

24112

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

"EL TEGMENTO PONTINO Y LA REGULACION DE LA ACTIVIDAD MOTORA
DURANTE SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS (MOR) ."

T E S I S

que para obtener el titulo de

B I O L O G O

Presenta

GLORIA MARGARITA ARANKOWSKY SANDOVAL

MEXICO, D.F.

1983



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.

RESUMEN

La fase de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR), se acompaña de pérdida del tono muscular, el cual es causado por una hiperpolarización de las motoneuronas espinales. Se piensa que el mecanismo depende de la excitación de una vía inhibitoria bulbo espinal. Cuando dicha excitación se elimina por medio de una lesión bilateral del tesmento pontino, se produce el fenómeno conocido como sueño MOR sin atonía muscular, el cual se acompaña de una gran variedad de conductas motoras estereotipadas.

Estudios recientes han mostrado que esta actividad conductual puede correlacionarse con el área de lesión del tesmento pontino, siendo posible que este fenómeno dependa de la desinhibición de sistemas motores específicos. Dicha idea encuentra apoyo en el hecho de que existen neuronas en la formación reticular medial, que actúan sobre la musculatura proximal y distal; además estas neuronas tienen un alto nivel de descarga durante el sueño MOR tanto como durante la activación motora.

Se ha visto que los disparos de la formación reticular pueden disminuirse mediante el uso de un inhibidor de la síntesis proteica, el Cloranfenicol. El propósito de este trabajo fue el de observar un retorno a la atonía muscular posterior a la aplicación del Cloranfenicol, para así tener una idea del origen de esta conducta estereotipada. Asimismo se hicieron experimentos con el análogo metil sulfonado del Cloranfenicol, el Tienfenicol, para comparar los efectos de ambos antibióticos.

Se lesionaron diez gatos en el tesmento pontino, de los cuales cinco se utilizaron para este estudio. Estos animales se implantaron estereotáxicamente con electrodos para el registro del ciclo vigilia- sueño.

Las actividades motoras durante sueño MOR, en gatos lesionados, fueron clasificadas por área corporal (cuerpo, cabeza, extremidades), llevándose un registro de ellas durante cada periodo de dicha fase de sueño. Después de obtenerse estos datos en experimentos controles, cada animal fue tratado con Clo-

ranfenicol (75 o 50 mg/kg) o Tíanfenicol (75 mg/kg), siguiendo la misma línea de estudio conductual antes mencionada.

Los resultados de estos experimentos mostraron que los movimientos, así como las conductas elaboradas fueron reducidas significativamente por el Cloranfenicol. Estos datos sugieren que las lesiones del tesamento pontino permiten la manifestación de la actividad de neuronas de la formación reticular medial, produciéndose así el sueño MOR sin atonía muscular.

INTRODUCCION

El estudio de los ritmos biológicos, de sus funciones y de los mecanismos que los gobiernan constituye un vasto campo para la investigación. Ejemplos de estos ritmos podrían ser el ritmo preñial, la migración, la hibernación y el ciclo vigilia-sueño.

Ya que la participación del sistema nervioso en la generación y regulación de estos ciclos es indudable, se ha enfocado su estudio desde los puntos de vista anatómico, bioquímico y fisiológico para tratar de esclarecer su mecanismo.

El sueño se ha definido como un estado reversible de inactividad, durante la cual los organismos pierden contacto con su medio ambiente. Para los animales superiores, y particularmente para los mamíferos, esta definición resulta demasiado sencilla, pues no toma en cuenta un considerable número de características bien conocidas en la actualidad. Así, el sueño se manifiesta por cambios funcionales de numerosas áreas del cuerpo, incluyendo las funciones motoras, sensorias y autónomas, las señales eléctricas de estructuras nerviosas y en el hombre actividad mental.

La aplicación de la electroencefalografía ha permitido al hombre obtener ciertos conocimientos de la actividad cerebral que ocurre durante el ciclo vigilia-sueño. Fue Hans Berger (1929), quien realizó el primer registro electroencefalográfico en humanos, descubriendo las ondas alfa y beta, encontrando que las primeras se presentaban cuando el sujeto se hallaba con los ojos cerrados y en estado de relajación. Advirtió asimismo, la existencia de ondas de menor amplitud y de mayor frecuencia, de 18 a 50 ciclos por segundo (cps.), durante la vigilia activa, a las cuales denominó ondas beta.

Posteriormente, con técnicas más complejas se pudieron obtener registros más precisos con los que se pudo observar los cambios en los patrones electroencefalográficos que ocurrían a partir de la vigilia hasta la fase más profunda del sueño, en el humano.

Al pasar de la vigilia a la etapa más ligera del sueño, es decir, la etapa I, las ondas alfa tienden a desaparecer y comienza a presentarse una actividad de voltaje mas bien bajo, de 2 a 7 cps. La etapa II esta marcada por la aparición de los llamados husos del sueño, que tienen una frecuencia de 12 a 14 cps. La etapa III se encuentra caracterizada por la aparición de ondas delta, que son amplias y lentas y que tienen de 0.5 a 3 cps. Las ondas deltas predominan en el electroencefalograma (EEG) durante la etapa IV (Rechtschaffen, 1973).

Aserinsky y Kleitman (1953), descubrieron, al estudiar el sueño en niños un patrón característico de actividad cerebral con la presencia de movimientos oculares rápidos. El electroencefalograma se desplazaba en forma repentina y directa de la etapa que se estaba registrando a un patrón que se asemejaba al de la etapa I o II de la vigilia alerta, con el EEG característico de bajo voltaje y ondas rápidas propias del despertar, mientras continuaban los movimientos oculares. Resultaba, sin embargo, más difícil despertar al sujeto de este sueño atípico de etapa I, que de la etapa IV, la cual se suponía que era la más profunda. Aun mas, los sujetos informaban invariablemente que habían estado soñando. Esta etapa la denominaron sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), aunque más tarde también se le llamó sueño profundo o sueño paradójico.

El ciclo vigilia-sueño ha sido bien caracterizado en el gato (Jouvet, 1962), de la siguiente manera (fig. 1):

1.-Estado de alerta: La cabeza del animal se encuentra levantada, observándose una dilatación de la pupila (midriasis), y las membranas nictitantes retraídas, apareciendo en el registro de electromiograma una gran actividad muscular. La actividad cortical y subcortical es de bajo voltaje, inferior a 50 μ V, y rápida, de 20 a 30 cps.

2.-Estado de reposo: Se caracteriza porque los ojos del animal se encuentran cerrados a medias, las membranas nictitantes se ven relajadas de dos a tres mm de longitud, las pupilas tienen una abertura de dos mm, la actividad muscular es todavía notoria y el ritmo cardíaco disminuye ligeramente al igual que el ritmo respiratorio. El electrocorticograma denota una actividad regular de 5 a 8 cps.

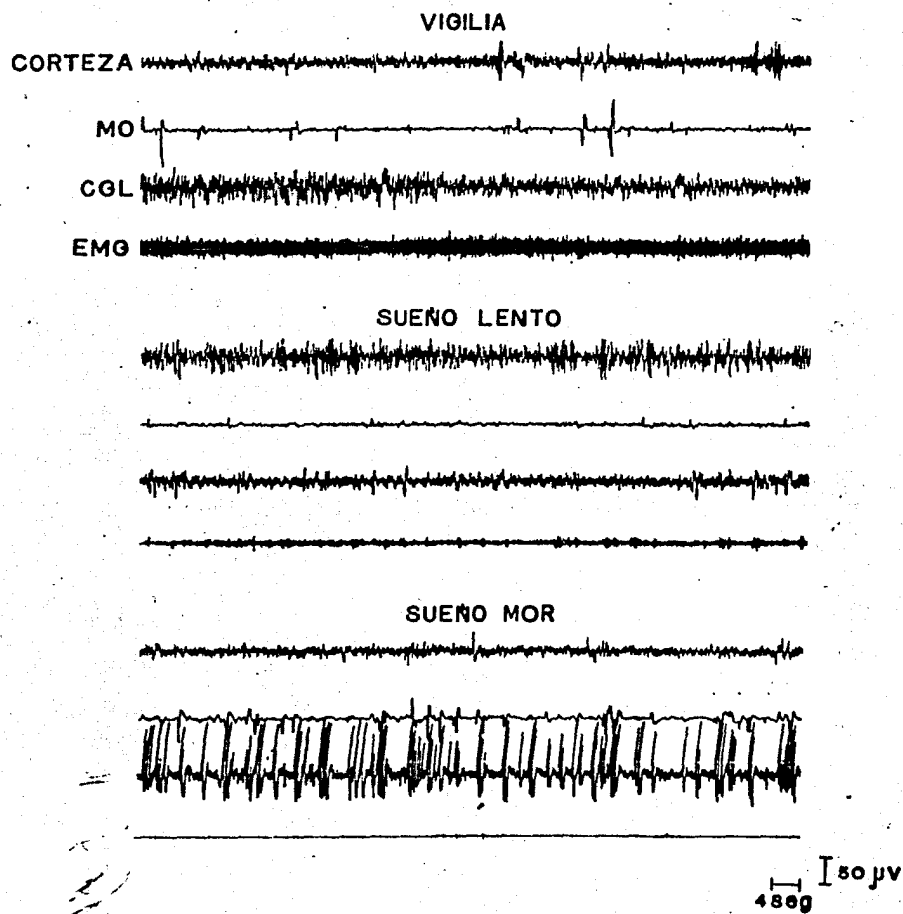


Figura 1.- Características electroencefalográficas de las tres fases del ciclo-vigilia-sueño en el gato.

MO-Movimientos oculares
 CGL-Cuerpo Geniculado Lateral
 EMG-Electromiograma

3.-Estado de sueño lento: En el curso de este estado, el animal recuesta la cabeza progresivamente y toma una posición típica de sueño, tendido sobre el vientre. Los ojos permanecen cerrados y la membrana nictitante se relaja de 5 a 6 mm de longitud, mientras que el diámetro pupilar es de 1 mm.

Aparecen algunos movimientos lentos de los globos oculares. La actividad del electromiograma disminuye ligeramente pero no llega a desaparecer. La frecuencia cardíaca disminuye, lo mismo que el ritmo respiratorio que se hace más amplio y regular. Paralelamente a este comportamiento de sueño se presenta una actividad cortical que se manifiesta al principio por la aparición de husos de 12 a 18 cps predominando a nivel de la formación reticular mesencefálica (FRM). Poco a poco y asociadas a estos husos aparecen las ondas lentas, de 2 a 4 cps y de 150 a 250 uV. Estas ondas lentas de alto voltaje se presentan tanto en los niveles de estructuras talámicas medias, como en la parte media del tectum mesencefálico.

4.-Estado de sueño MOR: Se caracteriza por una total atonía del animal. La actividad electromiográfica de los músculos de la nuca desaparece totalmente. También aparecen movimientos oculares rápidos y explosivos, laterales o verticales, mientras que las membranas nictitantes se encuentran totalmente relajadas.

Durante esta fase de sueño se presentan movimientos de vibrissas y sacudidas de las orejas y extremidades, denominadas mioclonías. Si la fase MOR es suficientemente larga, la temperatura rectal disminuye con respecto a la registrada durante la fase de sueño lento, observándose además la aceleración de los signos cardiorespiratorios.

Desde el punto de vista electroencefalográfico, el sueño paradójico se caracteriza por una actividad cortical, diencefálica y mesencefálica rápida, de 20 a 30 cps, y de bajo voltaje, de 20 a 30 uV, similar al de la vigilia. Esta actividad coincide con la desaparición del electromiograma de la nuca.

En general la duración media del sueño MOR en el gato es de 10 a 15 minutos. Esta fase de sueño se caracteriza también por la aparición de una actividad física que se manifiesta en ondas de gran amplitud (Bizzi y Brooks, 1963)

1963), y se registran a nivel pontino, en los cuerpos geniculados y la corteza occipital, por lo que se les denomina ondas Ponto-Geniculo-Occipitales (PGO). Jouvet, en 1967, designó a esta etapa de sueño MOR como sueño paradójico, ya que contrasta la atonía muscular que caracteriza a esta fase con la actividad cerebral eléctrica muy parecida a la de la vigilia.

Según su distribución en el tiempo, esta fase de sueño se ha dividido en eventos fásicos y tónicos:

Tónicos	Fásicos
Desincronización del EEG	contracciones de los músculos
Supresión del Electromiograma.	del oído medio.
Elevación de la temperatura cerebral.	Cambios respiratorios
Incremento del flujo sanguíneo cerebral.	mioclonías
	Miosis
	Ondas PGO
	Descargas de la FRM

El descubrimiento del sueño paradójico estimuló a los investigadores a tratar de localizar las regiones cerebrales responsables de esta conducta, mediante un análisis paralelo de los sustratos anatómicos del ciclo vigilia-sueño y los factores bioquímicos que intervienen en éste.

Jouvet en 1969, propuso que las aminas biogénicas podrían participar en el control del sueño. Las neuronas de los núcleos dorsales del rafe en el tallo cerebral liberan serotonina, la cual inicia la fase de sueño lento; mientras que las neuronas caudales del mismo núcleo inician la fase de sueño MOR. Una vez iniciado el sueño paradójico, su mantenimiento requiere catecolaminas. Las neuronas del tercio caudal del locus coeruleus que contienen norepinefrina, son responsables de la atonía muscular propia del MOR. Por otra parte, la vigilia y el despertar cortical, son dependientes de neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus anterior, dopaminérgicas de la formación reticular medial y colinérgicas de la corteza.

Sin embargo, los resultados de experimentos más recientes no apoyan en su totalidad la teoría monoenergética. Así, se han encontrado indicios de que las proteínas juegan un papel importante en la fase de sueño paradójico.

Oswald en 1969, encontró, en humanos, que durante la abstinencia de algunas drogas psicotrópicas había un incremento significativo del sueño MOR, por lo que sugirió que probablemente durante esta fase de sueño, existía una actividad de reparación cerebral a causa del daño originado por las drogas, lo que implicaría la síntesis de nuevas proteínas.

Se ha reportado (Takahashi y col., 1968) que las fases tres y cuatro del sueño en el hombre, están asociadas con un incremento de la hormona del Crecimiento (HC) en el plasma. Ya que esta elevación de HC ocurre en la fase temprana de la noche, antes de la aparición del sueño MOR, Stern y Mordane (1977) propusieron que dicha hormona podría jugar un papel en el disparo del sueño paradójico. Esta hipótesis se ha probado inyectando HC en gatos (Stern y col., 1975) ratas (Brucker-Colín y col., 1975) y humanos (Mendelson y col., 1980), encontrándose que existe un incremento del sueño MOR dependiente de la dosis administrada.

Brucker-Colín y col. (1970), utilizando la técnica de perfusión cerebral mediante la inserción de una cánula 'push-pull', notaron que al pasar el perfusado de la formación reticular mesencefálica de un gato dormido, a la misma región en otro gato receptor que estaba despierto, éste último pasaba de la vigilia al sueño. Más tarde se mostró que estos perfusados contenían gran cantidad de proteínas cuyas concentraciones correspondían directamente a los períodos en los que el sueño MOR ocurría la mayor parte del tiempo (Brucker-Colín y col., 1975).

Al continuar con este tipo de estudios, varios investigadores han observado los efectos que tienen los inhibidores de la síntesis de proteínas (ISP) sobre el sueño.

En general, los ISP actúan sobre la síntesis de proteínas, en las bacterias, a diferentes niveles. Algunos, como las tetraciclinas se fijan sobre la fracción 30 S del ribosoma y perturban la lectura del ARN mensajero por el

ARN de transferencia. Por otra parte, el Cloranfenicol (CAF) ejerce su acción antibacteriana por la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales fijándose a la subunidad 50 S de los ribosomas. En las células eucariotas se ha comprobado que el CAF no se fija a los ribosomas, sino que actúa inhibiendo la síntesis proteica mitocondrial (Rooden y col., 1968; Kroon y Jansen, 1968).

En varios estudios se ha mostrado la acción del CAF sobre las células del sistema nervioso. Flexner (1964) efectuó experimentos en los que se ve un bloqueo de la síntesis de proteínas cerebrales a nivel del hipocampo y la corteza cerebral, observando el efecto durante las primeras horas después de la inyección intracerebral. Cunningham y Bridgers (1970) han mostrado que el CAF es capaz de inhibir "in vitro" la síntesis proteica mitocondrial del cerebro. Resulta más interesante aun, (Ramírez, 1973) que el CAF produzca una fuerte inhibición de la síntesis de proteínas de la membrana plasmática sináptica.

El Tianfenicol (TAF) antibiótico metil sulfonado que es análogo del CAF, también inhibe la síntesis proteica mitocondrial, sin embargo no presenta los efectos tóxicos que tiene el Cloranfenicol sobre la médula ósea (Ferrari, 1968).

En la figura 2 se muestra la estructura química del CAF y TAF.

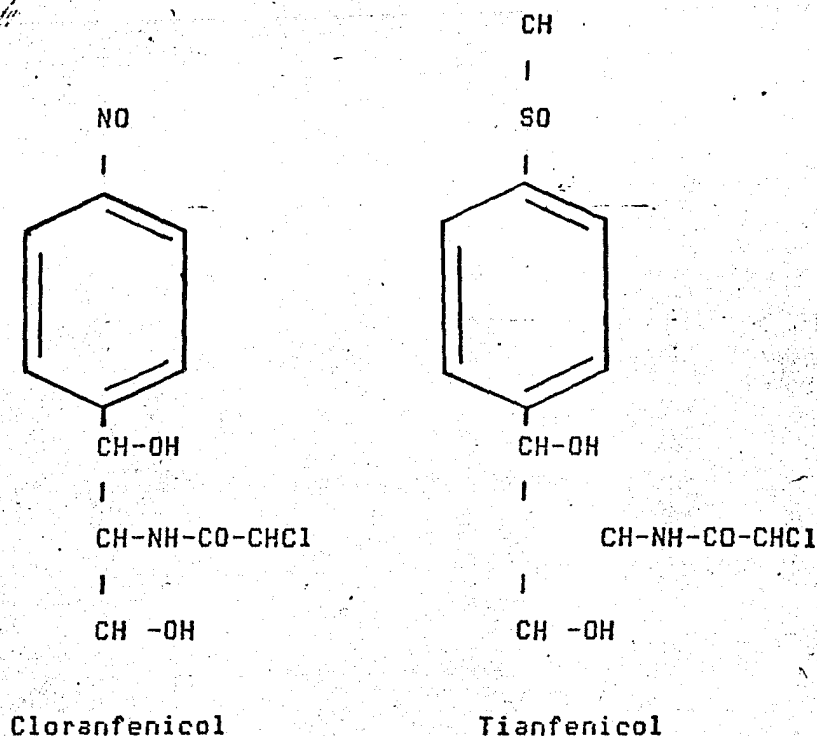


FIGURA 2.

Con respecto al sueño, se ha encontrado que hay una disminución específica de la fase MOR posterior a la administración de ISP como la Anisomicina y el Cloranfenicol en ratas (Rojas Ramírez y col., 1977) y gatos (Drucker-Colín y col., 1979). Otras observaciones similares con CAF se han hecho en ratones (Kitahama y Valatx, 1975) y gatos (Petitjean y col., 1979). Se ha observado que esta reducción del sueño MOR no es en cuanto a su duración, sino con respecto a la frecuencia de su aparición, (Drucker-Colín y col., 1979; Rojas, 1977). Asimismo, el CAF impide el incremento de sueño paradójico que normalmente ocurre después de la privación de sueño por administración.

crónica de Anfetamina, suscribiendo estos resultados que las proteínas pudieran estar relacionadas con el disparo del sueño MOR.

Recientemente, McGinty y Drucker-Colin (1982), desarrollaron una técnica que combina una cánula para perfusión cerebral con microelectrodos para registro de la actividad unitaria de las respuestas neuronales a sustancias introducidas directamente al cerebro. Siguiendo esta metodología, Drucker-Colin y col. (1982) realizaron un estudio durante el sueño, en el cual se hicieron registros unitarios de la formación reticular medial pontina y mesencefálica. Estos experimentos se llevaron a cabo después de la aplicación intracerebral de Cloranfenicol, o su análogo metil sulfonado, Tienfenicol. Los resultados de estos experimentos confirman observaciones previas en las que se mostró que el CAF inhibe específicamente el sueño MOR, mientras que el TAF no tuvo efecto sobre éste último. Además, se encontró que la actividad unitaria de la FRM disminuye la frecuencia normal de su disparo.

Ramírez (1973) propuso que la inhibición de la síntesis de proteínas de la unión sináptica, sensibles al Cloranfenicol, podría explicar la acción que ejerce este último sobre el sueño MOR.

Por otra parte, los estudios neurofisiológicos han conducido hacia una mejor comprensión de los mecanismos que operan durante el sueño.

Jouvet (1962) y posteriormente Villeblanca (1966), usando la técnica de ablación de porciones del sistema nervioso central, encontraron que, setos con cortes a nivel pontomesencefálico continuaron experimentando colapsos periódicos del tono muscular, acompañados por mioclonías intermitentes y movimientos oculares. Jouvet (1965) también mostró que la cerebelectomía no elimina el sueño paradójico. Estos estudios impulsaron una serie de investigaciones enfocadas hacia la búsqueda de las estructuras del tallo cerebral involucradas en el MOR.

Pocas lesiones situadas en el puente y que involucraban los núcleos reticularis pontis oralis y caudalis (Jouvet, 1962; Carli y Zenchetti, 1965) eliminaron el sueño paradójico, por lo que se consideraron entonces como los sitios disparadores de esta fase de sueño. Estudios posteriores diri-

den la atención hacia el núcleo locus coeruleus (LC) en el cual, las lesiones bilaterales resultan en una abolición del MOR durante dos semanas (Jouvet, 1969). Este núcleo es rico en neuronas noradrenérgicas que rodean al brachium conjunctivum (Jones y Moore, 1974) en el caso de aquí que Jouvet, (1969), considere el sitio disparador del sueño paradójico dependiente de mecanismos noradrenérgicos.

Más adelante, Henley y Morrison (1974), tratando de duplicar el trabajo de Jouvet para abolir el sueño paradójico, encontraron que los ratos lesionados presentaban una pérdida de la atonía muscular propia del sueño MOR. Esto había sido descrito en un principio por Jouvet y Delorme (1965), y fue atribuido a la destrucción del polo caudal del LC. Este fenómeno, durante el cual los animales se encuentran en sueño profundo y sin embargo presentan una gran actividad muscular ha sido denominado "sueño MOR sin atonía" y fue descrito por Jouvet y col. (1965), como reacciones de tipo alucinatorio durante sueño paradójico.

Posteriormente, la conducta desarrollada durante el sueño MOR sin atonía ha sido descrita por Sastre (1978) y Henley y Morrison (1974). Reportan que los animales lesionados presentan sacudidas de las patas, movimientos de las comisuras labiales y vibrisas, así como de las orejas. También, estos investigadores han descrito conductas más elaboradas, encontrando que en este estado los animales se desplazan dentro de sus cajas de registro, en actitudes que semejan exploración y movimientos de orientación, los cuales no son respuestas a estímulos del medio. Algunos ratos presentan conducta de ataque, durante la cual se observan movimientos prensiles de las patas y piloerección. A pesar de que las lesiones antes mencionadas eliminan la atonía muscular, las demás características propias del sueño MOR se conservan, siendo muy evidentes la contracción pupilar y la relajación de la membrana nictitante.

Morrison y col. (1977), dice que las lesiones efectuadas por él, varían de lugar y en algunos casos envuelven el área tegmental pontina ventral del LC con una mínima relación de este último. Esto sugiere que el fenómeno depende de una relativa integridad del LC y la destrucción de alguna de las aferentes pontinas dentro de él, por lo que las lesiones que involucren únicamente a éste, no dan como resultado el sueño MOR sin atonía.

Recientemente, Hendricks y col. (1982), publicaron un trabajo en el que se muestra que la conducta presentada durante el sueño MOR en animales lesionados, varía según se sitúen dichas lesiones. Basándose en estudios previos en los que se había visto que existían diferencias conductuales entre los animales que presentaron sueño paradójico sin atonía muscular, consideraron la anatomía de las lesiones en relación con sistemas del tallo cerebral, que se sabe están involucrados en orientación, ataque y locomoción. Así, la manifestación de la conducta que se considera como la típica de ataque depredatorio de los felinos, resulta del daño que reciben los sistemas que regulan la agresión, es decir, los sitios del tallo cerebral que han sido lesionados rostralmente y bloquean el ataque evocado hipotalámicamente.

Los movimientos de orientación visuales y de la cabeza, se relacionan con lesiones que afectan aferentes pontinas al colículo superior, el cual ha sido involucrado como un sitio importante en conducta de orientación evocada por estímulos sensoriales.

En gatos que lograron caminar, las lesiones interfirieron con el centro locomotor del tallo cerebral que se extiende a través del puente.

Considerando lo anterior, los autores de este trabajo (Hendricks y col., 1982) concluyen que las lesiones dañaron algunos sistemas inhibitorios y que el MOR sin atonía, no es simplemente un estado en el cual la actividad nerviosa durante el sueño paradójico puede expresarse conductualmente. Como apoyo a esta idea se ha observado que aquellos animales que presentan conducta de orientación y exploración durante sueño paradójico sin atonía, muestran un incremento en conducta exploratoria según lo demuestran pruebas de "campo abierto" (Morrison y Mann, 1981).

Mazoun y Rhines, (1946), reportan la existencia de una influencia inhibitoria, mediante la estimulación bulbar, sobre los reflejos medulares, la rigidez por decerebración y sobre respuestas evocadas de la corteza motora. Más adelante, Sakai y col. (1979), Sakai (1980), proponen dos centros supraspinales responsables de la atonía postural durante el sueño MOR: el peri locus coeruleus (PLC), y el núcleo reticular magnocelular (MC), en la

médula oblongada, el cual corresponde al centro inhibitorio medular de Magoun y Rhines.

Se postula que las neuronas del PLC ejercen una influencia excitatoria en las neuronas del núcleo mesencefálico durante el sueño paradójico; éste a su vez, tiene una influencia inhibitoria general en las motoneuronas espinales. En este trabajo, Sakai (1980) muestra, mediante registro unitario, que, al igual que en el PLC, hay cambios específicos en las neuronas del MC, que presentan una activación tónica altamente selectiva al sueño paradójico.

Los sustratos anatómicos para las conexiones aferentes y eferentes de las neuronas del núcleo mesencefálico, se han registrado mediante estudios con marcadores (Tohyama y col., 1977). Así, el MC recibe proyecciones aferentes directas que provienen del PLC, siendo el primero la principal fuente de la vía reticuloespinal ventromedial, la cual se proyecta a la médula espinal vía el funículo ventrolateral.

Otra hipótesis que sugiere como puede manifestarse el MOR sin atonía, ha sido planteada por Sastre y Jouvet, (1977) y Sastre (1978). Proponen que las estructuras pontinas que son responsables de la actividad FGO, juegan algún papel durante el desarrollo de los diferentes comportamientos. Así, se ha encontrado que los movimientos de la cabeza y la orientación visual se corresponden con la aparición de ondas FGO, por lo que se supone que dicha actividad podría estimular sistemas motores responsables de conductas típicas de la especie.

Los estudios basados en reflejos mono y polisinápticos, la depresión de la descarga recurrente producida por la estimulación de la raíz ventral y la depresión de las respuestas por estimulación directa de las motoneuronas (Pompeiano, 1976; Gassel y col., 1965), sirvieron para sustentar la hipótesis de que la atonía propia del MOR se debía a la hiperpolarización de las motoneuronas. Esta hipótesis se ha confirmado gracias a los métodos que permiten el registro intracelular en animales no anestesiados. La hiperpolarización tónica de las motoneuronas espinales, durante sueño paradójico fue reportada por Nakamura y col., (1978), Glenn y col. (1978).

Morales y Chase (1978), encontraron que las motoneuronas del tallo cerebral están hiperpolarizadas y la amplitud del reflejo masetórico se decrementa cuando el gato pasa del sueño lento a la etapa MOR. El paso de vigilia a sueño lento no muestra un cambio específico a nivel de la polarización de la membrana. En algunos casos hay un incremento en el nivel de polarización, especialmente cuando la transición de vigilia a sueño lento está acompañada por una reducción del tono muscular. Estos autores mencionan, que al igual que en el tallo cerebral, en la espina dorsal a nivel de la neuraxis, operan factores durante el sueño paradójico, que provocan hiperpolarización en las vías finales comunes a la motoneurona. Los dos mecanismos básicos que son responsables de la hiperpolarización son: inhibición post-sináptica y desfacilitación de los elementos tónicos presinápticos.

Otras áreas de la formación reticular medial, como los núcleos reticularis Pontis oralis y caudalis, presentan un incremento en su frecuencia de disparo, cuando el gato pasa de sueño lento a profundo. Esta actividad se relaciona con los movimientos oculares y las mioclonías.

Estudios extensos sobre la formación reticular han permitido conocer el papel que desempeña como sistema motor. Torvik y Brodal (1957), encontraron que más de la mitad de las células pontinas y medulares emiten proyecciones dentro de las regiones motoras ventrales de la espina dorsal descendiendo en la parte ventral del funículo lateral. Asimismo, se han realizado estudios que "rastrean" anatómicamente los núcleos de la formación reticular involucrados en la actividad motora, (Peterson, 1979; Cohen, 1978).

Recientemente se observó que las descargas de muchas células de la FRM, están directamente relacionados con la excitación de grupos musculares específicos (Siesel y McBinter, 1977). Registrando diferentes porciones de la formación reticular obtuvieron respuestas a estímulos de tipo auditivo, visuales y de dolor, además, se encontró una relación entre la actividad celular y movimientos específicos de la lengua, cuello, cabeza, orejas y miembros anteriores.

Si se impide la percepción de estímulos, la formación reticular pontina continúa activa, por lo que se considera más relacionada con la salida

motora, que con aferentes sensorias (Siegel, 1979).

Con base en los antecedentes ya mencionados, se propone que la desinhibición de las motoneuronas espinales debido a las lesiones del tecto pontino, permite la manifestación de la actividad de neuronas reticulares mediales, obteniéndose como resultado el fenómeno de sueño MOR sin atonía muscular. Haciendo uso de un inhibidor de la síntesis proteica, el Cloranfenicol, se espera disminuir, en animales lesionados, los disparos de dichas neuronas y por lo tanto, observar un retorno pasajero a la atonía muscular característica del sueño MOR.

MATERIALES Y METODOS

Para la implantación de electrodos, se utilizó la técnica estereotóxica, la cual consiste en mantener fija la cabeza del animal en experimentación en un aparato estereotómico mediante barras que se insertan en el conducto auditivo externo de ambos lados y pinzas que sostienen la mandíbula, así como el margen inferior de las órbitas oculares. Este método se basa en un sistema de coordenadas tridimensionales. Para medir distancias anteriores (A) y posteriores (P), el punto de partida es una línea interaural imaginaria que se extiende a través del cerebro desde un conducto auditivo hasta el otro. La línea media del cerebro sirve como el plano cero para designar sitios hacia la derecha e izquierda (L). El plano horizontal, paralelo al horizonte y en ángulo recto con respecto a los planos AP y L, tiene un punto cero que se sitúa 10 mm por encima de la línea interaural.

Los electrodos se colocan en una torre en la cual se mantienen fijos para ser implantados posteriormente de acuerdo a las coordenadas deseadas, las cuales se extraen de un atlas estereotómico que ha sido preparado como un mapa del cerebro.

Se utilizó un lote de 10 gatos de ambos sexos, con un peso entre 2.5 y 3.5 kg. Estos animales fueron implantados estereotóxicamente bajo anestesia con Pentobarbital Sódico (35 mg/kg) con electrodos para registro electroencefalográfico del ciclo vigilia-sueño, en condiciones de antisepsia.

IMPLANTACIONES

Se implantaron tornillos de acero inoxidable en el extremo del ojo, para registro de movimientos oculares; así como de la actividad eléctrica de la corteza parietal; alambre de acero inoxidable insertado en los músculos de la nuca y miembros anteriores para registro del electromiograma (EMG).

Asimismo, se colocaron bilateralmente en el cuerpo semiculado lateral, electrodos bipolares de acero inoxidable cubiertos con teflón, excepto 0.5 mm

en la punta, para el registro de espigas PGD. Se implantaron microelectrodos de acero inoxidable en la FRM, para registro de la actividad multiunitaria.

Todos los electrodos fueron soldados a un conector Amphenol, y se fijaron al cráneo con alfileres dental. Una vez terminada la implantación, los animales fueron inyectados con Benzetacil (1×10^6 unidades) para prevenir infecciones.

LESIONES

A los ratos previamente implantados con electrodos, se les practicaron lesiones electrolíticas bilaterales en el tegmento pontino para obtener el fenómeno de sueño MOR sin atonía muscular. Las coordenadas utilizadas fueron las siguientes (Snider y Niemer, 1970) :

AP -2.5, 3.5

L +/- 2.5

V - 4.0

Para realizar estas lesiones se usó un electrodo de acero inoxidable de 0.8 mm de diámetro, aislado con epoxy y expuesto 0.5 mm en la punta, el cual fue colocado estereotóxicamente con un ángulo de 45° respecto al plano horizontal, para evitar el tectum. La intensidad de corriente que se utilizó fue de 3 mA de corriente directa durante 30 segundos, con un estimulador Grass S 44.

Durante el periodo de recuperación de una semana aproximadamente, los animales lesionados fueron alimentados directamente por la boca, ya que presentaron dificultad al caminar y masticar. Asimismo, la vejiga fue vaciada por presión diariamente, puesto que estas lesiones tienen como consecuencia la pérdida temporal de la micción.

REGISTROS

Después de un periodo de habituación de una semana, durante la cual el animal se acostumbró a permanecer en la jaula de registro, comenzó la fase experimental que consistió en registros conductuales y electroencefalográficos durante sueño MOR. Estos últimos se hicieron en un polígrafo Grass de 8 canales.

Del grupo de 10 animales lesionados, 5 fueron seleccionados para realizar los experimentos, por presentar sueño paradójico sin atonía. Los otros gatos se usaron para estudio histológico.

Para llevar a cabo los registros conductuales se tomaron en cuenta los siguientes parámetros de acuerdo al área corporal involucrada:

POSICION: de la cabeza.- levantada, sobre el piso, ojos abiertos o cerrados.

del cuerpo.- echado, sentado o parado.

MOVIMIENTOS: sacudidas de las orejas y de las patas, vaivén de la cabeza e inmovilidad.

CONDUCTA: Olfateo, ataque, orientación.

A continuación se hace una descripción somera de estas actividades motoras:

Cabeza levantada.-se consideró así, cuando se encontraba en un nivel superior a las demás partes del cuerpo.

Cabeza sobre el piso.-esta se encuentra apoyada en la caja de registro.

Cabeza sobre las patas.-esta se encuentra descansando sobre las patas del animal.

Cuerpo echado.-El cuerpo del animal se haya descansando en su totalidad sobre el piso.

Sentado.-El gato se apoya en la parte posterior de su cuerpo y en las patas delanteras.

Parado:El animal se encuentra levantado sobre sus cuatro extremidades.

Movimientos de patas y orejas.-Se pueden presentar como sacudidas intermitentes o bien como movimientos prensiles y de orientación.

Inmovilidad.-Cuando el animal no realiza ningún movimiento.

Olfateo.-El gato pasa la nariz al piso, en una actitud que semeja el olfateo típico de esta especie.

Observando alrededor:Se presentan movimientos de orientación de la cabeza, fijándose la vista en objetos imaginarios. Generalmente precede a la conducta de ataque.

Ataque.-Se caracteriza por movimientos de tipo prensil de las patas,

lanzados hacia adelante en dirección a un objeto imaginario. Asimismo, la cabeza se mueve bruscamente de un lado a otro, como si el animal siguiera los movimientos de una 'presa'. Finalmente el gato salta hacia ella.

Dicha actividad motora fue registrada durante todos los periodos de sueño MOR en un forseto en el cual se anotaron signos positivos si el animal la presentó, y signos negativos cuando no fue así.

Las observaciones se llevaron a cabo cada dos minutos, anotandose la conducta que el animal efectuó durante 30 seg.

Estos registros se consideraron como controles y siempre precedieron a aquellos en los cuales se usaron fármacos, para los que se utilizó el mismo patrón de estudio conductual y electroencefalográfico. Para este fin, las cajas de registro fueron instaladas en un cuarto sonosomortiguado, y los animales fueron observados a través de un circuito cerrado de televisión (Sharp). Asimismo, uno de los gatos fue fotografiado durante algunos episodios de sueño MOR sin atonia.

El número total de periodos de sueño paradójico estudiados durante este trabajo fue de 473.

FARMACOS

Dos inhibidores de la síntesis proteica fueron utilizados para estos experimentos: Cloranfenicol (Sigma) y su análogo metil sulfonado, Tianfenicol. Ya que trabajos previos indicaron que este último no tuvo efecto sobre el sueño, se consideró, para los fines de este trabajo, como droga control.

Para el estudio con Cloranfenicol se usaron dos cantidades diferentes éste, 50 y 75 mg/kg de peso, via oral, para la obtención de una relación dosis respuesta.

El Tianfenicol fue administrado a una dosis de 75 mg/kg de peso, via oral. La aplicación de estos fármacos fue alternada en intervalos de una semana, repitiendose cada serie tres veces para cada uno de los animales.

Uno de los sujetos fue sometido a evaluación de los reflejos (extensor, enderezamiento y de escape), antes y después de la aplicación de Cloranfenicol, para verificar que las respuestas motoras no sufrieran modificación.

En otra serie de experimentos se administró un agente anticolinérgico, Sulfato de Atropina (Cooper Lauzier), via intraperitoneal, a una dosis de 0.8 mg/kg de peso, siguiendo el mismo método de estudio conductual.

Al finalizar el trabajo con cada animal, se llevo a cabo la histología del cerebro, para la verificación del sitio de lesión. La técnica usada fue la de perfusión intracardíaca, mediante la cual se hace circular solución salina fisiológica y posteriormente formol al 10 %, para obtener la fijación del tejido nervioso. Posteriormente, los cerebros fueron cortados en un criostato (Minotome) y teñido con la técnica de Kluver-Barrera (Violeta de Cresilo y Luxol Fast Blue).

Los resultados fueron procesados en una computadora Apple II Plus, obteniéndose así los porcentajes de la frecuencia de aparición de los eventos conductuales, los cuales se trataron estadísticamente con la prueba de χ^2 . Asimismo, se cuantificó la frecuencia de disparo multiunitario de la formación reticular mesencefálica de 24 períodos de sueño MOR en experimentos controles, Cloranfenicol 75 mg/kg y con Sulfato de Atropina, 0.8 mg/kg.

RESULTADOS

Efectos Postoperatorios: En aquellos animales en los cuales se obtuvo el fenómeno de sueño MOR sin atonía, se presentaron algunas anomalías posteriores a la lesión. Como consecuencia del trasecto que sigue al electrodo hacia el puente, se daña el cerebelo, por lo que los gatos presentaron lateralización al caminar (ataxia), dificultad para ingerir agua y alimentos (afasia), así como retención de orina. Sin embargo, estos efectos disminuyen en el transcurso de una a dos semanas, durante las cuales fue recuperado el control motor.

Durante la vigilia, la conducta de estos animales se nota un poco modificada con respecto a la normal. Apparentemente los gatos se muestran pre-dispuestos a jugar con las personas, mostrando mucha curiosidad por lo que les rodea.

Conductual y electroencefalográficamente se vio que los animales presentaron sueño de ondas lentas alternado con fase MOR sin atonía; sin embargo se observa una interrupción de los ciclos, al compararlo con gatos sin lesionar, en el sentido de que son más cortos, y el sueño paradójico se presenta con mayor frecuencia.

Sueño MOR sin atonía: De acuerdo con estudios previos, (Sastre, 1978; Morrison, 1979), las lesiones del tegmento pontino eliminan la atonía muscular propia del MOR e incluso generan conductas elaboradas durante esta fase de sueño, mientras que los otros criterios del sueño paradójico, se conservan. Así, el electroencefalograma muestra activación, las ondas PGO se presentan, manifestándose también las miclonías. Este estado se pudo distinguir claramente de la vigilia por la apertura de los ojos, ya que las pupilas están mióticas y las membranas nictitantes relajadas (fig. 3).

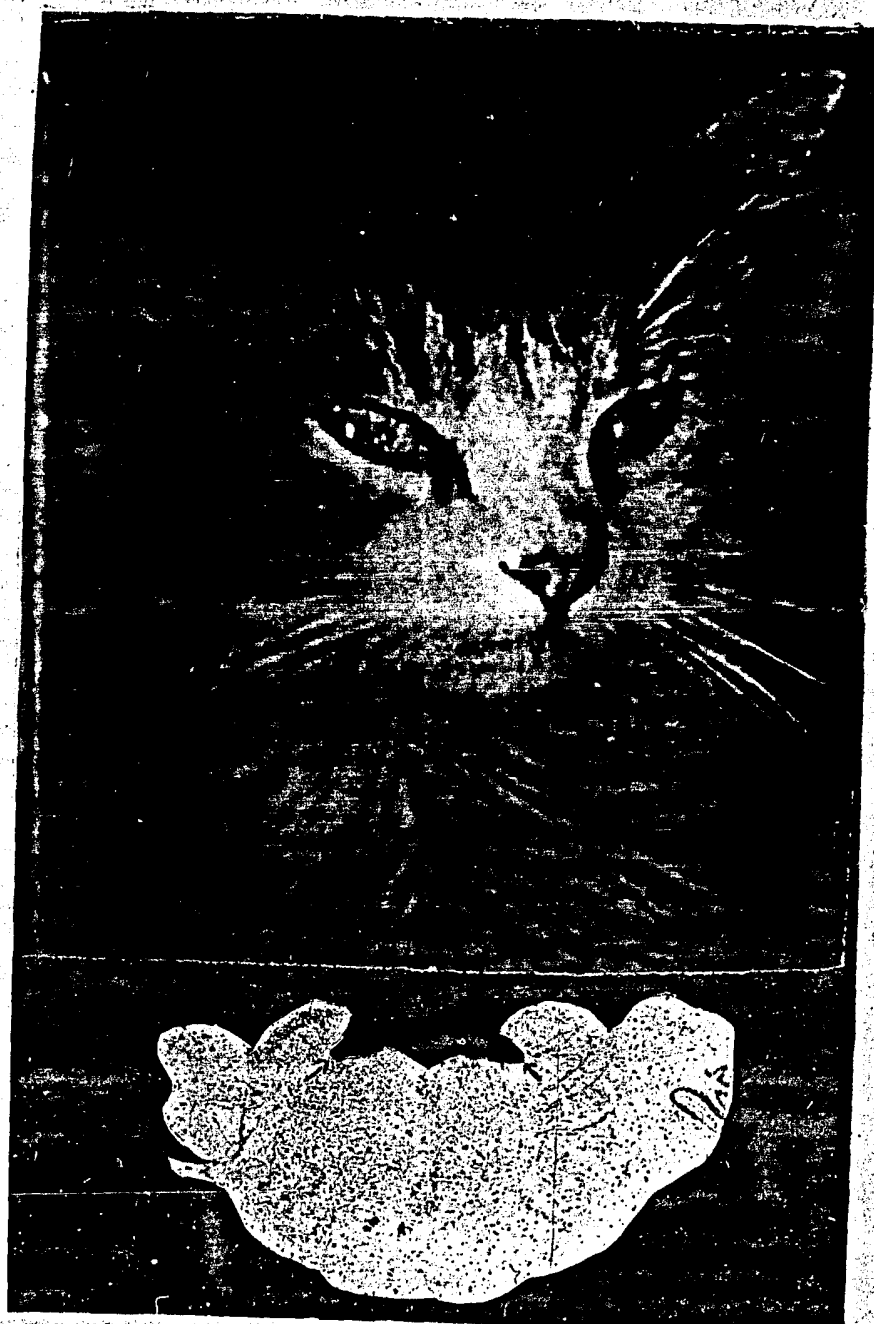


Figura 3.-Animal lesionado, en el cual se observan las membranas nictitantes relajadas y la miosis pupilar, durante un episodio de sueño MOR sin atonía. Asimismo se muestra en un corte de tallo cerebral el área destruida.

Se pudieron observar diferentes tipos de actividad motora durante los registros conductuales de sueño paradójico sin atonía, siendo en general homogénea en los cinco sates estudiados. La descripción de uno de estos episodios, es la siguiente: cuando el animal pasa de sueño lento a la fase MOR, pueden observarse miclonías que consisten en sacudidas de las orejas y vibrasas; súbitamente el animal abre los ojos y empieza a mover alternadamente las extremidades anteriores. Posteriormente, eleva la cabeza; que en algunas ocasiones puede presentar movimientos oscilatorios de un lado a otro (vaivén), para después desarrollar una conducta de orientación en la cual el sate "observa" a su alrededor a la par que tiene movimientos prensiles de las patas. Es de hacerse notar que esta conducta siempre precede a la de ataque, durante la cual el animal brinca sobre algún objeto imaginario, tratando de apresarlo. Intercaladas con estas manifestaciones motoras se pueden observar conductas de olfateo y movimientos de cola y de orejas. Toda esta actividad se desarrolla sin depender de estímulos medioambientales (figs. 4 y 5).

Otras conductas previamente descritas (Hendricks y col., 1982), como locomoción y limpieza, no fueron observadas en este caso, a excepción de los sates 9 y 91, que en dos ocasiones permanecieron de pie por pocos segundos, sin intentar caminar.

La amplitud de la actividad electromiográfica de la nuca y las patas no permaneció constante, sino que presentó oscilaciones entre periodos de silencio eléctrico (atonía), hasta niveles mayores de 200 μ V. Se pudieron correlacionar disparos fásicos de espigas PGO y actividad de la FRM con una alta amplitud del registro muscular.

Fármacos.-En la tabla I se muestra una comparación entre los porcentajes de la frecuencia de aparición de las distintas actividades motoras en experimentos controles y los efectos que sobre ellas tuvieron el Tienfernicol, así como el Cloranfenicol aplicado en dos diferentes dosis. Estos efectos pueden observarse con mayor claridad en las figura 6, donde se comparan gráficamente.

El análisis de estos datos permite apreciar que el Cloranfenicol

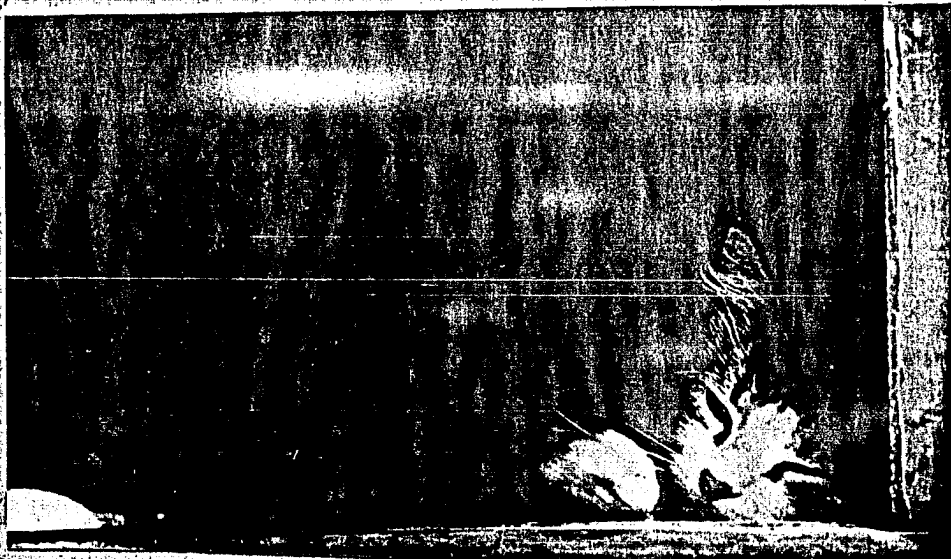


Figura 4.- Secuencia conductual durante un período de sueño MOR sin atonía. En la primera figura se observa como el animal abre los ojos y presenta movimientos prensiles de las patas. Posteriormente eleva la cabeza y realiza movimientos de orientación (figs. 2 a 4).



Figura 5.- Porción de un episodio de sueño MOR sin atonía, durante el cual se presentó conducta de ataque. 1.-El animal "observa" a su alrededor, adoptando después una actitud predatoria (2 y 3). Es de hacerse notar que en la segunda imagen el gato se encuentra en movimiento. 4.-Posteriormente hay un retorno a la conducta de orientación.

ESTUDIO	P. CUERPO			P. CABEZA			OJOS		MOVIMIENTOS				CONDUCTA				#
	E%	P%	S%	L%	SP%	SS%	A%	C%	MO%	VC%	MP%	I%	OA%	O%	AT%		
CONTROL	30.5	1.8	67.5	97.5	1.8	0.6	100	0.0	20.7	43.2	85.3	3.0	89.6	18.2	67.6	164	
CAF 50	82.4	0.0	17.6	70.3	23.1	6.6	84.6	12.1	22.0	20.9	64.7	9.9	53.8	3.3	17.6	91	
CAF 75	95.0	0.0	5.0	33.0	32.0	27.0	66.0	34.0	5.0	45.0	46.0	30.0	22.0	0.0	5.0	100	
TAF 75	77.5	0.0	22.5	87.5	5.0	5.0	100	0.0	30.0	45.0	73.5	2.5	47.5	27.5	22.5	40	

TABLA I. Se presentan los porcentajes de la frecuencia de aparición de las actividades motoras en estudios. Controles, con Cloramfenicol 50 y 75 mg/kg de peso y Tiamfenicol 75 mg/kg.

E = echado	L = levantada	A = abiertos	MO = movimiento orejas	I = Inmovilidad
P = parado	SP = sobre patas	C = cerrados	VC = vaiven de cabeza	OA = Observando alrededor
S = sentado	SS = sobre suelo	# = No. de períodos MOR	MP = movimiento de patas	O = Olfateo
				AT = Ataque

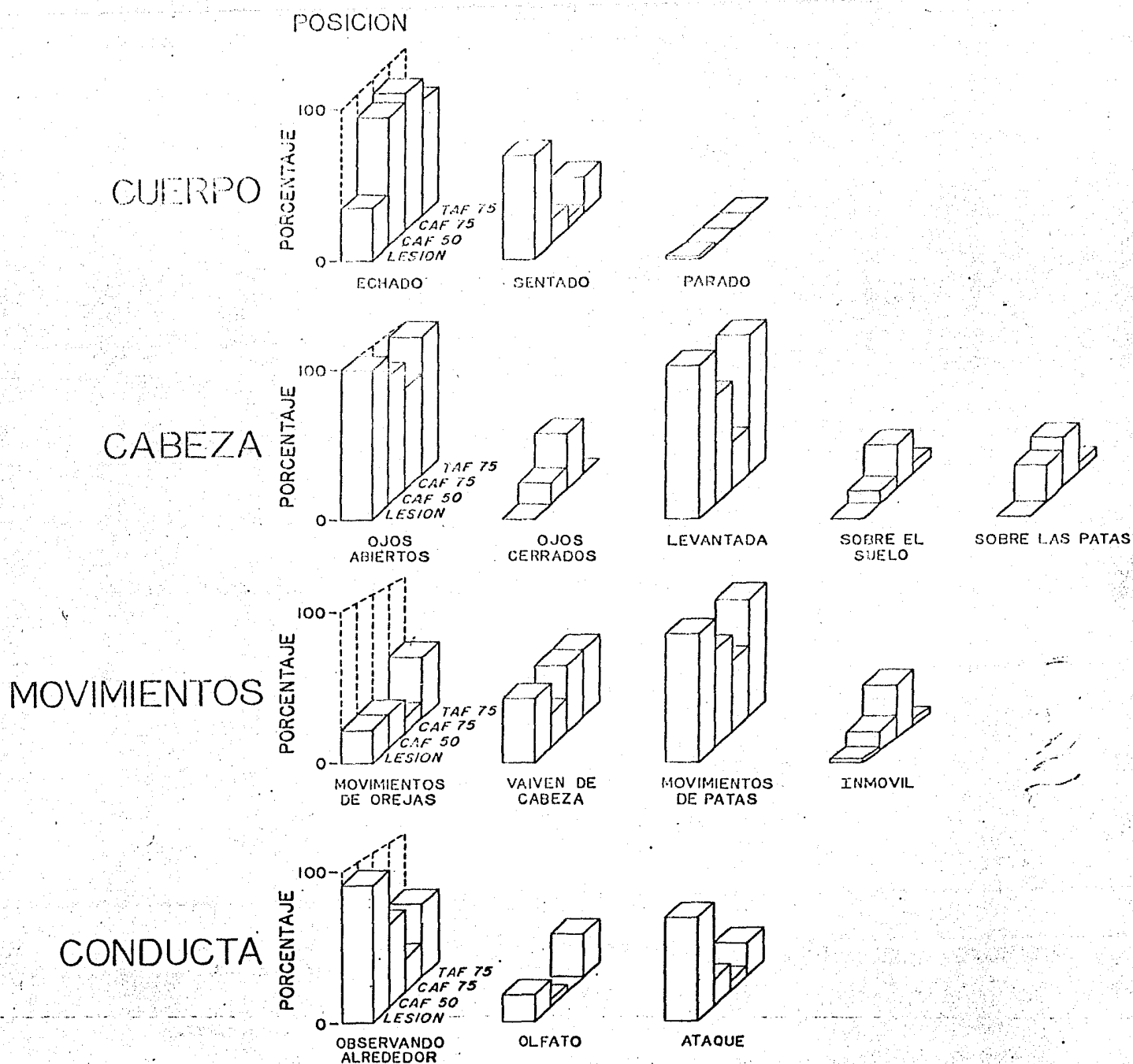


Figura 6.-Gráfica tridimensional en la que se comparan los efectos que tienen el Cloramfenicol y el Tiamfenicol sobre la actividad motora durante sueño MOR sin atonía.

disminuye la actividad motora durante sueño MOR sin atonía, observándose una relación dosis-respuesta en la cual el CAF 75 mg/kg de peso tiene una mayor inhibición que el CAF 50 mg/kg.

Aquellas actividades en las que fue más notoria la acción de las drogas, fueron las siguientes: Durante los registros controles, la cabeza de los animales permaneció levantada el 97.5 % de las veces, al aplicar CAF 50, hubo una disminución de hasta 70.3 % y una de 33 % para CAF 75. Con respecto a los periodos de inmovilidad, se obtuvieron los siguientes porcentajes, que se mencionan en el mismo orden que los anteriores: 3.0 %, 9.9 % y 30 % respectivamente.

Las conductas de ataque y orientación también mostraron una marcada disminución como respuesta al CAF. Así, para la primera, los porcentajes fueron 67.6 %, 17.6 % y 5.0 %, mientras que para la conducta de orientación se encontraron estos valores: 89.6 %, 53.9 % y 22 %.

En este caso, el Tianfenicol fue usado como droga control, y sus efectos no muestran una diferencia significativa si se comparan con las conductas de los ratos lesionados (controles), a excepción de la conducta de orientación que se vio disminuida del 89.6 % al 47.5 % y la conducta de ataque en la que se ve un decremento del 67.6 % al 22.5 %.

Los resultados de la prueba estadística X², para estos experimentos se muestran en la tabla II.

Tres parámetros electroencefalográficos fueron analizados durante 26 periodos de sueño MOR sin atonía, en estudios controles, con Cloranfenicol 75 mg/kg de peso y Atropina 0.8 mg/kg.

Dichos parámetros fueron:

- a) La medición del electromiograma (EMG)
- b) La cuantificación de la actividad PGO por minuto.
- c) La cuantificación de la actividad multiofensiva de la formación reticular mesencefálica por segundo.

	P.CUERPO	P.CABEZA	MOVIMIENTOS	CONDUCTA
CONTROL vs CAF 75	$P < .001$	$P < .001$	$P < .001$	$P < .02$
CONTROL vs CAF 50	$P < .001$	$P < .001$	$P < .001$	$P < .01$
CONTROL vs TAF 75	$P < .001$	N S	N S	$P < .05$

N S = No hay diferencias significativas

TABLA II .SIGNIFICANCIA DE LOS PARAMETROS CONDUCTUALES ENTRE
LOS GRUPOS CONTROLES Y LOS TRATADOS FARMACOLOGICAMENTE.

Ver resultados en la tabla III y figuras 7 y 8.

a) El nivel del tono muscular, medido a través del EMG (en microvolts), fue dividido en periodos de atonia, tono muscular constante (de 25 a 50 μV) y actividad muscular fásica (de 50 μV en adelante).

El porcentaje de tiempo y el error estándar para cada uno de estos periodos, respectivamente fue 61.9 ± 6.8 , 30.9 ± 6.6 y 6.9 ± 1.5 durante los controles, después de la aplicación del CAF 75 estos valores fueron 92.7 ± 2.4 , 3.7 ± 1.4 y 1.7 ± 0.7 . Posterior a la aplicación de Atropina, se obtuvieron los siguientes porcentajes: 74.1 ± 3.0 , 17.9 ± 3.2 y 8.0 ± 1.5 .

Estos resultados muestran que el Cloranfenicol produce un incremento en los periodos de atonia, manifestándose en una disminución de la actividad muscular durante sueño MOR; mientras que la Atropina no mostró efectos sobre la actividad muscular fásica. Asimismo, con este fármaco, se nota un ligero aumento en el porcentaje de tiempo sin actividad muscular con respecto al control y una disminución de la actividad muscular tónica (fig. 9).

b) La frecuencia de aparición de ondas PGO por minuto fue cuantificada, obteniéndose así los siguientes promedios:

Control: 50.52 ± 3.3

Cloranfenicol: 45.0 ± 2.2

Atropina: 28.2 ± 1.4

Estos datos nos permiten ver que la Atropina disminuye significativamente el número de PGO/min., comparada con el control y el CAF 75.

c) La cuantificación del registro multiunitario (AMU) de la FRM por segundo aporta los siguientes datos:

Control: 17.15 ± 1.4

Atropina: 21.7 ± 2.7

Cloranfenicol: 3.6 ± 1.1

	CONTROL	CAF	ATROPINA
PGO/MIN	50.52 $\pm$ 3.3	45.0 $\pm$ 2.2	28.2 $\pm$ 1.4
AMU/SEG	17.15 $\pm$ 1.1	8.6 $\pm$ 1.1	21.7 $\pm$ 2.7
% de tiempo de atonía	61.9 $\pm$ 6.8	92.7 $\pm$ 2.4	74.1 $\pm$ 3.0
% de tiempo de actividad muscular constante	30.9 $\pm$ 6.6	3.7 $\pm$ 1.4	17.9 $\pm$ 3.2
% de tiempo de actividad muscular fásica	6.9 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 1.5

TABLA III. DATOS QUE MUESTRAN LOS EFECTOS QUE EJERCEN EL CLORAMFENICOL Y LA ATROPINA SOBRE TRES PARAMETROS DEL MOR.

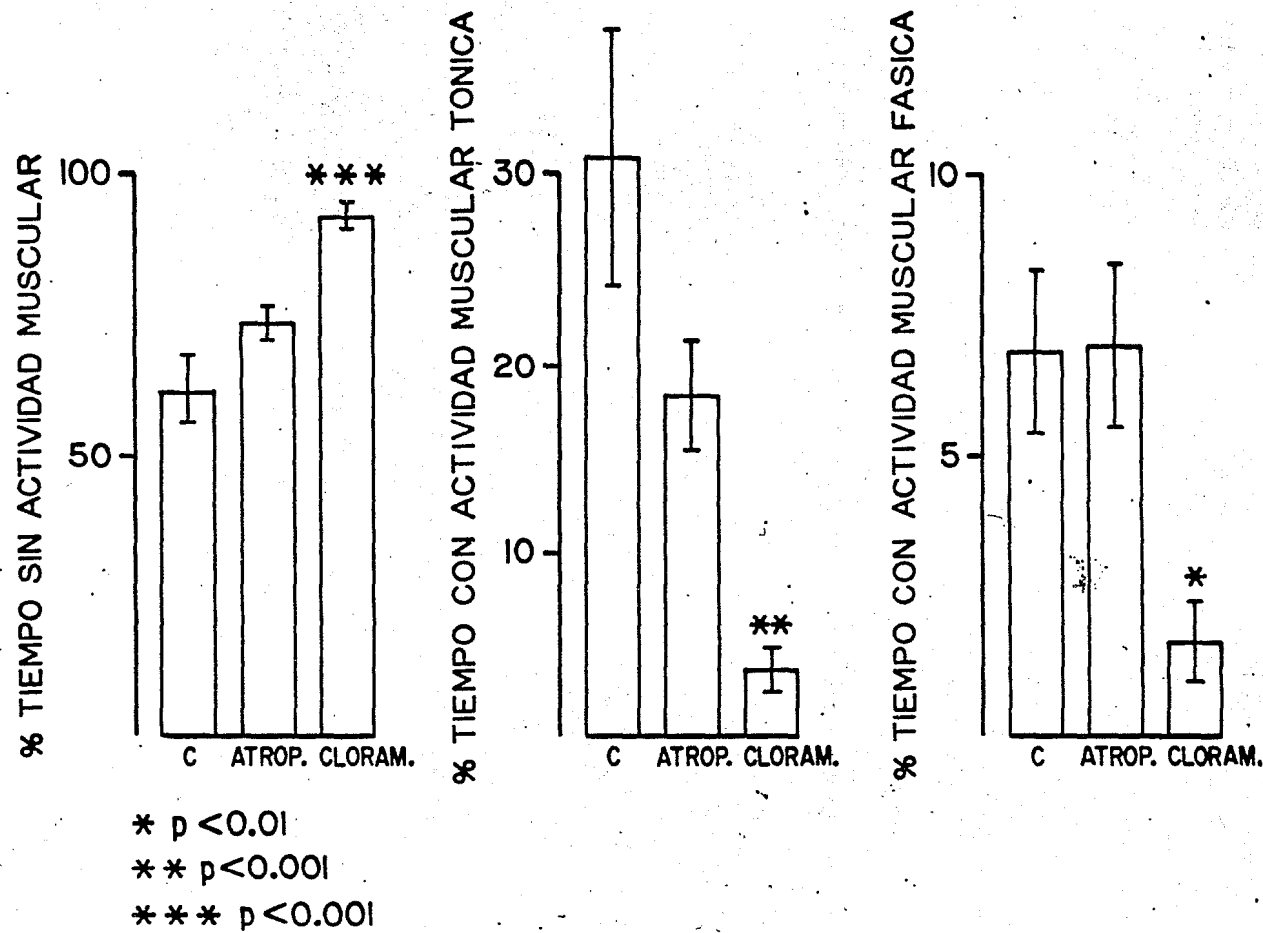


Figura 7.-Gráfica en la que se observan los efectos de la Atropina y el Clorazepato sobre el tono muscular en animales lesionados.

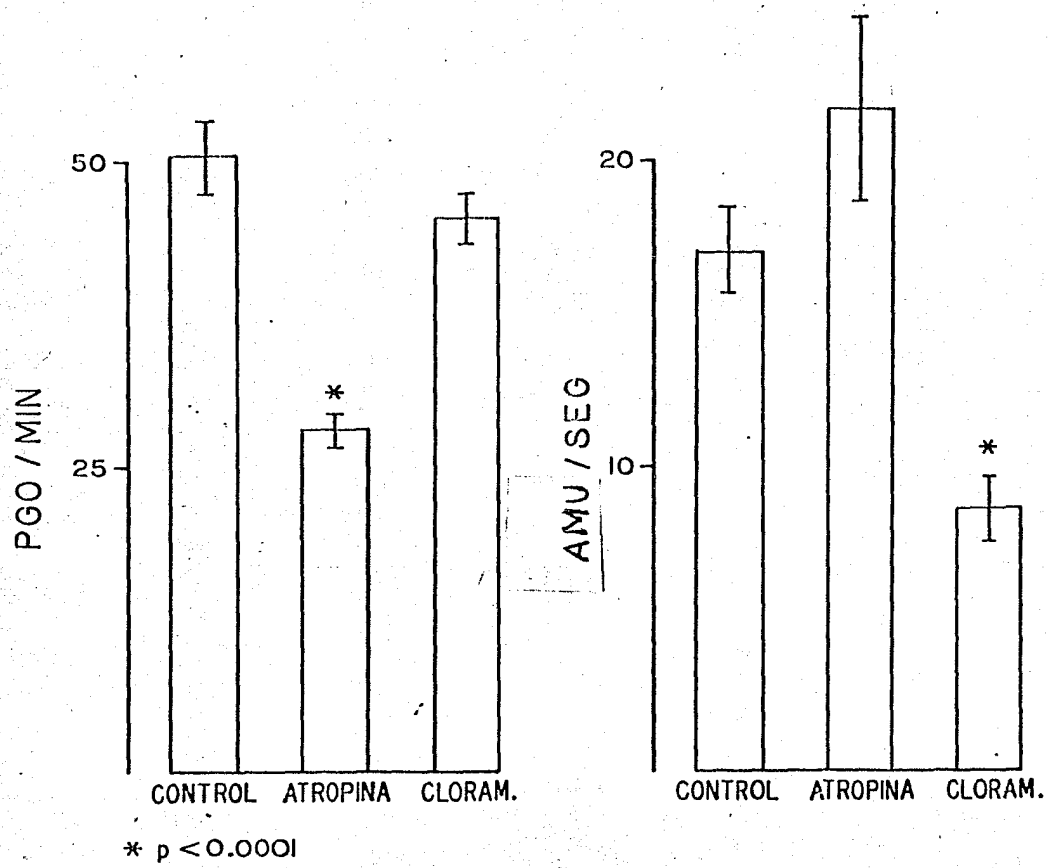
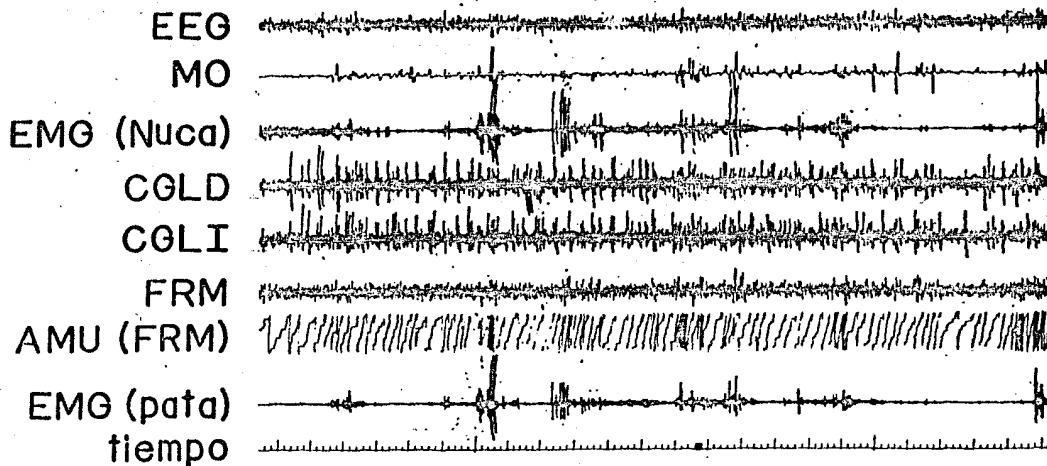
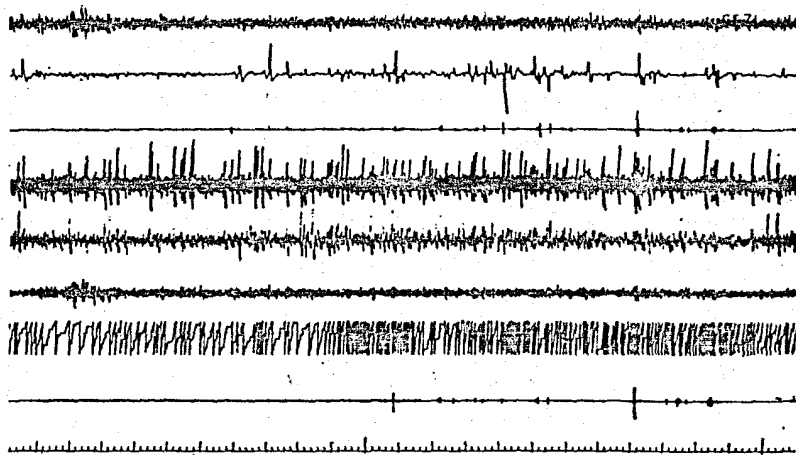


Figura 8.-Gráfica en la que se observan los efectos de la Atropina y el Clorazepato sobre las espigas PGO y el registro de la actividad multiunitaria de la FRM.

LESION TEGMENTO Pontino



LESION T. P. + CLORAMFENICOL



LESION T. P. + ATROPINA

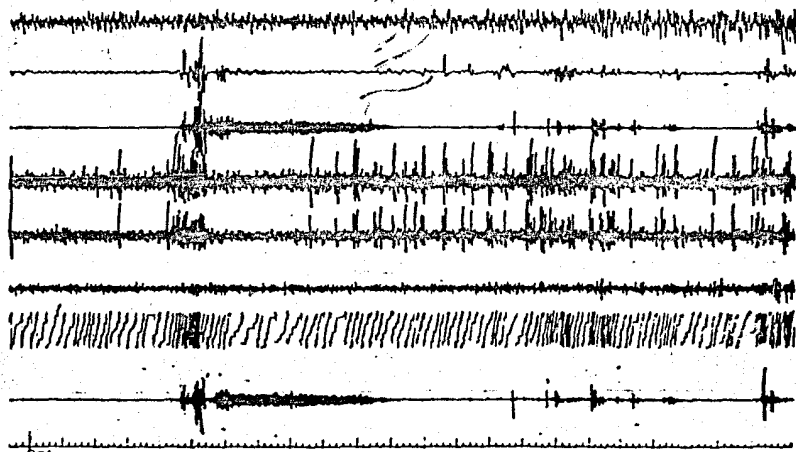


Figura 9.-Registros polisgráficos de porciones de tres períodos de sueño MOR: En el primero se observa una pérdida de la atonía (EMG) posterior a la lesión, mientras que después de administrar Cloranfenicol el tono muscular se abate. A pesar de que la Atropina disminuye las espigas PGO de los cuerpos geniculados (CGL), la falta de atonía se conserva.

EEG-Electroencefalograma
MO - Movimientos oculares
EMG-Electromiograma

FRM-Formación Reticular Mesencefálica
AMU-Actividad multiunitaria de la FRM

En donde se observa un decremento de la actividad multunitaria posterior a la aplicación del Cloranfenicol 75 y un ligero aumento de esta, después de administrar Atropina.

Para finalizar el estudio histológico de los animales lesionados, muestra que la región involucrada en la pérdida de la atonía muscular durante sueño paradójico tiene la siguiente localización anatómica: se extiende desde la porción media del nervio motor del trigémino hasta la raíz mesencefálica del mismo; dorsalmente involucra la formación reticular incluyendo la sustancia gris periaqueductal, y la zona medial al brachium conjunctivum (fig. 10).

En la figura 11 se pueden observar los cortes del tallo cerebral de aquellos animales que no presentaron el fenómeno. Aunque estas lesiones afectaron en parte las regiones antes mencionadas, no fueron efectivas en eliminar el tono muscular. Comparando las figuras 9 y 10 podemos ver que existen diferencias en el tamaño y la simetría de dichas lesiones. Así, en el gato 6 se ve que la lesión es muy grande; en el gato 3 esta se extiende caudalmente al núcleo ventricular y ventralmente a la formación reticular. En el animal 5, el área lesionada es muy pequeña.

GATO No.

93

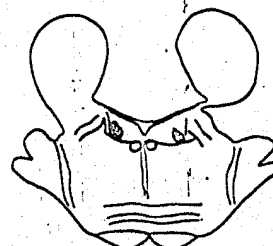
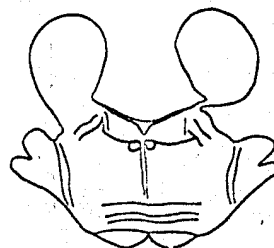
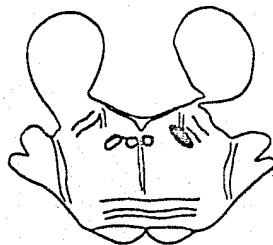
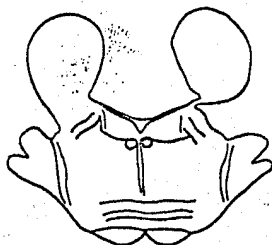
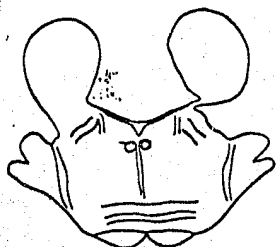
91

99

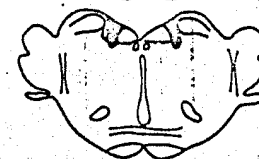
9

7

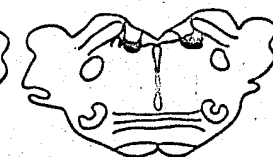
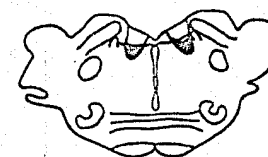
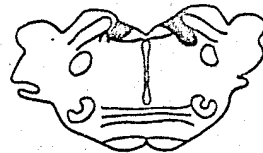
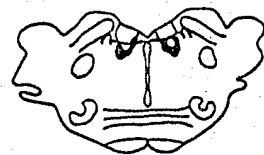
P: 3.0



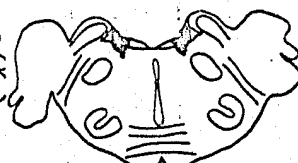
3.5



4.0



4.5



5.0

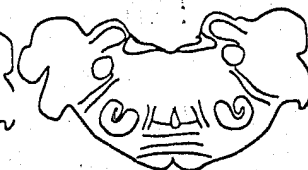
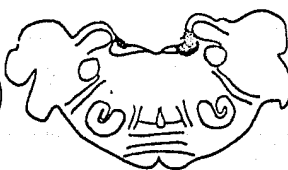
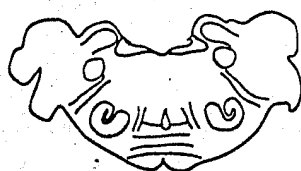


Figura 10.-Cortes esquemáticos del tallo cerebral de aquellos animales que presentaron sueño MOR sin atonía muscular. El área lesionada se marca con color obscuro. Los planos de acuerdo al nivel del tallo cerebral se designan por los números que se encuentran debajo de la P (Posterior).

GATON No.

6

22

3

5

105

P: 2.0

2.5

3.0

3.5

4.0

4.5

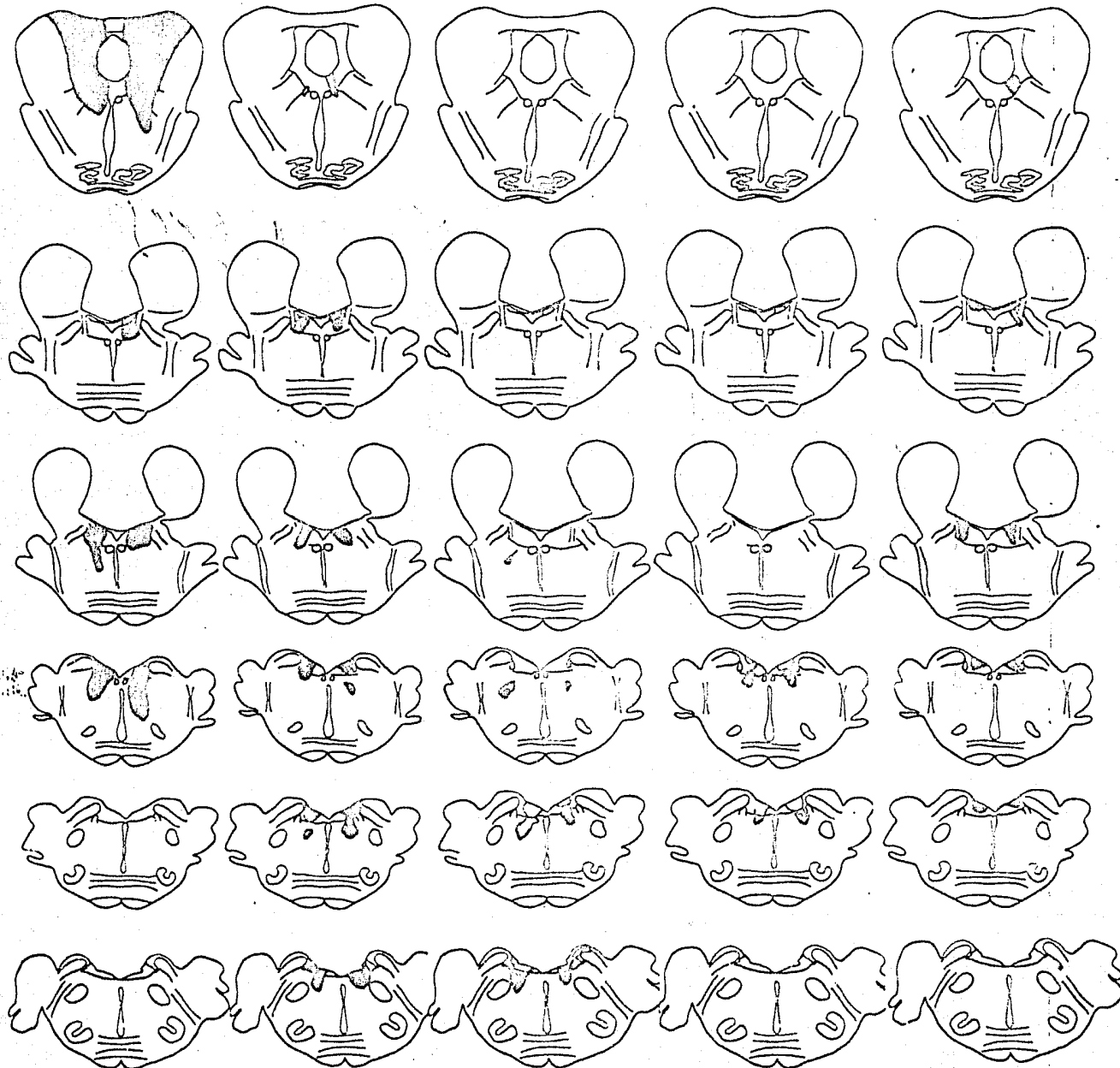


Figura 11.-Cortes esquemáticos del tallo cerebral de los 5 animales que no presentaron sueño MOR sin atonía. Las lesiones se marcan con color oscuro. Los planos de acuerdo al nivel del tallo cerebral se designan por los números que se encuentran debajo de la P (posterior).

DISCUSION

Como primer punto, analizaremos el fenómeno de sueño MOR sin atonía muscular, el cual se obtuvo mediante lesiones del tegmento pontino dorsolateral. Debido a que esta preparación es efectiva solo cuando se realizan lesiones pequeñas en un área restringida del puente, la obtención del mencionado fenómeno no resulta sencilla. Comparando las regiones anatómicas lesionadas, se observa que a pesar de existir mucha similitud entre ellas no todas tuvieron la propiedad de eliminar la atonía. Las diferencias visibles entre dichas lesiones son el tamaño, la extensión y la bilateralidad, características que nos hablan de la especificidad de las neuronas responsables de abolir el tono muscular.

Se ha sugerido (Sakai, 1980), que la atonía durante el sueño MOR es producida por influencias inhibitorias ejercidas por los motoneuronas espinales que se originan en el *peri locus coeruleus* alfa, quienes se proyectan, via el tracto tegmentoreticular al núcleo mesencefálico de la formación reticular bulbar. Esta evidencia sugiere que la región del *locus coeruleus* está involucrada de alguna manera con los mecanismos de la atonía durante el sueño paradójico; sin embargo, las lesiones situadas en el tracto tegmentoreticular (Hendricks y col., 1982), no dan como resultado conductas elaboradas, probablemente porque existen varias rutas hacia la región inhibitoria. Estos resultados tampoco explican la conducta observada en los gatos lesionados.

Por otra parte, existe la hipótesis de que la conducta desarrollada durante sueño MOR, no depende exclusivamente de la desinhibición de motoneuronas, sino también de la desinhibición de sistemas motores específicos, localizados en el tallo cerebral. De aquí que, dependiendo del sitio lesionado se puedan obtener diferentes conductas.

En este caso, la actividad motora de los cinco gatos estudiados fue básicamente la misma, debido a que las coordenadas de lesión que se usaron fueron iguales para todos los animales. Probablemente por esta razón no fueron observa-

das otras conductas descritas previamente en la literatura.

Asimismo, la observación continua de los animales en experimentación permitió confirmar reportes anteriores en los que se menciona que los gatos lesionados son más activos durante la vigilia que los normales (Morrison y col., 1981). Estos datos sugieren que la lesión afecta mecanismos inhibitorios relacionados con el control motor durante la vigilia. Los resultados obtenidos en este trabajo podrían apoyar dicha idea, ya que se ha visto (Siedel y col., 1977) que existen grupos de neuronas en la formación reticular medial los cuales son responsables de la inervación de musculatura proximal y distal. Estas neuronas se encuentran muy activas durante MOR y en relación a movimientos específicos llevados a cabo durante la vigilia. Como se ha descrito con anterioridad (Drucker y col., 1982), en este trabajo se muestra que el CAF produce una disminución en la frecuencia de disparo de la FRM durante el sueño. Paradójicamente dichos episodios también se vio un notable decremento en el tono muscular que se refleja conductualmente en los animales lesionados.

Basandonos en estos hallazgos sugerimos que la actividad motora desarrollada durante sueño MOR sin atonía, podría ser el resultado de la actividad de neuronas reticulares mediales, las cuales, en condiciones normales no pueden manifestarse durante esta fase de sueño. Por lo tanto, el retorno de la atonía después de la administración del CAF, podría deberse a una disminución de los disparos de estas neuronas de la formación reticular.

En estudios previos (Petitjean, 1979), se analizó el efecto que tiene el Tienfenicol sobre el ciclo vigilia-sueño; encontrándose que este inhibidor de la síntesis proteica no modifica el sueño MOR, como si lo hace el Cloranfenicol. Por esta razón, se consideró, para los fines de este trabajo, que dicho antibiótico podría ser usado como un buen control; sin embargo, de acuerdo a los resultados, podemos ver que la posición del cuerpo y las conductas, muestran diferencias significativas con respecto al control, es decir, disminuyen, mientras que los movimientos y la posición de la cabeza no se afectan. A pesar de esto su acción sobre el tono muscular no muestra efectos tan drásticos como los que ejerce el CAF.

Por otra parte, se ha propuesto que durante la fase MOR se llevan a

cabo funciones como la programación cerebral de la conducta innata y la consolidación de la memoria (Sastre, 1978), permitiendo, durante la vigilia, que los comportamientos instintivos propios de una especie se ajusten perfectamente a las condiciones de supervivencia. Así, estos sistemas motores preprogramados, podrían seleccionarse por la actividad PGO y manifestarse conductualmente en los animales con sueño MOR sin atonia.

Partiendo de los antecedentes que indican que las ondas PGO dependen de mecanismos colinérgicos (Jacobs y col., 1972), uno de los experimentos llevados a cabo en el presente trabajo, consistió en aplicar Sulfato de Atropina, obteniéndose una disminución en la frecuencia de aparición de las PGO. Después de la administración de este fármaco no se observaron cambios significativos en el grado de actividad muscular fásica o en las manifestaciones conductuales. Estos resultados sugieren que la actividad motora en animales lesionados no dependen de la actividad PGO.

El sueño fue considerado durante mucho tiempo como una condición de completa inactividad y relajación. Estudios más profundos mostraron que, contrariamente a lo que se suponía, durante esta fase existe un estado de gran actividad cerebral muy parecida a la que se presenta en vigilia; sin embargo, no puede manifestarse conductualmente porque las eferentes motoras están bloqueadas. Esta información nos lleva a pensar que la actividad cerebral que ocurre durante el sueño, de alguna manera permite, cuando menos en los mamíferos, una mejor adaptación y capacidad de responder a los estímulos del medio ambiente durante la vigilia.

Los conocimientos que hasta ahora se han podido obtener gracias al fenómeno de sueño MOR sin atonia, podrían, más adelante, ayudar a comprender los mecanismos responsables de algunas patologías asociadas al sueño, como son la Narcolepsia, caracterizada por lapsos en los cuales un sujeto pasa impredeciblemente de la vigilia al MOR, o de la vigilia a un estado de parálisis sin pérdida de la conciencia y las Apneas, o sea la pérdida de la respiración durante el sueño.

BIBLIOGRAFIA

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

Berser, H. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Arch. F. Psychiat.* 87:527-570 (1929).

Rizzi, E., Brooks, B. Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Arch. Ital. Biol.* 101:666-680 (1963).

Carli, G., Zanchetti, A. A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. Ital. Biol.* 103:751-788 (1965).

Cohen, E. Pontine reticular formation neurons and motor activity. *Science* 199:207-211 (1978).

Cunningham, R., Bridgers, W. Brain and liver mitochondrial protein synthesis potassium dependent Chloramphenicol inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 38: 99-105 (1970).

Chiu, T., Babitch, J. Externally disposed polypeptides of chick brain mitochondria. *Brain Research.* 189:119-128 (1980).

Drucker-Colin, R., Rojas Ramirez, J., Vars, J., Monroy, G., Hernandez Peon, E. Effect of cross perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. *Brain. Res.* 23:269-273 (1970).

Drucker-Colin, R., Spanis, R. Neurohumoral correlates of sleep, increase of proteins during rapid eye movements sleep. *Experientia.* 31:551-552 (1975).

Drucker-Colin, R., Spanis, R., Cotman, C. Changes in protein perfusates of free-

ly moving cats: Relation to behavioral state. *Science* 187:1963-1965 (1975).

Drucker-Colin, R., Granis, C., Mungai, J., Gassin, L. Growth Hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. *Neuroendocrinology* 18:1-8 (1975).

Drucker-Colin, R., Benitez, J. REM sleep rebound during withdrawal from chronic amphetamine administration is blocked by Chloramphenicol. *Neuroscience Letters* 6:267-271 (1977).

Drucker-Colin, R., Zamora, J., Bernal, G., Sosa, B. Modification of REM sleep and associated phasic activities by protein synthesis inhibitors. *Exp. Neurol.* 63: (1979).

Drucker-Colin, R., Bowercox, S., McGinty, D. Sleep and medial reticular responses to protein synthesis inhibitors. Effects of Chloramphenicol and Tiamphenicol. *Brain Research* 252:117-127 (1982).

Ferrari, V., Friseri, G., Lodola, E., Sperotti, L. *Tiamfenicol: basi sperimentali e cliniche di un nuovo antibiotico*. Zambon, Milano (1968).

Flexner, L., Roberts, R., De la Haba, G. Loss of recent memory in mice as related to regional inhibition of cerebral protein synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 52:1165-1169 (1964).

Gassel, M., Marchisfava, F., Pompaiano, O. An analysis of the supraspinal influences acting on motoneurons during sleep in the unrestrained cat. *Arch. Ital. Biol.* 103:24-44 (1965).

Glenn, L., Foutz, A., Dement, W. Membrane potential of spinal motoneurons during natural sleep in cats. *Sleep* 2:199-204 (1978).

Hendricks, J., Morrison, A., Mann, G. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* 239:81-105 (1982).

Henkes, K., Morrison, A. A re evaluation of the effects of lesion of the pon-

tine tementum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. *Acts Neurobiol. Exp.* 34:215-232 (1974).

Henriksen, S., Jacobs, E., Dement, W. Dependence of REM sleep PGO spikes on cholinergic mechanisms. *Brain. Res.* 48:412-416 (1972).

Jacobs, E., Henriksen, S., Dement, W. Neurochemical basis of the PGO wave. *Brain Res.* 48:406-411 (1972).

Jones, E., Moore, R. Catecholamine containing neurons of the locus coeruleus in the cat. *J. Comp. Neur.* 157:43-52 (1974).

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

Jouvet, M., Delorme, J. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol.* 159:895-899 (1965).

Jouvet, M. Neurophysiology of the states of sleep. *Phys. Rev.* 47 (1967).

Jouvet, M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163:32-41 (1969).

Kitshamer, K., Valatx, J. Effet du Chloramphenicol et du Tiamphenicol sur le sommeil de la souris. *C. R. Soc. Biol.* 169:1522-1525 (1975).

Kroon, A., Jansen, R. The effects of low concentrations Chloramphenicol on beating rat heart cells in tissue culture. *Biochem. Biophys. Acta* 155:629-632 (1968).

Masoun, H., Rhines, R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *Jour. Neurophysiol.* 9:165-171 (1946).

McGinty, D., Brucker-Colin, R., Bowersox, S. Reticular formation unit discharge in behaving cats. *Exp. Neurol.* 75:407-419 (1982).

Mendelson, W., Seater, S., Gold, P., Gillin, J. The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose response study. *Biol. Psychiat.* 15:613-618 (1980).

Morales, F., Chase, M. Intracellular recording of lumbar motoneurons membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.* 62:821-827 (1978).

Morrison, A. Brain stem regulation behavior during sleep and wakefulness. *Prog. Psycho.* 2:91-131 (1979).

Morrison, A., Hendricks, J., Bowker, R. A new role for the locus coeruleus. *Soc. Neuro. Abst.* 3:256 (1977).

Morrison, A., Mann, G. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 4:247-257 (1981).

Nakamura, Y., Goldberg, L., Chandler, S., Chase, M. Intracellular recording of triseminal motoneuron activity during sleep in the cat. *Science* 199: 204-207 (1978).

Oswald, L. Human brain protein, drugs and dreams. *Nature* 223:893-897 (1969).

Peterson, B. Reticulospinal projections to spinal motor nuclei. *Ann. Rev. Physiol.* 41:127-140 (1979).

PetitJean, F., Euda, C., Janine, M. Effects du Chloramphenicol sur le sommeil du chat. Comparison avec le Tiamphenicol, le erythromicine et le oxytetracycline. *Psychopharmacology* 66:147-153 (1979).

Pompeiano, O. Mechanisms responsible for spinal inhibition during desynchronized sleep: Experimental study. *Adv. in Sleep Res.* 3:411-439 (1976).

Ramirez, G. Synaptic plasma membrane protein synthesis: selective inhibition by Chloramphenicol in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 50:452-458 (1973).

Rechtschaffen, A., Kales, A. Editors. A manual of standardized terminology,

techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Brain Research Institute, 1973.

Rojas-Ramirez, J., Aguilar, E., Posadas, A., Bernal, J., Drucker-Colin, R. The effects of various proteins synthesis inhibitors on the sleep-wake cycle of rats. Psychopharmacology, 53:147-150 (1977).

Rooden, D. & Wilkie, D. In: The biogenesis of Mitochondria. London: Methuen Co. 338-339 (1968)

Sakai, K. Some anatomical and physiological properties of ponto mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. The Ret. For. Rev. 427-447 (1980).

Sakai, K., Kanemori, N., Jouvet, M. Activities unitaires spécifiques du sommeil paradoxal dans la formation reticulée bulbaire chez le chat non restreint. C. R. Acad., SC. 289-557-561 (1979).

Sastre, J., Jouvet, M. Le comportement onirique du chat. Physiol. Behav. 22: 979-989 (1979).

Sastre, J. Effects des lésions du tégument pontique sur l'organisation des états du sommeil chez le chat, These, Lyon, France 1-256 (1978).

Siesel, J., McGinty, D., Bredlove, A. Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. Exp. Neurol. 56:553-573 (1977).

Siesel, J. Behavioral functions of the reticular formation. Brain Res. 1: 69-105 (1979).

Siesel, J., McGinty, D. Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity. Science 196:678-680 (1977).

Snider, R., Niemer, W. A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, 1970.

Stern, W., Morgane, F. Effects of Growth Hormone on sleep. Brain neurochemistry and behavior. Neurobiology of sleep and memory. 373-400 (1977).

Stern, W., Jalowiec, E., Shabshelowitz, H. & Morgane, P. Effects of Growth Hormone on sleep-waking patterns in cats. *Horm. Behav.* 6:189-169 (1975).

Takahashi, Y., Kennis, D., Daughaday, W. Growth Hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.* 47:2079-2090 (1968).

Tohyama, M., Sakai, K., Salvetti, D., Touret, M., Jouvet, M. Spinal projections from the lower brain stem in the cat as demonstrated by the horse radish peroxidase technique. *Brain Res.* 173:383-403 (1979).

Torvik, A., Brodal, A. The origin of reticulospinal fibers in the cat. *Anat. Rec.* 128:113-137 (1957).

Villablanca, J. Behavioral and polygraphic study of sleep and wakefulness in chronic decerebrate cats. *Elec. Clin. Neurophysiol.* 21:1562-1577 (1966).