso de las 18 a las 10 AM del siguiente día (ver cuadro 3).

En este último diseño, como se observa en la tabla 5 y la figura F, los resultados muestran que en los cuatro días de estimulación la duración de los periodos de SMOR aumenta significativamente (en todos $p < 0.001$). En los controles la duración del SMOR es de 4.4 ± 0.9 min, en cambio para las sesiones de estimulación, en orden consecutivo es de 7.95 ± 1 , 8.1 ± 1.3 , 8.2 ± 1.2 y 7.88 ± 1.1 min. Además durante los días de estimulación la frecuencia de periodos abortivos disminuye (ver figura G). Esto implica que durante estos 4 días, la frecuencia es de 0.2 ± 0.4 ; 0 ± 0 , 0.2 ± 0.4 y de 0 ± 0 en cambio en los controles es de 4.4 ± 2 ($p < 0.001$). Sin embargo, el estímulo no produce cambios en la frecuencia ni en el tiempo total del SMOR. Tampoco se observan cambios en las otras fases del ciclo vigilia-sueño, durante estos periodos de estimulación (ver tablas 5 y 6).

Por otro lado, el control postestímulo día muestra un aumento significativo en la frecuencia de los periodos de SMOR (ver figura H), de 14.4 ± 2 en los controles a 21.3 ± 1.5 en los registros postestímulo día ($p < 0.01$). Además, como se observa en la figura G la frecuencia de los periodos MOR abortivos aumenta en el control postestímulo de 4.4 ± 2 en los controles a 7.5 ± 4 en los registros postestímulo ($p < 0.01$).

Nuevamente se observa, que no se presentan cambios en el control postestímulo noche (ver tablas 5 y 6).

TABLA 6 - $\bar{X} \pm$ D.E. DE LOS PARAMETROS DE S. L 2 Y VIGILIA

	VIGILIA		SUEÑO LENTO 1				SUEÑO LENTO 2			LATENCIA (min)
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA (min)	DURACION (min)	LATENCIA	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	
CONTROL DIA	174.3 \pm 64	16.8 \pm 3	76.7 \pm 10	33.2 \pm 5	2.1 \pm 0.2	49.8 \pm	169.3 \pm 62.5	29.6 \pm 7	5.5	1.2
ESTIMULO 1	142.1 \pm 62	16 \pm 3	59.2 \pm 11	31.2 \pm 5	1.9 \pm 0.2	45.6 \pm	189.5 \pm 28	29.6 \pm 5	6.4	0.9
ESTIMULO 2	158.2 \pm 61	17.6 \pm 3.7	63.8 \pm 17	26.6 \pm 7	1.7 \pm 0.2	42.8 \pm	181.1 \pm 39	27.4 \pm 6	6.7	0.7
ESTIMULO 3	154.2 \pm 50	17.8 \pm 3.1	54.2 \pm 18	30.2 \pm 9	1.8 \pm 0.3	44.6 \pm	176.6 \pm 34	27.6 \pm 9	6.5	1.3
ESTIMULO 4	180.3 \pm 62	16.2 \pm 2	48.1 \pm 9	27.6 \pm 6	1.7 \pm 0.2	47.3 \pm	166 \pm 40	26.2 \pm 8	6.4	1.3
CONTROL POSTESTIMULO DIA	179.7 \pm 30	18.5 \pm 8	54.2 \pm 8	32.5 \pm 4	1.6 \pm 0.1	31.6 \pm	161.9 \pm 24	32.2 \pm 8	5.2	1.1
CONTROL NOCHE	422 \pm 47	29.2 \pm 4	109.2 \pm 18	59.4 \pm 6	2 \pm 0.1	87.4 \pm	281.6 \pm 33	54 \pm 6	5.2	0.6
CONTROL POSTESTIMULO NOCHE	398.4 \pm 22	30.2 \pm 9	96.8 \pm 23	51.4 \pm 8	1.8 \pm 0.2	139 \pm	285.8 \pm 29	53.4 \pm 10	5.4	0.7

TABLA 5.- \bar{X} + D.E. DE LOS PARAMETROS DE SUEÑO MOR Y ABORTIVOS DEL EXPERIMENTO 3.

	ABORTIVOS				SUEÑO MOR					
	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	TIEMPO TOTAL (min)	FRECUENCIA	DURACION (min)	LATENCIA (min)	CICLOS (min)	\bar{x}
CONTROL DIA	4.3 ± 0.8	4.4 ± 2*	1.05 ± 0.3	164 ± 100	62 ± 7.1	14.4 ± 2	4.4 ± 6.9	87.7 ± 20	25.7 ± 4.1	7.7 ± 0.9
ESTIMULO 1	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.3*	37.4 ± 82	87 ± 15.4	12 ± 3	7.4 ± 1*	85 ± 41	34 ± 7.6	5.6 ± 1
ESTIMULO 2	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0*	0 ± 0	90.5 ± 24	11.2 ± 2	8.1 ± 1.3*	62 ± 40	38.4 ± 4.7	5.7 ± 2
ESTIMULO 3	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.7*	50.3 ± 112	96 ± 18.6	11.8 ± 2	8.2 ± 1.1*	59.3 ± 22	36.4 ± 6.1	5.1 ± 1
ESTIMULO 4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0*	0 ± 0	82.9 ± 27.1	10.8 ± 4	7.9 ± 1.1*	63 ± 19	39.9 ± 13	6.5 ± 3
CONTROL POSTES-TIMULO DIA	8.1 ± 3.4*	7.5 ± 4*	1.05 ± 0.01	118 ± 48.9	79 ± 5.2	21.3 ± 1*	3.7 ± 0.3	56 ± 26	18 ± 2.1	6 ± 0.3
CONTROL NOCHE	10.3 ± 2.1	9 ± 1	1.1 ± 0.6	147.4 ± 33	112.8 ± 24	26.6 ± 4	4.2 ± 0.3	112 ± 40	29.5 ± 5.6	8.6 ± 2
CONTROL POSTES-TIMULO NOCHE	8.4 ± 3.3	6 ± 3	1 ± 0.6	2-8.5 ± 100	151.4 ± 39	29.2 ± 4	5.1 ± 1	139.9 ± 20	27.3 ± 3.4	6 ± 2.2

DURACION SMOR

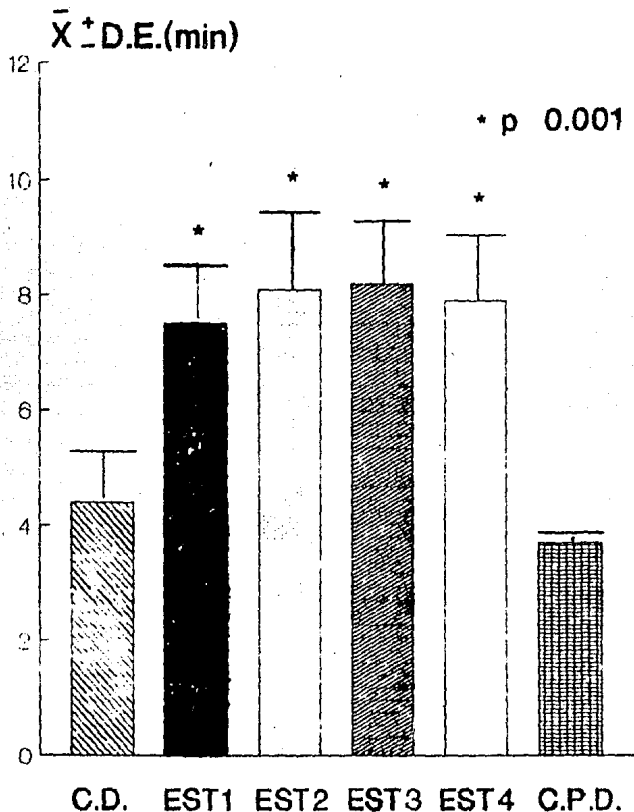


Fig. F Representa que durante 4 días de estimulación existe un aumento en la duración de periodos SMOR. Se observa que el día posterior a las secciones estimulo esta variable no se modifica.

C.D. = CONTROL DIA
 EST. 1,2,3,4 = DIAS CONSECUTIVOS DE ESTIMULACION ACUSTICA
 C.P.D. = CONTROL POSTESTIMULO DIA

FRECUENCIA ABORTIVOS

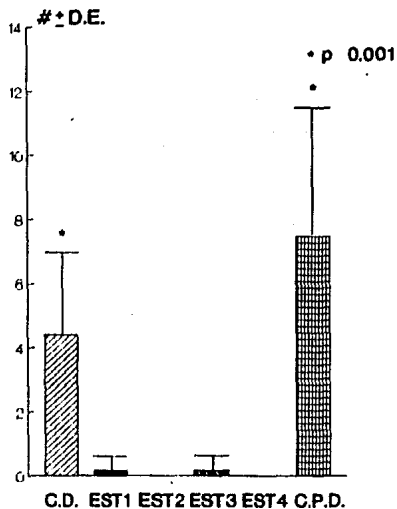


Fig. G Ilustra la disminución en la frecuencia de periodos MOR abortivos durante 4 días de estimulación auditiva. Además muestra el aumento en la frecuencia en el día posterior a la 4a sesión de estímulo.

C.D.=Control Día. EST. 1,2,3,4=Días consecutivos de estimulación acústica. C.P.D.=Control Postestímulo Día.

FRECUENCIA SMOR

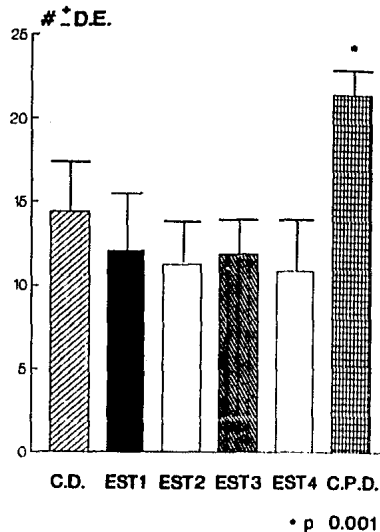


Fig. H Muestra que durante 4 días de estimulación no existen cambios en la frecuencia de SMOR. En cambio hay un aumento el día posterior al 4o día estimulado.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados muestran que el estímulo auditivo, aplicado a todo lo largo del SMOR, induce diferentes efectos en los parámetros de SMOR, dependiendo del formato experimental. Por lo tanto, se discutirán los 3 experimentos de esta tesis por separado.

EXPERIMENTO 1: En este caso, los resultados muestran que durante el lapso de estimulación se indujo un aumento en la duración de los periodos de SMOR (ver tabla 1), lo cual corrobora trabajos anteriores (Drucker-Colin y cols., 1979; Arankowsky-Sandoval y cols., 1987 y 1988). Asimismo, se observa en este lapso, que el tiempo total y la frecuencia del SMOR no se modifican significativamente (ver tabla 1). Los trabajos de Puizillout y Foutz (1976), demostraron que la estimulación vago-aortica, aplicada a lo largo de los periodos de SMOR, puede aumentar su duración a expensas de la frecuencia, por lo que el tiempo total de esta fase de sueño no se modifica. Esto implica que el diseño experimental de este trabajo produce resultados semejantes a los obtenidos en esta tesis. Puizillout y Foutz (1976) con base en sus trabajos, propusieron que el SMOR puede ser separado en un mecanismo de generación y otro de mantenimiento. Esta hipótesis fué también propuesta, de manera independiente, por Drucker-Colin y cols. en 1979, con base en sus experimentos con inhibidores de la síntesis proteica y SMOR. Este grupo de investigación observó que al aplicar cloranfenicol en la FRP, se inducía una disminución en la frecuencia de SMOR sin que la duración de estos periodos se modificara. Lo cual

llevó a sugerir que la síntesis de proteínas en la formación reticular, interviene en el mecanismo de generación del SMOR. Asimismo, al aplicar atropina sistémica, en gatos con una privación de SMOR de 72 hr. observaron que la duración de los periodos no aumentaba como en los controles. Propusieron que los mecanismos de mantenimiento del SMOR eran de naturaleza colinérgica (Drucker-Colín y cols., 1983). Por lo tanto, estos experimentos sostienen la idea de que el SMOR es un fenómeno en el que intervienen 2 mecanismos diferentes muy relacionados. Sin embargo hasta el momento, las estructuras encargadas de estos mecanismos no han sido bien definidas.

Ahora bien, de acuerdo con esta línea de pensamiento, en este trabajo el aumento en la duración de los periodos de SMOR inducido por la estimulación auditiva, sugiere que es el mecanismo de mantenimiento el que se ve modulado. Sin embargo, hay que considerar que en la sesión de estimulación, también se produce una tendencia (que no alcanza significancia) al aumento del tiempo total y a la disminución de la frecuencia de esta fase de sueño (ver tabla 1). Por lo tanto, se puede proponer que el mecanismo de mantenimiento del SMOR, al ser modulado por el estímulo, interacciona con el mecanismo de generación. De tal suerte que al existir una retroalimentación negativa entre estos dos sistemas, la cuota diaria de SMOR no se modifica. Esta hipótesis explica que el aumento en la duración de los periodos de SMOR es a expensas de una modificación simultánea en la frecuencia y en el tiempo total de SMOR.

Hay que aclarar, que la hipótesis de un mecanismo homeostático que tiende a mantener la cuota diaria de SMOR, ha

surgido a partir de experimentos de privación de SMOR. En estos, se observó que a mayor privación, mayor tiempo total, duración y frecuencia de esta fase, a lo largo de las primeras horas posteriores a la privación (Jouvet, 1966). Sin embargo, este concepto no ha sido relacionado con estructuras neurales, sino más bien con la acumulación de sustancias hipnogénicas.

Por otro lado, los resultados que se observan en la tabla 1, demuestran que el estímulo produce una disminución en la frecuencia y el tiempo total de los periodos abortivos. Esto se encuentra íntimamente relacionado con el aumento en la duración de los periodos de SMOR, ya que al disminuir los periodos abortivos, la duración promedio del SMOR aumenta. En 1979, Drucker-Colín y cols. demostraron que los periodos abortivos no presentan un incremento gradual en la frecuencia de disparo de las neuronas de la FRP. De tal suerte que estos investigadores sugirieron que en los periodos abortivos no se alcanza la excitabilidad neuronal necesaria, para que se produzca un periodo de SMOR normal. Asimismo, Drucker-Colín y cols. (1988), observaron que la estimulación auditiva produce un incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas del FTG, que probablemente este mediando el aumento en la duración de los periodos de SMOR. Con base en estas evidencias se puede sugerir que al aumentar la excitabilidad neuronal por el estímulo auditivo, no se presentan periodos abortivos, debido a que en éstos la excitabilidad neuronal es baja.

En resumen, se puede considerar al SMOR como un fenómeno en el que intervienen: 1) mecanismos de generación (relacionados con

la frecuencia), 2) mecanismos de mantenimiento (relacionados con la duración) de esta fase, y 3) mecanismos de retroalimentación entre los dos sistemas (relacionados con el tiempo total). Con base en esto, se sugiere que el estímulo auditivo produce un efecto modulador sobre el sistema de mantenimiento del SMOR, que aumenta la excitabilidad de las neuronas que lo componen. Este aumento en la excitabilidad neuronal, induce por un lado el incremento en la duración del SMOR, y por otro una disminución en la frecuencia y el tiempo total de los periodos abortivos. Sin embargo, los sistemas de generación del SMOR no se afectan directamente por el estímulo, ya que no existen cambios en la frecuencia del SMOR. Esto nos lleva a proponer un sistema de retroalimentación negativa, que regula la interacción entre los mecanismos de generación y los de mantenimiento, de tal manera que el tiempo total no se modifica.

Por otra parte, los resultados muestran que el estímulo no produce efectos tardíos (ver tablas 1 y 2), durante los dos días subsecuentes, lo cual nos lleva a proponer, que el sistema de retroalimentación funciona de tal forma, que los parámetros de esta fase se normalizan inmediatamente después del periodo de estimulación.

EXPERIMENTO 2: Nuevamente, en los resultados se observa que durante la sesión de estimulación, la duración de los periodos de SMOR aumenta significativamente (ver tabla 3). Asimismo, el tiempo total de esta fase no se altera. Sin embargo, en este experimento la frecuencia del SMOR disminuye significativamente, lo que trae consigo que los intervalos de SMOR aumenten durante los 24 horas de estimulación. Esto nos sugiere, nuevamente, la

existencia de un sistema de retroalimentación negativa, que tiene la capacidad de mantener la cuota total de esta fase durante un periodo de estimulación de 24 horas. De tal manera que, este mecanismo disminuye la actividad del mecanismo de generación (que disminuye la frecuencia de SMOR), como respuesta al aumento en la actividad del mecanismo de mantenimiento inducido por el estímulo.

Es importante recalcar, que la duración del SMOR tiene un aumento mayor durante ocho horas de estimulación (7.79 ± 1.1 min.) que durante 24 horas (5.8 ± 0.4). Lo que sugiere que la excitabilidad neuronal de las estructuras que intervienen en el mantenimiento del SMOR, tienen una capacidad limitada en su respuesta, que se propone que es un problema de fatiga neuronal, cuando se aplica la estimulación auditiva durante grandes lapsos. Sería muy interesante, registrar la actividad unitaria de neuronas de la FRP durante 24 horas de estimulación auditiva aplicada a lo largo de los periodos de SMOR, para poder comprobar esta hipótesis.

Asimismo, se vuelve a encontrar que los periodos abortivos disminuyen durante la estimulación auditiva, tanto en frecuencia como en tiempo total (ver tabla 3). Lo cual se explica, nuevamente por el aumento en la frecuencia de disparo de las neuronas que intervienen en el mecanismo de mantenimiento del SMOR. Sin embargo si se retoma la idea de la capacidad limitada de respuesta de estas neuronas, al ser estimuladas durante periodos largos, se esperaría que el número y tiempo total de periodos abortivos aumentara en las últimas horas de

estimulación. Este fenómeno no se puede observar en los resultados por que el análisis es global, es decir, de las 24 horas de registro.

Otro de los resultados interesantes en este experimento es que no existen efectos posteriores a las 24 horas de estimulación. Esto nos lleva a sugerir que el mecanismo de retroalimentación, nuevamente actúa de tal forma que los parámetros del SMOR se normalizan una vez terminada la sesión de estimulación. Asimismo, se puede proponer que el efecto del estímulo está mediado por un aumento en la excitabilidad neuronal y no por factores humorales que se acumulan en el líquido cefalorraquídeo, pues la respuesta es inmediata. Si la estimulación sensorial indujera la liberación de factores humorales, el efecto de éstos sobre el sueño se observaría después del estímulo, lo cual no sucede aunque el periodo de estimulación sea muy largo. La teoría de las sustancias hipnogénicas acumuladas, durante la vigilia ha sido sustentada, en los últimos años (Borbely y Tobler, 1989). Sin embargo, se propone que estas sustancias ejercen su efecto, una vez que se acumula cierta concentración, ya sea en el líquido cefalorraquídeo o en estructuras neuronales específicas.

EXPERIMENTO 3: Los resultados obtenidos en este experimento, son semejantes a los observados en el experimento 1. Durante los cuatro días de estimulación, se observa que la duración de los periodos de SMOR aumenta significativamente (ver tabla E). Además, el tiempo total y la frecuencia de esta fase no presentan cambios durante las sesiones de estimulación. Es importante aclarar, que la duración de los periodos de SMOR estimulados, es

semejante en los cuatro días. Lo cual nos lleva a proponer, que las neuronas que intervienen en el mecanismo de mantenimiento del SMOR, aumentan su frecuencia de disparo de manera similar en los cuatro días, sin que esta respuesta llegue a un límite. De tal forma que la estimulación durante ocho horas en varios días consecutivos, no presenta un fenómeno de habituación al estímulo auditivo o que la información sensorial se filtre, como se observa en la vigilia (Darian-Smith, 1984). Asimismo, ya que la frecuencia y tiempo total de SMOR no se modifican durante las cuatro sesiones de estimulación, se sugiere que el sistema de retroalimentación, entre los mecanismos de mantenimiento y de generación del SMOR, se comportan de forma semejante durante las cuatro sesiones de estimulación. De tal manera, que al aumentar la duración del SMOR, este mecanismo induce simultáneamente un aumento en el tiempo total y una disminución en la frecuencia, aunque no se alcance significancia en estos dos últimos parámetros.

Otro de los resultados que es semejante al experimento 1, es la disminución en la frecuencia y el tiempo total de los periodos abortivos, durante los cuatro días de estimulación (ver tabla 5). Estos hallazgos ratifican nuestra hipótesis de que el estímulo auditivo induce un aumento en la excitabilidad neuronal, de tal suerte que se abate la frecuencia de los periodos MOR abortivos. Además, esta disminución se mantiene durante los cuatro días de estimulación, lo que corrobora que el mecanismo de mantenimiento de esta fase sigue respondiendo de forma similar durante estos días.

Uno de los resultados que se considera más importantes en este experimento, es que los cuatro días de estimulación inducen efectos tardíos en el SMOR (ver tabla 5). En el día posterior a la última sesión de estimulación, se observa que la frecuencia del SMOR aumenta significativamente. Lo cual está relacionado con un incremento en la frecuencia de periodos abortivos durante este lapso de registro. Sin embargo, la duración y el tiempo total de SMOR, no presentan modificaciones significativas. Con base en estas evidencias, se puede sugerir, que el mecanismo de generación del SMOR, presenta una gran actividad durante el control postestímulo día; probablemente porque la interacción entre los mecanismos de mantenimiento y de generación durante la estimulación, es a través de un sistema de retroalimentación negativa, de tal suerte que al aumentar la duración del SMOR por la estimulación, la frecuencia tiende a disminuir, y se mantiene el tiempo total de esta fase de sueño. Cuando se deja de aplicar el estímulo auditivo, la duración de los periodos de SMOR no aumenta, pero el sistema de retroalimentación negativa sigue funcionando, lo que ocasiona que el mecanismo de generación se active, y aumente así la frecuencia del SMOR.

El hecho de que aumenten la frecuencia y tiempo total de los periodos abortivos durante el control postestímulo día, nos sugiere que las estructuras que intervienen en el mecanismo de mantenimiento no presentaron un aumento gradual normal, en la frecuencia de disparo de sus células (Drucker-Colin y cols., 1979). De esto se deduce que otro de los efectos posteriores a la estimulación es una disminución en la excitabilidad del mecanismo de mantenimiento del SMOR. Sin embargo, esta disminución no es

suficiente para que la duración del SMOR se reduzca significativamente.

Un fenómeno interesante es el que los efectos tardíos a la estimulación, no se dan durante la noche inmediata al cuarto día de estimulación, sino al día siguiente. Con base en esto proponemos que el sistema de retroalimentación negativa entre los mecanismos de generación y mantenimiento, presenta un tipo de actividad circádica. Esto implica que la capacidad de interacción entre los mecanismos citados, depende de la hora del día. La mayoría de los autores que estudian ciclos circádicos proponen al gato como un animal policíclico (Ursin y Sterman, 1981). Sin embargo, se ha observado que el gato presenta un ritmo circádico en su actividad e ingesta de alimento (Randall y cols., 1985). Estos autores sugieren que el ciclo vigilia-sueño en el gato no es polifásico, sino que exhibe durante el estado de reposo nocturno, periodos entrecortados de actividad. Además sugieren que la forma en que se ha analizado el ciclo vigilia-sueño, por otros investigadores, no ha sido lo suficientemente exhaustiva. Esto apoyaría en cierta forma nuestra hipótesis.

En conclusión podemos proponer:

- a) El estímulo auditivo aplicado durante el SMOR nos permite discernir entre un mecanismo de mantenimiento y un mecanismo de generación del SMOR.
- b) Existe un sistema de retroalimentación negativa entre estos dos mecanismos, que mantiene el tiempo total de SMOR de tal suerte, que al aumentar la duración de esta fase por la estimulación, se induce una tendencia a disminuir su frecuencia.

c) Los resultados de los tres diseños experimentales muestran otros 2 fenómenos en común. El primero está relacionado con la cuota de estimulación. En estos experimentos se estimula el sistema auditivo, el estímulo se aplica a todo lo largo de los periodos de SMOR y las características del estímulo (duración, frecuencia e intensidad), son las mismas. Sin embargo, la distribución y duración de los periodos de estimulación varían en los tres experimentos, de tal forma que las diferencias en los efectos del estímulo en estos experimentos, demuestran que la cuota de estimulación es el factor que modula al sueño.

El segundo fenómeno observado en los tres diseños experimentales, es la presencia de modificaciones en algunos de los parámetros del SMOR, sin que existan efectos en el SL ni en la vigilia. Estos resultados sugieren que las estructuras que aumentan su excitabilidad por la estimulación durante el SMOR, por un lado no participan en el mecanismo de interacción entre el SMOR con el SL y la vigilia. Y por otro, se corrobora que estas estructuras se encuentran mediando los efectos en algunos de los parámetros del SMOR.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams, R., and Hammel, H. T. Hypothalamic temperature in unanesthetized albino rats during feeding and sleeping. Amer. J. Physiol. 206: 641-646.,1964.
2. Adams, T. Hypothalamic temperature in the cat during feeding and sleep. Science : 609-610,1963.
3. Akert, K., Koella, W. P., and Hess, R. Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus. Am. J. Physiol. 168: 260-267,1952.
4. Arankowsky-Sandoval, G., Aguilar, R. R., Prospero, G. O., and Drucker-Colin, R. Rapid eye movement (REM) sleep and PGO spike density are increased by somatic stimulation. Brain Res. 400: 155-158,1987.
5. Arankowsky-Sandoval, G., Garcia, G. F., Aguilar, R. R., and Drucker-Colin, R. REM sleep enhancement induced by sensory stimulation is reverted by kainic acid lesion of the pontine reticular formation. Brain Res. 494: 396-400,1989.
6. Arankowsky-Sandoval, G., Prospero-Garcia, O., Aguilar, R., and Drucker-Colin, R. Cholinergic reduction of REM sleep duration is reverted by auditory stimulation. Brain Res. 375: 377-380,1986.
7. Arduini, A., and Hirao, T. EEG synchronization elicited by light. Arch. Ital. Biol. 98: 275-292,1960.
8. Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, M., McCarley, R., and Hobson, J. A. Site specific enhancement and suppression of desynchronized sleep sighs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. Brain Res. 306: 39-52,1984
9. Baker, T. L. Introduction to sleep and sleep disorders. Med. Clin. North Ame. 69: 1123-1152,1985.
10. Batini, C., Magni, F., Palestini, M., Rossi, G., and Zanchetti, A. Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation

- in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch.Ital.Biol.* 97: 13-25,1959.
11. Boberly, A. A., and Tobler, I. Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. *Physiological Rev.* 69: 605-654,1989.
 12. Bonvallet, M., Dell, P., and Hiebel, G. Tonus sympathique et activite electrique cortical. *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 6: 119-144,1954.
 13. Bonvallet, M., and Sigg, B. Etude electrophysiologique des afferences vagales au niveu de leur penetration dans le bulbe. *J.Physiol.(Paris)*, 50: 63-74,1958.
 14. Bowker, R., and Morrison, A. Startle reflex and PGO spikes. *Brain Res.* 102: 185-190,1976.
 15. Boyar, R., Finkenstein, J., Rotfwang, H., Kapen, S., Wietzman, E., and Hellman, L. LH realise during puberty. *N. Engl. J. Med.* 287: 582-586, 1972.
 16. Bremer, F. Cerveau isole et physiologie du sommeil. *C.R.Soc.Biol.* 118: 1235-1241,1935.
 17. Bremer, F. Historical development on ideas on sleep. En: O. Petre-Quadens and J. D. Schalg (Eds.), Basic sleep mechanisms. Academic Press, New York, 1974. pp. 2-12.
 18. Brooks, D. C. Localization and characteristics of the cortical waves asociated with paradoxical sleep. *Exp.Neurol.* 22: 603-613,1969.
 19. Brooks, D. C., and Bizzi, E. Brain stem electrical activity during deep sleep. *Arch.Ital.Biol.* 101: 648-665,1963.
 20. Candia, O., Favale, E., Giussani, A., and Rossi, G. Blood pressure during natural sleep and during sleep induced by electrical stimulation of the brain stem reticular formation. *Arch.Ital.Biol.* 100: 216-233, 1962.
 21. Cespuglio, R., Gomez, M., Faradji, H., and Jouvet, M. Alterations of sleep-waking cicle induced by cooling of the Locus Coeruleus area.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 54: 570-578, 1982.

22. Chase, M. C., and Morales, F. R. Postsynaptic modulation of spinal cord motoneuron membrane potential during sleep. En: D. McGinty, S. Drucker-Colin, A. Morrison and P. Parmeggiani (Eds.), Brain Mechanisms of Sleep. Raven Press, New York, 1985. pp. 45-61.
23. Clemente, C. D., Sterman, M. B., and Wyrwicka, W. Forebrain inhibitory mechanisms: Conditioning of basal forebrain induced EEG synchronization and sleep. Exp. Neurol. 7: 404-417, 1963.
24. Corsi, M. C. Naturaleza del sueño. En: (Ed.), Psicofisiología del sueño. Trillas, Mexico D.F., 1983. pp. 11-54.
25. Costin, A., and Hafemann, D. R. Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves. Experientia (Basel) 26: 972-973, 1970.
26. Darian-Smith Handbook of Physiology; The nervous System, Vol III, Sensory Processes. Am. Physiol. Soc., New York, 1984, p. 742.
27. Debyshire, A. J., Rempel, B., and Forbes, R. The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. Am. J. Physiol. 116: 557-596, 1936.
28. Delorme, F., Jeannerod, M., and Jouvet, M. Effects remarquables de la resepine sur la activite EEG phasique ponto-geniculo-occipital. C. R. Soc. Biol. 159: 900-903, 1965.
29. Dement, W., and Kleitman, N. The relation of eye movement during sleep to dream activity: an objective methode for the study of dreaming. J. Exp. Physiol. 53: 339-346, 1957.
30. Dempsey, E. W., and Morrison, E. S. The production of rhythmic, recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. Am. J. Physiol. 135: 293-300, 1942.

31. Doneska, P. Electrophysiological studies into the changes of the phases of sleep after vibration and noise. Bull. Inst. Physiol. 6: 83-88, 1974.
32. Drucker-Colin, R., and Bernal-Pedraza, J. Kainic acid lesions of gigantocellular tegmental field (FTG) neurons does not abolish REM sleep. Brain Res. 272: 387-391, 1983.
33. Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, J., Fernandez-Cancino, F., and Cksenberg, A. Is vasoactive intestinal polipeptide (VIP) a sleep factor?. Peptides 5: 837-840, 1984.
34. Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, J., Fernandez-Cansino, F., and Morrison, A. Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases the latency of rapid eye movement (REM) sleep. Brain Res. 278: 308-312, 1983.
35. Drucker-Colin, R., Dreyfus-Cortes, G., and Bernal-Pedraza, J. Diferences in multiple unit activity discharge frequency during short and long REM sleep periods: effects of protein synthesis inhibition. Behav. Neurol. Biol. 26: 123-127, 1979.
36. Drucker-Colin, R., and Prospero, G. Neurophysiology of sleep. En: M. Thorphy (Ed.), Handbook of sleep disorders. Marklel Dekker inc., New York, 1989. pp. 33-53.
37. Drucker-Colin, R., Prospero-Garcia, O., Arankowsky-Sandoval, G., and Perez-Montfort, R. Gastropancreatic peptides and sensory stimuli as REM sleep factors. En: S. Inoue and D. Schneider-Hermert (Eds.), Sleep Peptides: Basic and clinical Approaches. Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, 1988. pp. 72-94.
38. Flandrin, J. M., Coujon, L., Jeannerod, M., and Schmid, R. Vestibulo-ocular responses during the states of sleep in the cat. Electroenceph. Cli. Neurophysiol. 46: 521-530, 1979.

39. Gassel, M. M., Ghelarducci, B., Marchiafava, P. L., and Pompeiano, O. Phasic changes in blood pressure and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats. Arch. Ital. Biol. 102: 530-544, 1964a.
40. Gassel, M. M., Marchiafava, P. L., and Pompeiano, P. Tonic and phasic inhibition of spinal reflexes during deep desynchronized sleep in unrestrained cats. Arch. Ital. Biol. 102: 471-482, 1964b.
41. Gastuat, H., and Bert, J. Electroencephalographic detections of sleep induced by repetitive sensory stimuli. En: G. E. Wolstenholme and C. M. O Connors (Eds.), On nature of sleep. Churchill, London, 1961. pp. 260-283.
42. Gilberg, M., and Akerstedt, T. Body temperature and sleep at different times of day. Sleep 5: 378-388, 1982.
43. Goebel, H. H., Komatsuzaki, A., Bender, M. E., and Cohen, B. Lesions of the pontine tegmentum and conjugate gaze paralysis. Archs. Neurol. 24: 431-440, 1971.
44. Hendey, C. D. Sharp waves in lateral geniculate of the cat with eye movements during low-voltage sleep. Fed. Proc. 22: 859-866, 1963.
45. Hendricks, J. C., Bowker, R. M., and Morrison, A. R. REM sleep without atonia and the thermoregulatory system. Sleep Res. 5: 23, 1976.
46. Hernandez-Peon, and Chavez-Ibarra, G. Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 24: 189-198, 1963.
47. Heym, J., Trulsson, M., and Jacobs, E. Raphe unit activity in freely moving cats: effects of phasic auditory and visual stimuli. Brain Res. 232: 29-39, 1982.
48. Hobson, J. The effects of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. Electroenceph

ESTA TESIS NO DEBE
DE LA BIBLIOTECA

- Clin. Neurophysiol. 19: 41-62,1965.
49. Hobson, J. A., Alexander, J., and Frederickson, J. The effect of lateral geniculate lesions of phasic electrical activity on the cortex during desynchronized sleep in the rat. Brain Res. 14: 607-621,1969.
50. Hobson, J. A., McCarley, R. W., Pivik, T., and Freedman, R. Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. J. Neurophysiol. 37: 497-511,1974.
51. Howe, R. C., and Serman, M. Somatosensory system evoked potentials during waking behavior and sleep in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 34: 605-618,1973.
52. Huttenlocher, P. R. Effects of state of arousal on click responses in the mesencephalic reticular formation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 12: 819-827,1960.
53. Huttenlocher, P. Evoked and spontaneous activity in single units of medial brainstem during natural sleep and waking. J. Neurophysiol. 24: 451-468,1961.
54. Itoh, K., and Mizuno, N. Direct projections from mesodiencephalic midline areas to the pericruciate cortex in the cat: an experimental study with horseradish peroxidase method. Brain Res. 116: 492-497,1976.
55. Jeannerod, M. Etude electrophysiologique et neuropharmacologique du sommeil. En: LMD (Ed.), Organization de l'activite electrique phasique du sommeil paradoxal. These de Medicine, Lyon, 1965. pp. 0-90.
56. Jeannerod, M., Mouret, J., and Jouvet, M. Etude de la motricite oculaire au cours de la phase paradoxal de sommeil chez le chat. EEG Clin. Neurophysiol. 18: 554-566,1965b.
57. Jeannerod, M., and Sakai, K. Occipital and geniculate potentials related to eye movements in the unanesthetized cat. Brain Res. 19: 351-377,1970.

58. Jones, A., and Bloom, F. C. Norepinephrine containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. J. Neurosci. 1: 887-900, 1981.
59. Jouvét, M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. Ital. Biol. 100: 125-206, 1962.
60. Jouvét, M. Etude de la dualité des états de sommeil et des mécanismes de la phase paradoxale. En: M. Jouvét (Ed.), Aspects anatomofonctionnels de la physiologie du sommeil. Centre National de la Recherche, Paris, 1965. pp. 397-449.
61. Jouvét, M. The states of sleep. Sci. Am. 216: 67-72, 1967.
62. Jouvét, M. Biogenic monoamines and the states of sleep. Science 163: 32-41, 1969.
63. Jouvét, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of sleep. Ergebn. Physiol. 64: 166-307, 1972a.
64. Jouvét, M. Role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. En: M. Jouvét and G. Moruzzi (Eds.), Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Herausgeber (editors), New York, 1972b. pp. 168-306.
65. Jouvét, M., and Delorme, F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C. R. Soc. Biol. (Paris) 159: 895-899, 1965.
66. Jouvét, M., and Michel, F. Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésoencéphalique chronique. R. Soc. Biol. (Paris). 153: 1024-1028, 1959.
67. Jouvét, M., and Moruzzi, G. An outline of the phenomenology of sleep. En: (Ed.), Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Herausgeber, New York, 1972. pp. 4-51.

68. Jurko, M. F., Andy, O. J., and Webster, C. h. Disordered sleep patterns following thalamotomy. Cli. Encephal. 2: 213-217, 1971.
69. Kaneko, C. R., Evinger, C., and Fuchs, A. F. Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. J. Neurophysiol. 46: 387-408, 1981.
70. Kawamura, H., and Sawyer, C. H. Elevation in brain temperature during paradoxical sleep. Science 150: 912, 1964.
71. Kimura, A., McGeer, P. L., Peng, J., and McGeer, E. G. The central cholinergic system studied by acetylcholinesterase immunohistochemistry in cat. J. Comp. Neurol. 200: 151-200, 1981.
72. Kimura, H., McGeer, P. L., Peng, J. H., and McGeer, E. G. Immunohistochemistry of PRF with acetylcholinesterase. J. Comp. Neurol. 200: 151-201, 1982a.
73. Kimura, H., McGeer, P. L., Peng, J. H., and McGeer, E. G. Acetylcholinesterase immunohistochemistry of the nucleus reticularis magnocellularis. J. Comp. Neurol. 200: 151-201, 1982b.
74. Klauer, R. Etude polygraphique des different etat du sommeil. J. Physiol. Neurol. 47: 510-531, 1937.
75. Krueger, J., Linda, A., Cady, A., Johannsen, L., and Obal, F. Immunomodulation and Sleep. En: S. Inoue and D. Schneider-Helmert (Eds.), Sleep Peptides: Basic and Clinical Approaches. Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, 1988. pp. 95-129.
76. Leger, L., Sakai, K., Salvert, D., Touret, M., and Jouvet, M. Inhibitory influences of the complex Locus coeruleus in the Pgo wave activity. Brain Res. 93: 490-496, 1975.
77. Loomis, A. L., Harvey, E. N., and Hobart, G. A. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J. Exp. Psychol. 21: 127, 1937.

86. Monti, L. M. Effect of recurrent stimulation of the brain stem reticular formation on REM sleep in cats. Exp.Neurol. 28: 484-493,1970.
87. Morales, F. R., Engelhardt, J. K., Soja, P. J., Pereda, A. E., and Chase, M. H. Motoneuron properties during motor inhibition produced by microinjection of carbachol in to pontine reticular formation of the decerebrate cat. J. Neurophysiol. 57: 1118-1129,1987.
88. Moruzzi, G. Reticular influences on EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 16: 2-17,1964.
89. Moruzzi, G., and Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1: 455-473, 1949.
90. Nauta, W. J. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J. Neurophysiol. 9: 285-316,1946.
91. Parker, D. C., Roszman, L. G., Kripke, D. F., Hersman, J. H., and Gibson, W. Physiology in Sleep., Academic Press, New York, 1980, pp. 145-179.
92. Parmeggiani, P. L. Thermoregulation in REM sleep. Waking Sleeping 1: 123-132,1977.
93. Parmeggiani, P. L. Physiology in Sleep., Academic Press, New York, 1980, pp. 97-143.
94. Parmeggiani, P. L., and Rabini, C. Sommeil paradoxical et thermoregulation. Brain Res. 6: 789-791,1967.
95. Phillipson, E. A. CO₂ pressure during tonic REM sleep. Am.Resp.Physiol. 40: 133-156,1978.
96. Phillipson, E. A., Kozar, L. B., Rebeck, A. S., and Murphy, F. Respiratory control and sleep. Am.Rev.Respir.Dis. 115: 217-224,1977.
97. Pivik, R. T., McCarley, R. W., and Hobson, J. A. Eye movements associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep.

Brain Res. 121: 59-76,1977.

98. Pompeiano, C. Reticular control of vestibular nuclei; Physiology and pharmacology. Prog. Brain Res. 37: 601-644,1972.
99. Pompeiano, O. mechanism of muscular atonia during paradoxical sleep. En: A. Iggo (Ed.), Handbook of sensory Physiology. Springer-Verlag, Berlin,1973a. pp. 381-488.
100. Pompeiano, O. Mechanisms of muscular tonus in the paradoxical sleep. En: A. Iggo (Ed.), Handbook of Sensory Physiology. Springer-Verlag, Berlin,1973b. pp. 381-488.
101. Pompeiano, O.,and Morrison, A. R. Vestibular influences during sleep. I: Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesion. Arch.Ital.Biol. 103: 569-595,1965.
102. Pompeiano, O.,and Swet, J. EEG and behavioral manifestations of sllie induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats. Arch.Ital.Biol. 100: 343-380,1962.
103. Puizillot, J. J., Guadin Chazal, G., Daszuta, A., Seifritz, N.,and Ternaux, J. Release of endogenous serotonin from encéphale isole cat. J.Physiol.(Paris) 75: 531-537,1979.
104. Puizillout, J. J.,and Foutz, A. S. Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: evidence for a REM triggering and a REM maintenance factor. Brain Res. 111: 181-184,1976.
105. Randall, W., Jonhson, F.,and Randall, S. Circadian rhythms in food intake and activity in domestic cats. Behav. Neurosc. 99: 1162-1175, 1985.
106. Ranson, S. W. Somnolence caused by hypothalamus lesion in the monkey. Arch.Neurol.Psychiat. 41: 1-23,1939.
107. Rechtschaffen, K.,and Kales, A. A manual of standarized terminoligy, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bis.

Los Angeles, 1968, p. 497.

108. Roitback, A. Electrical phenomena in the cerebral cortex during the extinction of orientation and conditional reflexes. Electroenceph.Clin. Neurophysiol. 13: 91-100, 1960.
109. Sakai, K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: D. J. McGinty, Drucker-Colin, A. Morrison and F. L. Permaggianni (Eds.), Brain Sleep Mechanisms. Raven Press, New York, 1985. pp. 111-138.
110. Sakai, K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. Arch. Ital. Biol. 126: 259-257, 1988.
111. Sakai, K., Sastre, J., Kanamori, N., and Jouvet, M. Morphological relations between n. reticularis magnocellularis and thalamic intralaminar nucleus. Brain Res. 176: 233-254, 1979.
112. Sassin, J., Parker, D. C., Mace, J. W., Gotlin, R. W., Johnson, L. C., and Rossman, L. G. Neuroendocrinology of sleep. Science 165: 513-515, 1969.
113. Sassin, J. K., Frantz, A. G., Wietzman, E. D., and Kapen, S. The secretion of prolactin in the sleep. Science 177: 1205-1207, 1972.
114. Shutte, C. C., and Lewis, P. The ascending cholinergic reticular system: Neocortical, olfactory and subcortical projections. Brain 90: 497-520, 1967.
115. Siegel, J. M., and McGinty, D. J. Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity. Science, 196: 678-680, 1977.
116. Siegel, J. M., and Tomaszewski, K. S. Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cats. J. Neurophysiol. 50: 696-716, 1983.
117. Simon, R., Gershon, M. D., and Brooks, D. C. The role of the raphe nuclei in the regulation of PGO wave activity. Brain Res. 58: 313-330,

1973.

118. Smith, C. Sleep states and learning: A review of animal literature. Neurosci.Biobehav.Rev 9: 157-168,1985.
119. Steinfels, G., Heym, J., Strecker, R.,and Jacobs, B. Response of dopaminergic neurons in the cat to auditory stimuli presented across the sleep-waking cycle. Brain Res. 277: 150-154,1983.
120. Steriade, M. Mechanism underlying cortical activation:neural organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. En: O. Pempiano and Ajmone-Marsan (Eds.), Brain_mechanisms and perceptual awareness. Raven Press,New York, 1981. pp. 327-377.
121. Steriade, M., Parent, A., Pare, D.,and Smith, Y. Cholinergic and non-cholinergic neurons of cat basal forebrain projec to reticular and mediodorsal thalamic nuclei. Brain_Res. 408: 372-376,1986.
122. Steriade, M., Sakai, K.,and Juovet, M. Bulbothalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. Exp. Brain_Res. 54: 463-475,1984.
123. Sterman, M. B.,and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanism: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. Exp.Neurol. 6: 91-102,1962.
124. Sterman, M. B., Knauss, T., Lehman, D.,and Clemente, C. D. Circadian sleep and waking pattern in the laboratory cat. EEG Clin. Nuerophysiol. 19: 509-517,1965.
125. Sterman, M. B., Knauss, T. K., Lehman, D.,and Clemente, C. D. Alteration of sleep patterns following basal forebrain lesions. Fed. Proc. 23: 209,1964.
126. Sullivan, C. E., Murphy, E., Kozar, F.,and Phillipson, E. A. Respiratory control during REM sleep. J.Appl.Physiol.Respir.Environ.

- ExersicePhysiol. 47: 1304-1310.1979.
127. Sullivan, C. E., Murphy, E., Kozar, L. F., and Phillipson, E. A. The Respiratory control during REM slepp. .
128. Teuter, H. L. La fonction du regard. En: P. Dubois, C. Lairy and A. Remond (Eds.), Colloque de l'Intitut National de la Sante. R. medicale, Paris, 1971. pp. 187-200.
129. Ursin, R., and Sterman, M. A manual for standard scoring of sleep and waking states in the adult cat. UCLA Pub. Services., Los angeles, 1981.
130. Vertes, R. Brain stem control of the events of REM sleep. Prog. Neurobiol. 22: 241-287, 1984.
131. Vertes, R. R. Brain stem control events of REM sleep.]. Prog. Neurobiol. 22: 241-287, 1984.
132. Vigneri, R., and D'Agata, R. Grow hormone release during the first year of life in relation to sleepwake periods. J. Clin. Endoc. Neurophysiol. : 561-563. 1971.
133. Von Economo, C. Sleep as a problem of localization. J. Nerv. Ment. Dis. 7: 249-259. 1930.
134. Wietzman, E. D. Ciclic realese of Cortisol and STH. Annu. Rev. Med. 27: 225. 1976.
135. Winters, W., Mori, K., Spooner, C., and Kado, R. Correlation of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during wakefulness and sleep. Electroenceph. Cli. Neurophysiol. 23: 539-545. 1967.