

50
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE CIENCIAS

**MICROINYECCION DE CARBACOL EN EL
AREA X: EFECTO SOBRE LA ACTIVIDAD
PONTO-GENICULO-OCCIPITAL
EN EL GATO RESERPINIZADO**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A

PERLA GUADALUPE DIAZ TORRES

MEXICO, D. F.

1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	PAGINA
RESUMEN	1
PROLOGO	2
A) INTRODUCCION:	8
I. FUNDAMENTOS TEORICOS DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA ..	8
1) VIGILIA	11
1.1) ELECTROFISIOLOGIA	11
1.2) SUSTRATOS ANATOMICOS	11
1.3) NEUROQUIMICA	13
2) SUEÑO	15
2.1) SUEÑO DE ONDAS LENTAS (SOL)	16
2.1.1) Electrofisiología	16
2.1.2) Características Fisiológicas	17
2.1.3) Sustratos Anatómicos	18
2.1.4) Neuroquímica	19
2.2) SUEÑO CON MOVIMIENTOS OCULARES RAPI- DOS (MOR) O PARADOJICO (SP)	21
2.2.1) Electrofisiología	23
2.2.2) Características Fisiológicas	23

	PAGINA
2.2.3) Sustratos Anatómicos	27
2.2.4) Neuroquímica	30
II. ACETILCOLINA Y SUEÑO	33
1) EL SISTEMA COLINERGICO	38
2) LIBERACION DE ACETILCOLINA CORTICAL	40
III. ACTIVIDAD PONTO GENICULO OCCIPITAL (PGO) ...	42
1) ASPECTO ONTOGENETICO	45
2) ASPECTOS CUANTITATIVOS	46
3) ACTIVIDAD PGO Y POTENCIALES DE MOVIMIENTO OCULAR	46
4) ORGANIZACION ANATOMICA	48
IV. NEUROQUIMICA DE PGO	52
1) SEROTONINA Y NORADRENALINA	52
2) ACTIVIDAD PGO-RESERPINA	55
3) ACETILCOLINA Y PGO	60
B) PROBLEMA	64
C) HIPOTESIS	66
D) OBJETIVOS	67
E) MATERIAL Y METODO	68
1) SUJETOS EXPERIMENTALES	68
2) PRETRATAMIENTO CON RESERPINA	69

3)	PREPARACION PARA EXPERIMENTO AGUDO	69
4)	CALIBRACION	71
5)	SISTEMA DE MICROINYECCION	73
6)	ADMINISTRACION DE CARBACOL Y VEHICULO ...	73
7)	ANALISIS HISTOLOGICO DE LOS SITIOS DE MI CROINYECCION EN EL AX O FTG	75
8)	REGISTRO Y CUANTIFICACION DE LA ACTIVI-- DAD PGO	75
F)	RESULTADOS	79
1)	GRUPO 1.- MICROINYECCION DE CARBACOL EN- EL AX	79
1.1)	SITIOS DE MICROINYECCION EN EL AX.	94
2)	GRUPO 2.- ADMINISTRACION DE CARBACOL SIS MICO	98
2.1)	ANALISIS COMPARATIVO DE LAS TRES - DOSIS DE CARBACOL SISTEMICO	100
3)	GRUPO 3.- MICROINYECCION DE CARBACOL EN- EL FTG	104
4)	COMPARACION DE LAS TRES MANIPULACIONES - DE CARBACOL (AX, FTG Y SISTEMICO)	109
G)	DISCUSION Y CONCLUSIONES	114
H)	BIBLIOGRAFIA	123

RESUMEN

El carbacol es un agonista colinérgico que incrementa la duración y frecuencia del sueño paradójico, provocando un aumento de la actividad ponto-genículo-occipital (PGO), que se presenta en esta fase del sueño. Se ha postulado que la región dorso-lateral de la formación reticular pontomesencefálica, contiene neuronas colinérgicas que generan estos potenciales; esta región se ha denominado área X (AX). Con el fin de valorar si el AX es el sitio de acción de los efectos del carbacol sobre las PGO, se aplicó este fármaco ($8\mu\text{g}/\mu\text{l}$) en el AX y con fines comparativos se administró carbacol sistémicamente (iv) y en el campo tegmental gigantecelular (FTG). Las PGO se registraron bilateralmente en el núcleo geniculado lateral y en el VI par de 33 gatos reserpinizados ($1\text{mg}/\text{kg}$) y curarizados, todas las situaciones se analizaron durante la fase 2 de la reserpina, por ser la más estable. Se valoró la densidad (D) de PGO (frecuencia/minuto) en muestras de 10 minutos cada media hora durante 4 horas y se comparó cada sitio de inyección con su propio control ("t" de Student). Los animales con carbacol en el AX se dividieron en 3 grupos: En el grupo 1 se aplicó $1\mu\text{l}$ de vehículo (solución Hartmann) en el AX mostrando una D media de 22.4 ± 2 ($X \pm \text{EE}$) y 4 horas después $1\mu\text{l}$ de carbacol en el AX contralateral obteniendo una D de 22.8 ± 2 . El grupo 2 en condición basal tuvo una D de 22.1 ± 1 y con la aplicación bilateral de carbacol separada por 4 horas fue de 24 ± 2 . El grupo 3 mostró una basal de 25 ± 1 y con carbacol bilateral simultáneo fué de 28.6 ± 7 . Tomando en consideración el análisis histológico de los sitios de inyección, se comparó la D control contra el carbacol aplicado en el centro del AX (10 sitios de 8 gatos). El carbacol incrementó la D de

PGO en un 12% de la basal, sin ser estos cambios significativos. El carbacol en el FTG ocasionó un incremento del 85.8% y sistemáticamente (100 μ g/kg) de 85%, observándose un cambio en el patrón de ocurrencia de las PGO. Con base en estos datos, se concluye que el AX no es el sitio de acción de los efectos del carbacol sobre la actividad PGO; de esta forma, los resultados no apoyan la hipótesis del papel generador propuesto para las células colinérgicas del AX.

PROLOGO

El sueño es una de las funciones vitales experimentada por el hombre y algunos animales que lo rodean. Curiosamente, cuanto más primitivo es un animal y menos diferenciado su sistema nervioso, más difícil es establecer si duerme o no. Esto es ya complicado con los reptiles, anfibios y peces, prácticamente imposible con los insectos, crustáceos y moluscos. Podríamos comparar el estado de vigilia de un mamífero con la fase de actividad de un insecto, pero difícilmente el sueño con su período de inactividad. Hay algo en el sueño de los mamíferos, poseedores de grandes cerebros diferenciados, que lo caracterizan como un sistema funcional complejo.

El sueño es una función cerebral circadiana que envuelve al organismo como un todo y que se caracteriza por una disminución periódica de la relación sensorio-motriz con el mundo exterior, relajación muscular, modificación de varios parámetros funcionales sistémicos y nerviosos, así como de la adopción de posturas características e inactividad.

La vigilia como el sueño, son funciones cerebrales, estados peculiares de interacción dinámica entre lugares específicos del cerebro y no de todo el encéfalo.

Entre los primeros estudios del sueño se encuentran las observaciones hechas por Von Economo en 1930, quien reportó que la somnolencia era el síntoma principal de los pacientes con lesión inflamatoria en el hipotálamo posterior, mientras que el insomnio se presentaba en pacientes cuya lesión abarcaba el hipotálamo rostral. Concluyó entonces, que existía un sistema de sueño en el hipotálamo anterior y uno de

vigilia en el hipotálamo posterior. En 1937 Bremer realizó una serie de estudios en los cuales seccionó el tallo cerebral a nivel mesencefálico o a nivel cervical, encontró con las secciones mesencefálicas que el animal permanecía constantemente dormido, mientras que las secciones bulbo-medulares permitían al animal alternar entre el sueño y la vigilia. Esto sugirió que el sueño se debía a la participación de influencias tónicas que se originaban por detrás del mesencéfalo pero rostrales a la médula espinal, es decir a nivel bulbo-pontino.

El descubrimiento del electroencefalograma fue crucial para la investigación del cerebro y constituyó una llave para el estudio del sueño. El electroencefalograma (EEG), como lo llamó Berger (1929), consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral.

Con el EEG se pudieron demostrar cambios en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño. La correlación entre el EEG y los estudios conductuales fue entonces el tema de numerosas investigaciones, llevadas a cabo en el hombre y en animales de laboratorio. De esta manera, se pudo establecer una correlación entre el patrón electroencefalográfico y las diferentes fases del sueño y la vigilia (Kleitman, 1929; Loomis y cols., 1937; Klaue, 1937; Hess, 1964). Esta técnica ha permitido realizar una diferenciación más fina del sueño; así, con el análisis simultáneo de la actividad muscular y del registro de los movimientos oculares, se han diferenciado dos estados principales del sueño: El sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR); a esta fase también se le conoce como sueño paradójico (SP), sueño rombencefálico, estado D o sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement). Este último fue descrito por Aserinsky y Kleitman en 1953, aunque existen reportes previos que se remontan

a 1935, hechos por Fontana (citado por Jouvét, 1967) quien lo llamó "sonno profundo" a este sueño con "convulsiones".

Durante el sueño paradójico se presenta uno de los fenómenos más misteriosos de la neurobiología: la actividad onírica. Aunque hay etapas del desarrollo en las que no se puede asegurar que ocurran las ensoñaciones, por ejemplo, "in útero" (Astic y Jouvét-Mounier, 1969), en el niño recién nacido e incluso en los animales. Los fenómenos que acompañan al sueño MOR (movimientos oculares rápidos, atonía muscular y actividad ponto-genículo-occipital) han sido estudiados, pero aún no del todo comprendidos. Enfocándonos al tema de este trabajo, se ha encontrado que 10 a 30 segundos antes y durante la fase de sueño paradójico en ratas, gatos y monos, aparecen de manera transitoria un potencial en forma de espiga de alto voltaje a nivel de la formación reticular pontina, es la primera manifestación del sueño paradójico. Estas espigas se propagan hacia diferentes estructuras corticales y subcorticales de los sistemas oculo-motor, visual y auditivo, entre otros. Debido a su distribución anatómica se le ha dado el nombre de actividad fásica "Ponto-Genículo-Occipital" (PGO) del sueño paradójico, que resume las tres localizaciones donde se puso en evidencia inicialmente este potencial (Jeannerod y cols., 1965). Se ha sugerido que las ondas PGO son un indicador del mecanismo fásico relacionado con la génesis del sueño MOR (Jouvét, 1972 a, b; Benoit y col., 1972). La cantidad o la frecuencia media de espigas PGO puede ser alterada por estimulaciones farmacológicas en determinadas estructuras pontinas; así, la activación farmacológica con carbacol, agonista colinérgico, en la formación reticular pontina (específicamente en el campo tegmental gigante celular o FTG) ocasiona un incremento en la duración del sueño paradójico, provocando por lo tanto, un aumento en la densidad y frecuencia de ondas PGO (Baghdoyan y cols., 1984). Además,

la administración de agentes farmacológicos (colinérgicos) por vía sistémica ocasionan cambios en la densidad de los potenciales PGO (Ruch-Monachon, 1976).

Evidencias anatómicas y fisiológicas recientes sugieren que las regiones involucradas en los mecanismos ejecutivos de la actividad PGO se encuentran localizadas en el tegmento pontino, entre ellas tenemos a la región dorso-lateral de la formación reticular ponto mesencefálica conocida como área X (AX), que ha sido propuesta por Sakai (1980 b, 1985). Además, las técnicas de histofluorescencia indican que las células contenidas en el AX son de naturaleza colinérgica. El presente estudio se realizó con el objeto de investigar si las células colinérgicas del AX juegan un papel en la generación de las espigas PGO. Con base a esto, se administró carbacol en el AX para activar las células de esta región. Asimismo, se comparó su efecto con la aplicación en el FTG y con la administración sistémica (iv). Se utilizaron gatos en preparación aguda, pretratados con reserpina para inducir la actividad PGO en forma continua. Los animales fueron divididos en grupos de acuerdo a la forma y vía de administración para realizar las comparaciones estadísticas.

La importancia del estudio radica en ayudar a establecer la estructura pontina que participa en la ejecución de los potenciales PGO, ya que unavez conocida la región generadora será posible analizar con más detalle el circuito responsable de este potencial, así como su participación dentro del sueño paradójico, con esto se tendrá un mayor conocimiento de la naturaleza del sueño MOR y su importancia dentro del sueño en general.

El presente trabajo cubre la revisión bibliográfica sobre aspectos teóricos y experimentales del ciclo sueño-vigi-

lia, profundizando en el sueño paradójico, particularmente en la actividad PGO y en los mecanismos colinérgicos relacionados con dicho potencial, siendo los antecedentes que se analizarán y discutirán de acuerdo a los resultados obtenidos.

A) INTRODUCCION

I. FUNDAMENTOS TEORICOS DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

El ciclo sueño-vigilia es un fenómeno biológico que se manifiesta claramente en las especies más evolucionadas del reino animal, que consiste en la alternancia entre el estado de vigilia y las diferentes fases del sueño.

Los análisis electrofisiológicos y de comportamiento del ciclo circadiano (ciclo sueño-vigilia) en vertebrados, indican manifestaciones y patrones diferentes de acuerdo al grupo evolutivo del que se trate (Monnier, 1980), esto es:

Dentro de los anfibios se han realizado investigaciones con los Anuros (Hyla y Rana), no mostrando patrones EEG característicos del sueño de los vertebrados superiores; por ejemplo, Bufo boreas no exhibe un sueño "real", sólo un estado pronunciado de inactividad.

Calderon y cols. (1986) aportan datos relacionados con el sueño en los reptiles, concluyendo que en la tortuga del desierto (Gopherus flavomarginatos) se presentan dos fases del sueño: 1) Sueño Pasivo: De larga duración que se presenta inmediatamente después de la vigilia, durante la cual los animales permanecen inmóviles, con los ojos cerrados; presentándose una disminución en la frecuencia cardíaca. 2) Sueño Activo: Con manifestaciones motoras que involucran las extremidades, el cuello y los ojos, además se observa un incremento en la frecuencia cardíaca. Esta fase es de pequeña duración, en promedio alcanza alrededor de 12 seg. y se presenta con una frecuencia de 49 a 205 cada 24 horas.

La actividad eléctrica cerebral se reduce en amplitud y frecuencia al pasar de vigilia a sueño pasivo. Así, en este reptil se presentan dos fases de sueño que tienen ciertas características semejantes al sueño lento y sueño paradójico de aves y mamíferos. En la iguana Ctenosaura pectinata se han realizado estudios con la finalidad de identificar estructuras neuronales que intervienen en la regulación del sueño, tales como el locus coeruleus (Huitrón y cols., 1986) y los núcleos del rafe (Gómez y cols., 1986). Así, se ha identificado la presencia de neuronas tanto del locus coeruleus como del rafe. El locus coeruleus se localizó en el piso del cuarto ventrículo a nivel del puente, mientras que los núcleos del rafe se encontraron a lo largo del tallo cerebral, desde el bulbo hasta la parte baja del mesencéfalo. Con base en estos resultados los autores concluyen que tanto el locus coeruleus como el rafe pudieran estar involucrados en la modulación del sueño en los reptiles, incluso, Huitrón y cols. (1986) proponen la posibilidad de una semejanza entre el sueño MOR de las iguanas con el de los mamíferos.

En ciertas especies de aves (pichón y gallina), no obstante que presentan grandes diferencias en el tamaño del cerebro y la organización funcional, se manifiesta sueño de ondas lentas sin ser predominante el sueño MOR. Las aves nocturnas experimentan períodos cortos de sueño, en los cuales se observan episodios típicos de sueño paradójico (desincronización del EEG, movimientos oculares rápidos y pérdida del tono muscular) (Monnier, 1980).

Uno de los animales más empleados en las investigaciones del sueño es el gato (mamífero carnívoro), ya que el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico son fácilmente distinguibles. En condiciones de laboratorio, la duración del sueño en el gato es aproximadamente de 16 horas, con predominancia

de sueño en el día (Fourré, 1974). Los valores promedio del EEG en 24 horas son: vigilia 31% y sueño 69%, subdividido en sueño de ondas lentas 55% (somnia 18%; sueño de ondas lentas 37%) y sueño MOR 14% (Lucas, 1978).

Dentro de los primates se han realizado estudios en Papio anubis (Cercopithecoides) obteniendo los siguientes datos en un período de 12 horas: vigilia 18.4%; sueño de onda lentas 72% y sueño MOR 9%. En el sueño de ondas lentas se han distinguido 4 estados: Fase I, II, III, IV (Balzamo y Cois., 1975).

En este capítulo, se abordarán las características de cada fase del ciclo sueño-vigilia, describiendo sus componentes electrofisiológicos, los sustratos anatómicos, las características fisiológicas y finalmente se hará la descripción del aspecto neuroquímico. Se revisará con mayor detalle el sueño MOR por ser el tema estudiado en esta tesis.

I) VIGILIA

1.1) ELECTROFISIOLOGIA

El patrón electroencefalográfico en el hombre se caracteriza por la presencia de actividad beta de bajo voltaje y de frecuencias mezcladas (18-30 Hz). En el gato se presenta una actividad de bajo voltaje (inferior a $50\mu\text{v}$) y rápida (entre 20 y 39 cps), aunque en estructuras específicas como la porción rostral del hipocampo manifiestan actividad más lenta, denominada ritmo theta (5 a 7 cps) (ver pag. 26). El registro eléctrico del tono muscular durante la vigilia con atención es muy amplio y, conductualmente existen manifestaciones autónomas o vegetativas características del estado de actividad, como relajación pupilar y constricción de las membranas nictitantes (Jouvet, 1967).

La distribución temporal del patrón conductual del estado de vigilia en el gato, comprende el 10% del tiempo para vigilia activa, el 31% para la vigilia pasiva y 10% para las funciones vitales, el resto está ocupado en el sueño (Serman y cols., 1965).

1.2) SUSTRATOS ANATOMICOS INVOLUCRADOS EN LA VIGILIA

Dentro de las estructuras responsables en el control de la vigilia, se ha propuesto a la formación reticular del tallo cerebral como una de las más importantes. La formación reticular, situada en la parte media del tronco cerebral, está formada por una red de fibras nerviosas intermezcladas con neuronas, a veces agrupadas en núcleos. Esta masa compleja se extiende desde la médula espinal hasta el diencefalo. En 1949, Moruzzi y Magoun estimulando eléctricamente la formación reticular mesencefálica con altas frecuencias (100 a

300 pulsos por segundo), provocaron una reacción de despertar en gatos dormidos y anestesiados; también observaron que la lesión de esta región suprime la vigilia. Con base en estos resultados propusieron que el despertar se debe a una influencia activadora ascendente que estimula a la corteza cerebral, originándose así, el concepto de sistema reticular activador ascendente. Anatómicamente la formación reticular esta constituida por dos vías: la dorsal y la ventral, ambas ascendentes (Nauta y cols., 1958). La vía ventral al parecer se origina en el mesencéfalo y proyecta al hipotálamo, núcleo reticular talámico y ganglios basales, formando parte del fascículo longitudinal medio. Se ha considerado la responsable del despertar conductual y desincronización cortical (Morgane, 1972). Jouvet (1967), revisó las ideas concernientes al sistema del despertar y consideró que el sistema reticular activador ascendente no era una estructura esencial para la desincronización cortical y el sistema reticular descendente no es suficiente para inducir un verdadero despertar conductual, por lo tanto propuso, estructuras diencefálicas como inductoras de la actividad cortical rápida.

Por otro lado, Moruzzi en 1969 realizó secciones a nivel pontomesencefálico, encontrando una activación momentánea de la corteza por estímulos olfatorios o por estimulación de la formación reticular; sin embargo, no observó activación espontánea. Esto indujo a pensar en la presencia a nivel mesencefálico de un mecanismo de activación fásica, responsable del despertar momentáneo. Batini y col., (1959) encontraron al hacer secciones medio pontinas que la vigilia se presenta, a pesar de que en esta preparación las conexiones aferentes y eferentes son las mismas que en el caso de la sección pontomesencefálica, pero la activación eléctrica rostral a la sección es característica de un patrón de vigilia. El mantenimiento tónico de la activación cortical aunado al

despertar conductual localizado en la región posterior hipotálamica (Jouvet, 1962) y en la sustancia gris periventricular ha quedado evidenciado por los estados letárgicos y comatosos que resultan de su lesión (Nauta, 1946; Hess, 1953). Se han mostrado conexiones recíprocas de este sistema con la formación reticular, proponiéndose como sustrato anatómico del circuito del despertar que mantiene tónicamente al estado de vigilia, dejando de funcionar al ser bloqueado por los mecanismos inhibidores responsables de la presentación del sueño (Demetrescu y col., 1965).

1.3) NEUROQUIMICA

Los neurotransmisores que se han involucrado en la vigilia son: la adrenalina, la dopamina y la acetilcolina.

Cordeau y col. (1963) encontraron que la aplicación tópica de adrenalina en el tallo cerebral produce una desincronización eléctrica, acompañada de signos conductuales de despertar, aún en gatos previamente dormidos.

La administración de DOPA, precursor de la dopamina, provoca un aumento de permanencia en vigilia (Wyatt y col., 1972).

El papel de la acetilcolina en la vigilia aún es poco comprendido. Sin embargo, la activación eléctrica cortical se bloquea con la aplicación de atropina, antagonista de la acetilcolina (Krnjevic, 1965). La atropina provoca, al igual que la dopamina una disociación entre los signos conductuales y eléctricos de la vigilia.

Krnjevic (1965) ha encontrado fibras colinérgicas difusas que inervan las capas profundas de la corteza cerebral

haciendo posible que el efecto activador de la acetilcolina dependa de la liberación de la misma a nivel cortical. Se ha propuesto así, un mecanismo colinérgico responsable de la activación local de la corteza.

2) SUEÑO

Moruzzi y Magoun (1949) pensaron que el sueño era el resultado de una disminución de la vigilia, producto de la fatiga del sistema reticular activador ascendente, es decir un proceso pasivo. Contrariamente, una línea de investigación que comenzó con los trabajos de Piéron (1912), quien postuló que el inicio del sueño se debía a la acumulación de factores humorales (hipnotoxinas) producidas durante la vigilia, y continuó, con las investigaciones de Hess (1944) con la producción de sueño por estimulación del hipotálamo posterior. La hipótesis de esta línea, postula que dichos factores hipnógenos se acumulan en la sangre durante la vigilia hasta alcanzar un nivel tóxico depresor de las zonas donde se integra la vigilia. Se han descrito varios factores hipnógenos, entre otros el ácido láctico, el CO_2 , el colesterol y sustancias hipnogénicas no identificadas aisladas del dializado sanguíneo de animales donadores en sueño profundo (Monnier y cols., 1973). Estos trabajos llevan a la conclusión de que el sueño es un proceso activo. Las investigaciones sobre una sustancia hipnógena han continuado, aunque ahora encaminadas al estudio de neurotransmisores, hormonas y neuromoduladores sinápticos producidos normalmente en el cerebro. Drucker-Colín y cols. (1985) proponen la existencia de "factores del sueño" (varias drogas, neurotransmisores o péptidos) que alteran el sueño, sin embargo estos no son sustancias específicas. Hasta el momento no existe un cuerpo de conocimientos lo bastante sólido como para elaborar una teoría del sueño, no obstante, un gran paso fué el hallazgo de que este fenómeno está estructurado por dos fases: el sueño de ondas lentas y el sueño de movimientos oculares rápidos o paradójico.

2.1) SUEÑO DE ONDAS LENTAS (SOL)

2.1.1) Electrofisiología (EEG)

Desde los trabajos de Berger (1929), se han descrito cambios electroencefalográficos concomitantes con los estados del sueño de ondas lentas (fase I, II, III y IV) (Dement y Kleitman, 1957a; Rechtschaffen y Kales, 1968). Estas fases se clasifican por la actividad electroencefalográfica durante el sueño de un sujeto partiendo del estado de vigilia.

a) Características EEG del sueño de ondas lentas en el hombre:

Fase I.- Ocurre durante la transición entre la vigilia y el sueño. Se caracteriza por una mezcla de bajas frecuencias de 2 y 7 cps. Al final de esta fase, aparecen ondas agudas en el vertex. Para poder clasificarlo como fase I no debe haber usos de sueño ni complejos K, asimismo el patrón de alfa debe ser inferior al 50% del tiempo.

Fase II.- Se caracteriza por la presencia de usos de sueño y de complejos K, así como una pequeña porción de ondas lentas. Los usos de sueño tienen una frecuencia de 12 a 14 cps, con amplitud creciente y una duración mínima de 0.5 seg., en general están formados por 6 ó 7 ondas. Los complejos K son ondas bien definidas con un componente negativo agudo seguido inmediatamente de uno positivo, con una duración mayor de 0.5 seg.

Fase III.- Para poder clasificar un período de sueño como fase III se requiere de 20 a 50% de actividad lenta de 0.5 a 2 cps, con una amplitud de alrededor de 75 μ v (ondas delta) de pico a pico, puede haber o no usos de sueño.

Fase IV.- La cantidad de ondas lentas debe ser mayor al 50% del tiempo, con o sin usos de sueño.

b) Características EEG del SOL en el gato.

La actividad cortical está constituida por husos de sueño con una frecuencia que varía entre 12 y 18 cps (Jouvet, 1962) o entre 8 y 16 cps (Sterman y col., 1965) de alto voltaje, generalmente entre 100 y 200 μ v, predominantemente en las regiones frontales. Estos husos se encuentran entremezclados con actividad lenta que varía de 2 a 4 cps de alto voltaje, entre 150 y 250 μ v, que se vuelven más frecuentes conforme avanza el sueño (ver pág. 26). Los husos de sueño y la sincronización cortical se observan también en la formación reticular mesencefálica (Jouvet, 1962) y en el tracto piramidal (Arduini y col., 1963). En el hipotálamo ventral y dorsal aparecen espigas de alto voltaje entre 500 y 900 μ v, con una duración de 50 miliseq y una frecuencia entre 5 y 10 cps (Jouvet, 1962) presentes también en todo el sistema límbico.

2.1.2) Características fisiológicas del SOL

Las características más sobresalientes del sistema motriz durante el SOL en cualquier especie son: ausencia de movimientos corporales, ojos cerrados y en algunos casos, adopción de una postura especial.

En la fase I el gato adopta una postura típica semejante a una esfinge: recargado sobre el vientre, con la cabeza levantada y los ojos cerrados. Conforme pasa a SOL, cabeza desciende progresivamente hasta tocar el suelo (Jouvet, 1962).

Algunos animales como las aves duermen de pie sin

perder el tono muscular de las patas y del tronco, como sucede con el caballo que sólo se echa cuando está perfectamente habituado al medio ambiente.

Por otro lado, las funciones vegetativas durante el SOL presentan ligeras variaciones: La frecuencia cardiaca se reduce tanto en el gato (Jouvet, 1962) como en el hombre. La temperatura corporal disminuye ligeramente (Kleitman y Doctorsky, 1933). La respiración se vuelve más lenta y se regulariza, tanto en el hombre (Aserinsky, 1965) como en el gato (Jouvet, 1962). Entre otros signos presentes, la pupila se contrae llegando a medir 1 mm en el gato; en este animal las membranas nictitantes se relajan totalmente (Jouvet, 1962; Hodes, 1965).

2.1.3) Sustratos anatómicos relacionados con el SOL

Los estudios realizados por Jouvet (ver revisión de Jouvet, 1972a), plantean que la región localizada en la línea media del tallo cerebral, específicamente los núcleos del rafe, parecen desempeñar un papel decisivo en la instalación del sueño lento. La lesión de esta región produce un animal insomne. El rafe envía proyecciones hacia el sistema reticular activador, al hipotálamo y a las estructuras límbicas del prosencéfalo. La hipótesis de Jouvet, propone que la activación de los núcleos de rafe, inhibe el efecto de despertamiento del sistema reticular activador descrito por Moruzzi y Magoun (1949), permitiéndole al tálamo medial inducir los husos y ondas lentas corticales (Hess, 1944; Purpura y cols., 1966). Los primeros estudios de la participación talámica en el sueño de ondas lentas se iniciaron con Hess (1944), quien al estimular eléctricamente el tálamo paramedial del gato, inducía sueño conductual. Morrison y Dempsey (1942), estimulando la misma región encontraron reclutamiento progre-

sivo de la respuesta cortical, similar a las descargas en "huso" que ocurren espontáneamente durante el sueño lento, lo cual les permitió proponer la existencia de un sistema tálamo-cortical difuso o inespecífico originado en los núcleos intralaminares y la línea media del tálamo.

La electrocoagulación talámica suprime los husos corticales del sueño sin alterar las ondas lentas. La estimulación de la masa intermedia y del sistema talámico difuso con bajas frecuencias provoca sueño (Jouvet, 1962).

Sterman y Clemente (1962) han propuesto estructuras inductoras de sueño que se localizan a nivel telencefálico, ya que han logrado producir sincronía cortical y sueño conductual con la estimulación eléctrica de la región prequiasmática.

2.1.4) Neuroquímica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) ha sido ampliamente relacionada con el SOL. Las lesiones parciales y totales del sistema del rafe (serotoninérgico) conducen a una disminución del sueño estrechamente relacionada con bajos niveles de esta indolamina, y ambos aspectos se relacionan con el tamaño de la lesión (Jouvet, 1966; 1969).

La administración de reserpina (depletor de catecolaminas y serotonina) suprime el sueño lento por 12 a 14 horas y el sueño paradójico, la inyección secundaria de 5 hidroxitriptofano (precursor de 5-HT) restaura el nivel de serotonina cerebral, resultando en la reaparición inmediata del SOL, mientras que la inyección de dopamina, posterior a la reserpina, conduce a la reaparición del sueño paradójico. Se deduce de lo anterior que la serotonina está envuelta en el sueño

de ondas lentas, mientras que el sueño paradójico parece necesitar los mecanismos catecolaminérgicos (Matsumoto y Jouvet, 1964).

Se ha mostrado una correlación positiva entre la disminución del SOL y la disminución del nivel de serotonina cerebral causado por la paraclorofenilalanina (PCPA; inhibidor de triptofano hidroxilasa). Lo anterior sugiere que el sueño lento requiere la presencia de 5 HT en las terminales de las neuronas serotoninérgicas (Delorme y col., 1967).

La administración local de dosis bajas de acetilcolina o carbaccl, pueden inducir el sueño o el estado de vigilia dependiendo del sitio donde sean inyectados. A partir de los trabajos de Cardeau (1962), Cordeau y cols. (1963), (1963a), Hernández-Peón (1965 a, b), Hernández-Peón y Chávez Ibarra (1963a) y Morgane (1969) se propuso un sistema anatómico-funcional donde la inyección de acetilcolina provoca la aparición del SOL que va acompañado de sueño con movimientos oculares rápidos.

2.2) SUEÑO CON MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS (MOR) O PARADOJICO (SP)

El descubrimiento de la fase MOR complicó el curso de las investigaciones sobre el sueño, haciendolas más apasionantes. Su principal característica es que las ensoñaciones (en el hombre) no aparecen al azar durante el sueño, sino que están ligadas a cambios en la actividad eléctrica y en el comportamiento, mostrando el SP una gran ritmicidad y constancia que es peculiar de cada especie.

Hartmann (1967) analizó la duración de los ciclos MOR en diferentes animales, encontrando que aumentaba en relación directa al tamaño del animal e inversa a la velocidad de su metabolismo. Encontró así que el ciclo dura 4 minutos en el ratón, de 7 a 13 en la rata, 24 en el conejo, de 20 a 40 en el gato, de 40 a 60 en el mono, de 80 a 90 en el hombre y unos 120 minutos en el elefante.

Otro aspecto interesante del SP es el cambio asociado al desarrollo ontogénico del individuo. Siempre, en cualquier especie, los animales jóvenes permanecen en esta fase mucho más tiempo que los adultos. El hombre adulto pasa en sueño MOR aproximadamente el 20% del tiempo total de sueño. A medida que avanza en edad el SP disminuye ligeramente hasta un 15% en la senectud. Por otra parte, los niños de más de 5 años y los adolescentes, tienen cifras de MOR en todo semejantes a las del adulto, pero los niños de 2 a 4 años duermen en SP de 25 a 30% y los recién nacidos pasan en sueño MOR más del 50% de su sueño (Dreyfus-Brisac, 1964).

Aserinsky y Kleitman en 1953 describieron la aparición de períodos de movimientos oculares rápidos, a partir del estudio del sueño en niños. Al llevar a cabo estas obser-

vaciones en el adulto, aunadas a la técnica de registro poligráfico, observaron que estos períodos aparecen de manera cíclica 4 a 5 veces durante la noche, además, se acompaña de una actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje. También señalaron que cuando un sujeto era despertado durante esta fase del sueño, reportaba estar soñando, mientras que si se le despertaba en otras etapas no refería ninguna ensoñación. Más tarde, Dement y Kleitman (1957 a, b) corroboraron la relación entre la aparición de movimientos oculares rápidos y las ensoñaciones.

Jouvet y cols. (1959 b) demostraron que el sueño paradójico en el gato se acompaña de atonía de los músculos antigravitatorios, interrumpida por contracciones fásicas de muy corta duración. Esta atonía se presenta en la mayoría de los mamíferos incluyendo al hombre.

La presentación del sueño paradójico va precedida normalmente de un período de sueño de ondas lentas, con excepción de los recién nacidos, personas privadas de sueño o en el paciente narcoléptico en quienes puede presentarse inmediatamente después de un episodio de vigilia (Jouvet, 1959 a, b; Valatay y col., 1964; Jouvet, 1964; Vimont y col., 1965).

2.2.1) **Electrofisiología**

Durante el SP la actividad eléctrica cerebral presenta cambios tónicos y fásicos, siendo tónicos aquellos que acompañan al sueño MOR en toda su extensión y fásicos los que se presentan esporádicamente en el curso del episodio con muy poca duración. Los elementos tónicos corresponden a la actividad cortical rápida y de bajo voltaje (desincronización) y el ritmo theta hipocámpico. En el gato, la actividad eléctrica de la corteza es de 20 a 30 cps. similar a la que se presenta en el estado de alerta. Esta misma desincronización se observa a niveles diencefálicos y mesencefálicos; en cambio la actividad eléctrica de algunas estructuras subcorticales difiere de la que aparece en la vigilia. El ritmo theta registrado en el hipocampo durante el SP, es más constante que el de la vigilia y tiene una distribución topográfica más amplia. (Ver pag. 26) Esta actividad aparece en el núcleo reticularis pontis caudalis, en la sustancia gris periacueductal, en el núcleo interpeduncular y en regiones límbicas (septum, hipotálamo posterior) (Jouvet, 1962; 1965a).

En cuanto a los eventos fásicos, el principal es la presentación de espigas monofásicas en forma transitoria antes y durante el episodio de sueño MOR (actividad pontogenículo-occipital; PGO). Esta actividad será tratada con detalle más adelante.

2.2.2) **Características fisiológicas del sueño MOR.**

El inicio y la terminación del SP están claramente definidas por los signos conductuales que lo acompañan. Los cambios en la naturaleza esquelética durante el sueño paradójico también se dividen en tónicos y fásicos.

Cambios tónicos: El único de un episodio de sueño MOR está claramente marcado por la pérdida total del tono de los músculos antigravitatorios, especialmente de los del cuello, lo cual se manifiesta por una línea isoelectrica en el registro electromiográfico (EMG) (ver pag. 26). Esta dramática reducción de la actividad somatomotora, refleja una disminución de la descarga de las motoneuronas de la vía final común. Recientemente, se han determinado modificaciones en la excitabilidad de la motoneurona al parecer dependientes de la fase del sueño, postulándose como responsable de dicha depresión. Morales y Chase (1978), han registrado hiperpolarización de las motoneuronas al comienzo del sueño paradójico, la cual se mantiene durante todo el episodio.

Chase y cols. (1981), han registrado depolarización neuronal a nivel del núcleo reticularis gigantocelularis (estructura propuesta en la génesis del SP, como veremos posteriormente), dicho estado neuronal es mantenido hasta el final del episodio. Estos autores proponen al núcleo reticularis gigantocelularis como la estructura responsable de la atonía somática característica del sueño MOR.

Cambios fásicos: Paradójicamente, la atonía muscular coexiste con activaciones fásicas que en el hombre se manifiestan en forma de sacudidas repentinas y bruscas de los dedos, las extremidades o la cara; y en los animales por movimientos de bigotes, orejas y cola o verdaderos movimientos convulsivos de los músculos del lomo (Jouvet, 1962).

La manifestación motora fásica más importante es la presentación de movimientos oculares rápidos que ocurren durante el episodio de SP (Aserinsky y Kleitman, 1953) (ver pag. 26), se presentan en sentido horizontal, vertical u oblicuo, pero siempre conjugados. Se acompaña de miosis acentuada

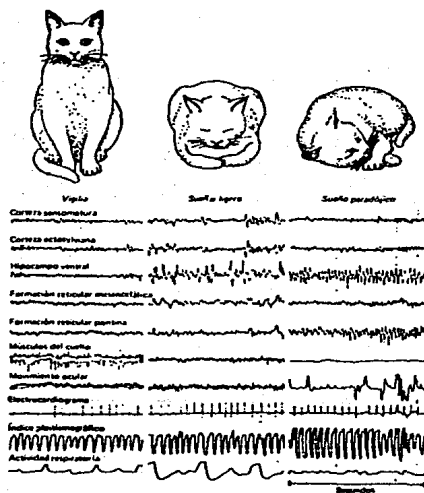
interrumpida en ocasiones por midriasis; y en los gatos de relajación de las membranas nictitantes (Hodes, 1965). Generalmente aparecen unos segundos después de la activación cortical característica del sueño MOR, pueden presentarse aisladas o en grupos de 3 a 8 movimientos, pero a veces puede llegar a 50 sin interrupción (Jouvet, 1972 a, b). Los intervalos entre movimientos son generalmente menores a 1 seg o entre 1 y 2 seg (Jacobs y col., 1971).

Por otro lado, en relación al sistema vegetativo Aserinsky y Kleitman (1955a) encontraron un aumento del 10% en la frecuencia cardiaca, mientras que Jouvet (1962) observó un descenso. En realidad la frecuencia cardiaca se vuelve muy irregular con tendencia a aumentar, principalmente al inicio y al final del episodio (Gassel y col., 1964) (ver pag. 26). Asimismo, la presión arterial en el gato disminuye considerablemente entre 15 y 30% y también se vuelve irregular con fluctuaciones dentro de un mismo episodio, que coincide con los trenes de MOR (Gassel y col., 1964). A pesar del descenso en la presión arterial hay un aumento de 30 a 50% del flujo sanguíneo cerebral, debido tal vez a una vasodilatación cerebral o a un aumento en el metabolismo del cerebro (Kanzow y col., 1962).

La temperatura corporal desciende aún más que durante el sueño de ondas lentas, mientras que la temperatura cerebral se eleva (Kanzow y col., 1962; Kawamura y col., 1964).

Al igual que la frecuencia cardiaca, la respiración se vuelve más rápida e irregular (ver pag. 26). Aserinsky (1965) encontro que la irregularidad del ritmo respiratorio está relacionada con los trenes de MOR, durante los cuales disminuye la amplitud y aumenta la frecuencia.

Registro poligráfico de la vigilia, del sueño lento y del sueño paradójico en el gato. Obsérvese la semejanza entre el registro cortical durante la vigilia y el SP, así como la aparición de ritmo theta hipocámpico, de la actividad típica del puente, de la pérdida de tono muscular, la presencia de MOR e irregularidad de las frecuencias cardíaca y respiratoria durante este último. (Tomada de Jouvet, 1967).



2.2.3) **Sustratos anatómicos relacionados con el sueño paradójico**

La búsqueda de un centro generador del sueño MOR en el tallo cerebral ha trazado la consideración del papel de núcleos específicos en el control de los eventos individuales del SP. En años recientes se han acumulado evidencias indicando que cada uno de los eventos del sueño MOR son generados por grupos distintos de células localizadas a nivel del puente y mesencéfalo caudal.

La desincronización EEG cortical es una característica del SP. Los primeros estudios sugieren que núcleos reticulares pontinos están directamente involucrados en la desincronización del sueño MOR (Jouvet, 1962), sin embargo no se ha confirmado. Reportes posteriores proporcionan evidencias de una amplia distribución de los mecanismos de desincronización cortical a nivel de la región rostral del tallo cerebral, de la misma forma indicaron que el cerebro medio más ue el puente puede ser una estructura indispensable para dicho evento (Hobson, 1965; Candia y cols., 1967). Steriade y cols. (1984) identificaron recientemente una población de células en la formación reticular bulbar (núcleo magnocelular) que descarga tónicamente en el MOR, proponiendo que estas células pueden actuar sinérgicamente con las neuronas del cerebro medio, de esta forma se llevaría a cabo la activación EEG talamocortical del SP.

En todas las especies de mamíferos examinadas hasta la fecha, el ritmo theta hipocámpico ha mostrado estar presente continuamente a través del sueño MOR y en condiciones específicas de vigilia. Green y Arduini (1954) fueron los primeros en dirigir la atención a la existencia de una onda theta prominente en el hipocampo de conejo; asimismo, dicha onda puede ser obtenida por una estimulación sensorial y por activación

directa de la formación reticular del tallo cerebral. Existen evidencias que comparten la efectividad relativa de varios núcleos reticulares en la producción del ritmo theta, indicando que el núcleo pontis oralis es el sitio principal para la generación de esta onda (Macadar y cols., 1974; Vertes, 1980, 1981).

Una característica del sueño MOR es la reducción pronunciada del tono muscular postural que persiste durante todo el episodio. Henley y Morrison (1974) reportaron que pequeñas lesiones ventromediales al locus coeruleus (LC) fueron más efectivas para suprimir la atonía del MOR que aquellos directos al LC. La región involucrada en la pérdida de atonía incluyó las partes medias del locus coeruleus alfa ($LC\alpha$) y la parte dorsolateral del núcleo pontis oralis y pontis caudalis la cual yace en medio del LC y ha sido designada como área peri- $LC\alpha$ por Sakai (1980). Morrison (1979) y Sakai (1980) han propuesto que las células de la región peri- $LC\alpha$ (y media $LC\alpha$) ejercen un efecto excitatorio tónico en las neuronas del núcleo reticular magnocelular, el cual inhibe las motoneuronas espinales durante el sueño MOR. Chase y cols. (1981) han demostrado que la estimulación pontina (núcleo pontis oralis) depolariza un gran porcentaje de neuronas de la formación reticular bulbar, produciendo una larga hiperpolarización en las motoneuronas espinales durante el SP, pero no durante otros estados. La región pontina estimulada por Chase y cols. se sobrelapa con el área peri- $LC\alpha$ de Sakai (1980).

Aunque los movimientos oculares rápidos son una característica distinguible del SP, muy pocos estudios han sido abocados a localizar los sitios específicos del tallo cerebral que dan lugar al sueño MOR y que están asociados con los movimientos oculares. Pompeiano y cols. (1980) describieron neuronas relacionadas con dos tipos de movimientos del ojo. Un tipo mostró oscilaciones rítmicas lentas en la descarga y

se pensó que estaban involucradas en el cambio de dirección de los ojos de lado a lado. Las neuronas de tipo oscilatorio fueron encontradas distribuidas a través del tegmento pontino. Una segunda población de células pontinas exhibieron salvas o grupos de actividad breves, fásicos correlacionados con salvas discretas de movimientos rápidos del ojo. La mayoría de estas células descargan fásicamente, siendo localizadas sobre, o ligeramente laterales a la línea media en la región del núcleo abducens (Hoshino y cols., 1976 a,b). Estudios recientes realizados por Siegel y Tomaszewski (1983) analizaron una actividad en el tallo cerebral que incluyó el corazón del tegmento ponto-bulbar así como regiones reticulares circundantes. En este reporte 32 de 306 células ponto-bulbares fueron descritas con descargas asociadas a los movimientos rápidos de los ojos. Estas 32 neuronas fueron encontradas dorsomedialmente agrupadas a nivel del núcleo abducens.

Para Jouvét (1972a) y Moruzzi (1972), el mecanismo del sueño MOR se iniciaría con la activación del núcleo reticularis pontis caudalis que actuará en porciones rostrales a nivel mesencefálico, en la formación reticular y con influencia ascendente sobre la corteza cerebral para la producción de los signos del sueño paradójico.

Hobson, McCarley y cols. (McCarley y Hobson, 1971; Hobson y cols., 1974a,b 1975) han puesto atención en la formación reticular pontina como un sitio involucrado en el control del sueño MOR. Hobson y cols. describieron una población de neuronas gigantocelulares en la formación reticular pontina que descargan en tasas muy bajas durante la vigilia y el sueño de ondas lentas, y en tasas altas durante el SP, proponiendo que estas células realizan una función ejecutiva en el control del estado MOR. McCarley y Hobson (1971) establecieron: "Esta concentración de actividad marcada en el sueño paradójico

es compatible con un papel activo de neuronas gigantocelulares (FTG) en la generación de esta fase del sueño".

Por otro lado, se ha mostrado que la región dorsolateral de la porción pontina adyacente al LC, participa en la generación de por lo menos tres funciones asociadas al SP, tales son: atonía muscular (Peri-LC_{ca}); espigas PGO (primera-mente el AX) y respuestas cardiorespiratorias (complejo para-braquial) (Sakai y Jouvét, 1980b; Sakai, 1980a).

2.2.4) Neuroquímica

En los últimos años se han realizado experimentos que intentan determinar los mecanismos involucrados con el sueño MOR. Los agentes involucrados en esta fase del sueño son las catecolaminas (noradrenalina (NA) y dopamina (DA)), serotonina, acetilcolina y finalmente algunos agentes de naturaleza protéica, los cuales no se tratarán en el presente trabajo.

De las aminas biogénicas o monoaminas la que más parece estar involucrada en el sueño MOR es la noradrenalina. Jouvét (1972a,b) sugiere sobre la base de extensas investigaciones en el gato, que el sistema noradrenérgico ascendente, específicamente las fibras originales en 1/3 medio del LC parecen estar involucradas tanto en la desincronización cortical como en la actividad PGO del SP, mientras que las fibras descendentes del 1/3 posterior del LC pueden estar involucradas en la atonía muscular, que acompaña al sueño MOR. La administración de reserpina, provoca un decremento en los niveles de catecolaminas suprimiendo el sueño de ondas lentas por 12 a 14 horas y el sueño MOR hasta por 24 horas.

Se ha mostrado mediante técnicas de histofluorescencia que los cuerpos celulares de neuronas que contienen norepine-

frina, en su mayoría están situadas en la parte dorso-lateral del tegmento pontino (Dahlstrom y Fuxe, 1964).

Se ha obtenido disminución en el sueño MOR después de lesiones en el núcleo catecolaminérgico del tallo cerebral (LC), estando asociado con disminución de noradrenalina en el cerebro anterior (Jones y col., 1969; Jouvét y Delorme 1965b), mientras que lesiones control en sitios cercanos no afectan al sueño paradójico, sólo lesiones inmediatamente ventrales al LC, a nivel del núcleo reticularis pontis caudalis, conducen a una supresión de esta fase del sueño (Russel, 1967b)

Por otro lado, Jouvét propone que las neuronas serotoninérgicas del rafe anterior (rafe central y dorsal) están involucradas en el sueño de ondas lentas, mientras que porciones más posteriores (rafe del puente y rafe magnus) pueden tener un papel en la instalación del SP cuyos mecanismos de ejecución están localizados en la región dorsolateral del puente, específicamente en el área del LC (Jouvét, 1972). Carli y Zanchetti (1965) señalan que los 2/3 posteriores del núcleo reticularis pontis oralis es la región más crucial para la generación del sueño MOR.

Jouvét (1970b) ha propuesto que las neuronas del LC actuarían como efectoras en la mantención del SP, que podría ser disparado por un posible mecanismo serotoninérgico originado en el sistema de rafe.

Recientemente, se ha mostrado con estudios de actividad unitaria de neuronas del rafe (Cespuglio y col., 1981a; McGinty y Harper, 1972), la liberación de serotonina durante el ciclo sueño-vigilia (Puizillout y col., 1973) y con la poligrafía in vivo (Cespuglio y col., 1981b), que las neuronas serotoninérgicas están más activas durante el despertar, dismi-

nuyendo su actividad durante el sueño de ondas lentas, y aun más durante el SP. Debido a estas controversias Jouvét (1972) sugirió que la serotonina liberada como neurotransmisor durante la vigilia, puede estar actuando también como neurohormona en el sueño, induciendo la síntesis y/o la liberación de un factor hipnagénico responsable del SP.

Bobiler y cols. (1974) han reportado que el SP está asociado con un aumento en la síntesis proteica, mostrando en ratas privadas de sueño MOR una disminución en dicha síntesis. Drucker-Colin (1985), también observa bloqueo del rebote compensatorio de SP (provocado por la administración crónica de anfetamina) después de la administración de antibióticos inhibidores de la síntesis proteica (cloramfenicol), dando soporte a la noción de que el nivel proteico cerebral participa en la regulación del SP.

Se ha postulado (Jouvét, 1969) que el cerebro de los mamíferos presenta cambios bioquímicos cíclicos que se reflejan en el estado de vigilia dependiente del sistema reticular activador ascendente, siendo desconocido su neuromodulador, pasando al sueño de ondas lentas que depende de las neuronas serotoninérgicas (5HT) del sistema de rafe, finalmente se sucede la transición a sueño MOR dependiente de las neuronas noradrenérgicas situadas en el núcleo del LC.

De los mecanismos colinérgicos nos encargaremos más adelante.

II. ACETILCOLINA Y SUEÑO

A principios de siglo se conoció la actividad neurofisiológica de la acetilcolina (ACh) y a mediados de 1920 se dio a conocer su actividad como neurotransmisor.

La ACh se sintetiza a partir de la unión de colina con la acetil coenzima A (acetilCoA), siendo esta reacción catalizada por la colina acetil-transferasa, la hidrólisis se lleva a cabo por la acetilcolinesterasa. Los receptores de la ACh se localizan en la superficie externa de la membrana celular postsináptica, presenta dos tipos de receptores: muscarínicos y nicotínicos.

Existen pocos estudios en humanos que muestran evidencias de la participación de los mecanismos colinérgicos en la inducción del sueño MOR. Las administraciones sintémicas de atropina (antagonista muscarínico) (Jouvet, 1969) y la intravenosa de hemicolinium 3 (bloqueador de la captura de colina) (Hazara, 1970) reducen el SP en gatos. Por otro lado, inyecciones directas de ACh o de carbacol (ver más adelante) en la vecindad del LC induce sueño MOR (George y cols., 1964). Más aún, la tasa de liberación de ACh de la corteza cerebral y estriado del gato (Gadea-Ciria y cols., 1973) se eleva durante el SP en comparación con el sueño de ondas lentas.

Estudios realizados en animales, sugieren que el sistema colinérgico esta involucrado en la regulación de eventos fásicos del SP (Henrichsen y col., 1972). Los estudios farmacológicos que relacionan a la ACh con el sueño MOR son los siguientes:

- 1) Descarga espontánea de ACh: La liberación de ACh se incrementa en la corteza del gato y en el ventrículo

del perro durante el SP (Jasper y col., 1971; Gadea-Ciria y cols., 1973).

2) Administración de un inhibidor de la síntesis: Hazra (1970) y Dominio y col. (1970) encontraron menor cantidad de SP después de la administración de hemicolinium-3.

3) Administración de agonistas farmacológicos: Aplicaciones directas de agonistas colinérgicos como el carbacol y la oxotremorina aplicadas en sitios específicos del cerebro, producen estados parecidos al sueño MOR (George y cols., 1964; Baxter, 1969; Velasco y cols., 1981; Hobson, 1982; Baghdoyan y cols., 1984).

4) Administración de inhibidores de colinesterasa: La aplicación sistémica de fisostigmina incrementa la duración de los periodos de SP (Jouvet, 1975) y la frecuencia de los movimientos oculares rápidos, asimismo aumenta la frecuencia de descarga de las células del campo tegmental gigantocelular (FTG) (Pompeiano, 1980).

5) Administración de antagonistas colinérgicos: La atropina y la escopolamina retardan y reducen la cantidad de SP (Jouvet, 1975 y Dominio y cols., 1968), disminuyendo la densidad de espigas PGO (Henricksen y cols., 1972).

Hernández-Peón y cols. (1963a), mediante la administración de atrepina bloquearon el sueño inducido por estimulación eléctrica de la región preóptica. Más aún, la aplicación de cristales de Ach en el hipotálamo preóptico medial y posteromedial produce somnolencia o sueño (Hernández-Peón, 1962). De estos datos se ha sugerido la existencia de una vía hipnógena colinérgica en el fascículo longitudinal medial del cerebro anterior.

Silberman y cols. (1980) han propuesto un mecanismo colinérgico activador de un grupo de neuronas específico en el puente, cuyos efectos inducen sueño MOR.

Por otra parte, experimentos de registro por microelectrodos (Hobson y col., 1975) indican que las células del FTG ("REM-on") juegan un papel importante en la generación de ciertos fenómenos fásicos y tónicos del SP. Mientras que la descarga neuronal disminuye en el LC ("REM-off"), por lo que se sugiere que esta detención provoca la excitación del FTG ocasionandose así el principio del sueño MOR. Estas observaciones proponen la existencia de un modelo fisiológico propuesto por Hobson, quien lo ha denominado "Modelo de interacción recíproca", basado en una relación entre las células del FTG y las del LC. EL modelo de interacción recíproca (Hobson, 1975; McCarley y Hobson 1975) del control del ciclo del sueño postula:

- 1) El sueño desincronizado (o MOR) es generado por la activación colinérgica en el sistema reticular, siendo el FTG y las células de la formación reticular pontina una parte central.

- 2) Este sistema generador del sueño MOR es inhibido durante la vigilia y el sueño de ondas lentas por las neuronas aminérgicas del tallo cerebral (Hobson y col., 1975; Hobson y cols., 1983).

La extensión de la zona generadora del sueño MOR, localizada en la formación reticular, así como la secuencia de activación se desconocen. Sin embargo, se ha sugerido que la formación reticular mesencefálica puede mediar la desincronización cortical y la formación reticular bulbar puede mediar la atonía del SP (Baghdoyan y col., 1982; Baxter, 1969;

Mitler y col., 1974; Silberman y cols., 1980; Van Dongen, 1980; Vivaldi y cols., 1980).

Sakai (1985) postula una hipótesis sobre el mecanismo central del SP. El modelo se basa en la generación del SP por mecanismos ejecutivos localizados en la parte media dorsal del tegmento pontino y la región ventromedial del bulbo. Estudios histoquímicos realizados por el mismo autor, revelan la presencia de dos poblaciones distintas de neuronas, una de carácter colinérgico localizada en el peri LC α , parte medial del LC y en el bulbo (particularmente el núcleo reticular magnocelular), este grupo durante el sueño MOR muestra una específica activación "tónica", de ahí que se le ha denominado neuronas "SP-ejecutoras" (PS-on). La segunda población está constituida por células monoaminérgicas localizadas en las vecindades de las neuronas PS-on, mostrando una selectiva cesación de disparo cuando el SP se presenta (neuronas PS-off). Los cambios en la actividad de estas dos distintas poblaciones de neuronas (cesación o activación) ocasionan el inicio o el final del sueño MOR. El estado integral neuronal debido a la excitación de todas las neuronas "PS-on" y la inhibición de todas las células "PS-off" es esencial para la generación del SP. Es desconocido, sin embargo, por que medio sucede la excitación y la inhibición respectivamente, es posible que exista un factor humoral que actúa en forma simultánea en las dos poblaciones neuronales. Así, el mecanismo central del SP se comunica a su vez con subsistemas responsables de la ocurrencia de eventos tónicos y fásicos del sueño MOR; las neuronas ejecutoras de los subsistemas están localizadas en diferentes áreas del tallo cerebral. Estos subsistemas pueden ser encendidos en forma simultánea por excitación de todas las neuronas PS-on y la inhibición de todas las neuronas PS-off, o bien, pueden activarse individualmente por la excitación particular de cada subsistema.

La hipótesis que sugiere que los mecanismos colinérgicos están relacionados con la producción de SP o de algunos de sus componentes fisiológicos, esta basada en una serie de evidencias obtenidas en estudios de microinyección de agentes colinérgicos aplicados en la formación reticular del tallo cerebral (Hernández-Peón y cols., 1963a,b; 1964; Mitler y col., 1974; Vivaldi y cols., 1980; Silberman y cols., 1980; Baghdoyan y cols., 1982; Hobson y cols., 1983).

La inyección directa de agentes colinomiméticos en el tegmento pontino producen atonía muscular prolongada, similar a la que ocurre en el sueño MOR, acompañada a veces por ondas PGO y movimientos oculares rápidos.

La carbamilcolina (carbacol) ha sido muy empleado en los trabajos concernientes al carácter colinérgico del sueño, especialmente el sueño MOR. Se trata de un ester carbámico cuyas soluciones son neutras o ligeramente alcalinas. Cuantitativamente es semejante a la acetilcolina pero difiere de ésta en que es resistente a la hidrólisis por la acetilcolinesterasa, por ello su vida media es más prolongada. Tiene características muscarínicas y nicotínicas, por lo que interacciona con ambos tipos de receptores colinérgicos.

Hernández-Peón (1963) valora el comportamiento y los efectos motores y autónomos en vías límbicas colinérgicas, después de estimulaciones colinérgicas y adrenérgicas en el gato. Demostró que las manifestaciones EEG y el comportamiento del sueño pueden ser producidos por administración de cristales de sustancias colinérgicas (entre ellas el carbacol), en una vía que se extiende desde el tegmento pontino medial hasta la región preóptica, en el circuito límbico. Estos resultados sugieren que la Ach esta involucrada en la transmisión sináptica de este circuito hipnógeno. De esta forma Velluti y Hernán-

dez-Peón (1963) encontraron que el sueño inducido por agentes colinérgicos puede ser inhibido por bloqueadores y facilitado por anticolinesterasas.

Baxter (1969) bajo la hipótesis de que drogas inyectadas en el cerebro pueden, en ciertas circunstancias, difundirse del sitio de inyección al sistema ventricular y pasar a sitios de acción distantes, encontro que el comportamiento emocional y el sueño MOR pueden ser producidos por la aplicación de cristales de carbacol en el mesencéfalo del gato.

Bagdhoyan y cols., (1984) examinaron la especificidad anatómica del comportamiento y los efectos poligráficos producidos por microinyecciones de carbacol en la región pontina, mesencefálica y la región bulbar de la formación reticular. Concluyeron entonces, que el puente (principalmente el FTG) inicia o mantiene el sueño MOR, ya que una vez aplicado el carbacol se produce SP.

Amatruda y cols. (1975) valoraron los diferentes efectos del carbacol en el puente, encontrando que dicho fármaco en el FTG incrementa la cantidad de SP, presumiblemente debido a la actividad de las células gigantes.

1) El Sistema Colinérgico

Shute y Lewis (1966, 1967) han realizado un estudio histoquímico extenso de los sistemas colinérgicos en el cerebro: El sistema colinérgico reticular ascendente y el sistema colinérgico limbico.

En sus estudios del sistema colinérgico reticular ascendente Shute y Lewis (1967) identificaron dos vías: La vía tegmental dorsal y la vía tegmental ventral.

Shute y Lewis definen las vías tegmentales dorsales como el sistema de fibras que contienen colinesterasa y corren rostralmente por el tegmento medial. Esencialmente la vía tegmental dorsal puede trazarse de las regiones del núcleo cuneiforme a el mesencéfalo. Asimismo, han puesto el nombre de vía tegmental ventral a las fibras que contienen colinesterasa, y que excitan la pars compacta de la sustancia negra y las células del área tegmental ventral de Tsai en el mesencéfalo anterior. En general, estas fibras tegmentales ventrales inervan el caudo-putamen, núcleo acumbens, la parte ventral del núcleo lateral de la amígdala y el núcleo del tracto olfatorio.

Una gran variedad de estudios han mostrado una relación cercana entre la formación reticular del tallo cerebral y la formación hipocampal (sistema colinérgico límbico). Asimismo se ha mostrado que la formación reticular mesencefálica no sólo causa desincronización cortical del EEG, sino que también produce sincronización del EEG hipocampal, con frecuencia lenta y ondas de gran amplitud conocidas como ritmo theta hipocampal. Esto ha sugerido que el hipocampo puede modificar por sí mismo la actividad de la formación reticular, a través de modular la actividad de la corteza cerebral (Green, 1960). En resumen, el término "Sistema colinérgico límbico" puede aplicarse a los grupos de neuronas que contienen colinesterasa, el cual está íntimamente relacionado con la formación hipocampal y se proyecta al cerebro anterior. Como ha mostrado Shute y Lewis (1967), el sistema colinérgico límbico consiste en dos grupos de núcleos: El núcleo del grupo I que son aferentes con respecto a la formación hipocampal y las del grupo 2 que son inervadas por el sistema hipocampal y proyectadas primeramente a la corteza, cerebelo y núcleos del sistema reticular colinérgico ascendente.

Se ha observado que la inyección de Ach en el circuito del sistema colinérgico límbico es seguida por sueño, las lesiones o inyecciones de atropina provocan supresión de los efectos de inducción del sueño por Ach.

El sistema de vigilia corresponde al sistema reticular colinérgico ascendente, descrito por Shute y Lewis. La estimulación local colinérgica de este sistema según Morgan (1969) produce excitación.

Sin embargo, tanto el sueño y la vigilia como sistemas colinoceptivos están topográficamente entremezclados en el cerebro anterior, medio y el área hipotalámica lateral, sólo que, en ciertas regiones la estimulación colinérgica ocasiona una situación de alerta, mientras que el sueño se produce por la misma estimulación colinérgica a solo 1mm de distancia (Bander, citado por Morgane y col., 1974).

2) Liberación de Acetilcolina Cortical

Se han acumulado una serie de evidencias que acuerdan que la formación reticular influye en los niveles de Ach de la corteza cerebral. Sin embargo, estudios recientes de mecanismos transmisores en la corteza cerebral indican que la Ach no es propiamente el principal neurotransmisor relacionado con la excitación o inhibición postsináptica.

Por otro lado, la desincronización del EEG puede resultar del marcado incremento de la actividad espontánea y azarosa de neuronas colinérgicas localizadas en la profundidad de capas corticales, la cual puede proveer la activación sincronizada de las células corticales por el tálamo. Es posible que la actividad talámica rítmica puede por sí misma ser influenciada por las vías reticulares colinérgicas ascenden-

tes.

Krnjevic (1965) ha enfatizado que es posiblemente un sistema multisimpaltico de vías colinérgicas extendidas del mesencéfalo a la corteza, pasando a través del estriado y el septum. Estas fibras parecen provenir de interacciones difusas de neuronas en las profundidades de capas corticales. La excitabilidad de estas células corticales parece depender del rango de liberación de Ach por las fibras ascendentes.

Jasper y Tessier (1971) por medio de perfusiones de fisostigmina a nivel cortical, determinaron que la tasa de liberación de Ach cortical esta relacionada con la desincronización del EEG, presente en el sueño MOR. Asimismo, Jasper y cols. (1971) y Gadea-Ciria y cols. (1973) después de una serie de experimentos llegaron a la conclusión de que durante el sueño MOR la cantidad de Ach se incrementa a nivel de la corteza y del núcleo caudado.

Estos resultados en conjunto, parecen indicar que a pesar de que las neuronas colinérgicas no parecen desempeñar un papel crucial en la aparición del SP, no sería remoto que tuvieran importancia en los mecanismos de algunos de los componentes de tal estado como la desincronización cortical, las ondas PGO y la atonía muscular.

III. ACTIVIDAD PONTO-GENICULO-OCCIPITAL (PGO)

La definición de sueño paradójico requiere del uso de varios criterios, algunos de estos son aplicables solamente para el sueño en los animales. Esto ha sido útil para clasificar el sueño MOR en dos grupos de manifestaciones principales (Moruzzi, 1964): Los fenómenos tónicos (desincronización del EEG, abolición del tono muscular, presencia de ritmo theta hipocámpico continuo), y los fásicos (movimientos oculares rápidos, sacudidas mioclónicas, irregularidades cardiorespiratorias y actividad ponto-genículo-occipital (PGO)). Las ondas PGO son comunmente un fenómeno fásico observado en el gato.

La actividad PGO fue descubierta en la formación reticular pontina (FRP) en gatos crónicos mesencefálicos durante el SP (Jouvet y col., 1959 a). Subsecuentemente se registraron ondas monofásicas en el núcleo geniculado lateral (NGL) (Mikiten y cols., 1961; ver Brooks, 1967 a) y en la corteza occipital (Mouret y cols., 1963). De ahí el nombre de ondas de sueño profundo (Bizzi y col., 1963) o de actividad ponto-genículo-occipital, cuyo nombre fue acuñado para describir estos eventos fásicos (Jeannerod y cols., 1965). Esta abreviación no implica que la actividad es propagada desde el puente a la corteza occipital a través del NGL, pero resume las tres localizaciones donde puede ser registrada con gran amplitud utilizando microelectrodos. Dichas espigas también pueden ser registradas en los núcleos VII y III pares craneales (Costin y cols., 1970; Cespulgio y cols., 1975; Roffwarg y cols., 1979), en el colículo superior (Calvet y cols., 1964), en el cuerpo geniculado medio (Roffwarg y cols., 1979), el cerebelo (Jeannerod, 1965), la corteza auditiva y el núcleo del VI par craneal (Roffwarg y cols., 1979), así como en las estructuras talámicas que incluyen el núcleo pulvi-

nar, habénula, núcleo ventral posteromedial y núcleo central lateral posterior (Hobson, 1964) pero en todos estos sitios son de menor amplitud.

En el primate (y en otras especies), durante el sueño MOR se ha evidenciado una actividad similar a las espigas PGO, a nivel del NGL (Periachio, 1973). La ocurrencia sucesiva de los diferentes criterios del SP siguen la misma secuencia en el gato y en el mono. A nivel cortical el registro de las ondas PGO parece ser más problemático, esto podría depender de la especie: las ondas han sido observadas en babuinos, pero no claramente en macacos. Las ondas PGO probablemente están confinadas a la corteza visual primaria y por eso se dificulta el registro, ya que están involucrados problemas de alcance de la profundidad del sulcus calcarino, sin embargo a nivel de esta estructura se han observado ondas corticales del mismo tipo que las PGO del gato, durante el SP en el hombre.

Estudios en humanos (McCarley y cols., 1983) muestran la presencia de potenciales PGO corticales que preceden a los movimientos rápidos de los ojos durante el SP. Estos potenciales son similares a los presentes en animales, lo anterior sugiere que la actividad PGO existe en el hombre y puede estar funcionalmente relacionado con los potenciales de movimiento ocular.

Los potenciales PGO también se han registrado en ratas (Cespuglio y cols., 1977; Farber y cols., 1980; Kaufman y col., 1981) y en el cobayo (Pellet y cols., 1974). A partir de estos trabajos se ha observado que la actividad PGO tiene patrones y frecuencias diferentes en cada especie.

Brooks y Bizzi (1963) estuvieron entre los primeros

en descubrir la presencia de las espigas PGO en el tallo cerebral. Una serie de estudios posteriores demostraron que la actividad PGO del cerebro anterior (NGL y corteza occipital) se origina dentro del puente (Bizzi y col., 1963; Brooks, 1967 a, b), sin embargo los mecanismos responsables de su ocurrencia son desconocidos.

Las características eléctricas principales de las ondas PGO son su larga duración (50 a 100 miliseg) y un gran voltaje de 200 a 300 μ V (microvolts), son monofásicas y están seguidas por una onda de polaridad contraria muy corta. En la corteza visual tiene una duración menor (15 a 20 mseg) y una amplitud de hasta 500 μ V (Jouvet, 1959 a, b; Mikiten, 1961). Temporalmente muestran un patrón muy constante, presentándose de 60 a 70 por minuto y con una tasa diaria también muy estable para cada animal, siendo para el gato de 13,000 \pm 1,500 espigas por día (Jouvet, 1972a).

En el gato, las PGO corticales son un signo útil y temprano del comienzo de los mecanismos que conducen al SP. Aparecen 1 min antes de la desincronización del EEG. Su ocurrencia indica que el organismo está entrando a una fase durante la cual la mayoría de las estructuras cerebrales sufren un cambio en su actividad. Por ejemplo, el patrón de descarga neuronal es intermedio entre el sueño de ondas lentas y el SP; este período ha sido denominado "sueño fásico con ondas lentas" (SPOL) (Thomas y col., 1967). La importancia de considerar a la fase transicional como un estado específico, es apoyada por reportes en los cuales se produce una sincronización del EEG por estimulaciones vagocorticales, lo que es una fase de SPOL (Puizillout y cols., 1973). Por lo tanto, la estimulación parece desviar el desarrollo normal del ciclo sueño vigilia, lo que implica la ocurrencia de SOL ligero y profundo antes del SPOL. Después del SPOL hay otro

período de SOL (SPOL abotivo) o puede ocurrir un período de sueño MOR.

El mayor interés en el estudio de los estados transicionales recae en su frecuente ocurrencia en el sueño de humanos. Estos, son períodos de SP perdidos en el sujeto normal (Dement y col., 1957a) o fases intermedias descritas en enfermos mentales (Lairy y cols., 1965).

1) Aspecto Ontogenético de la actividad PGO

El desarrollo evolutivo de la actividad PGO ha sido estudiado en gatitos recién nacidos (Bowe-Anders y cols., 1974), así se ha mostrado que las ondas PGO aparecen en el NGL de los gatitos a la 3a. semana de vida post-natal. A partir de la primera aparición de los potenciales PGO, transcurre únicamente una semana para alcanzar la maduración casi completa en términos de frecuencia promedio durante el sueño MOR, incluso en términos de amplitud, duración y forma de la onda.

A la tercera semana de vida, Jouvet y cols. (1970) describieron la aparición de ondas lentas en la actividad cortical durante períodos de sueño tranquilo, así como una disminución en el tiempo de SP y una gran proporción de tiempo gastado en la vigilia. En resumen, la 3a. semana de vida en el gatito ha sido descrita como un período crítico cuando el ciclo sueño-vigilia llega a ser más semejante al patrón del gato adulto. El hecho de que se desarrolle la actividad PGO a nivel del geniculado concomitantemente, es otra señal para la validez de la actividad PGO como un criterio de sueño paradójico.

2) Aspectos cuantitativos de la actividad PGO

En condiciones normales la actividad PGO nunca ocurre durante la vigilia. Esta, puede presentarse periódicamente durante la fase II del SOL (fase SPOL) (Thomas y col., 1967), en forma aislada y con una frecuencia promedio de 10 potenciales por minuto. Los potenciales PGO siempre preceden a la desincronización cortical y a la atonía muscular del sueño MOR por 30 - 60 segundos. Durante el SP, aumenta su frecuencia a 70-90 espigas por minuto. Los potenciales PGO pueden presentarse aislados (constituyendo el 23% del número total), en pares (que constituyen el 24%) y en salvas o grupos de más de 5 potenciales separados por intervalos de 100 mseg, que constituyen el otro 53% del total. La frecuencia promedio de estos potenciales es constante de una fase de sueño MOR a otra y no depende de la duración de dicha fase ni del intervalo entre cada una. En el gato, el número total de potenciales en 24 horas es muy constante ($13,000 \pm 1,500$). Esta "cuota diaria" de espigas PGO aparentemente es una constante biológica controlada por mecanismos de regulación a largo plazo, pues cuando un animal es privado de sueño MOR durante 3 días aparecen pocos potenciales PGO durante el SOL (700 cada 24 horas) y durante el rebote de SP en los dos días siguientes a la privación. Posteriormente las espigas PGO se presentan durante el SOL y el SP con una mayor frecuencia, siendo el déficit de PGO recuperado en un 75 - 90%, tomando en cuenta la "cuota diaria" de 13,000 potenciales (Dusan-Peyrethron, 1968; Dement y cols., 1970 a, b).

3) Actividad PGO y Potenciales de Movimiento Ocular

Durante la vigilia aparece una actividad muy similar a las espigas PGO que acompaña a los movimientos oculares de observación (potenciales de movimiento ocular). Con base

en esto, se pensó que ambas actividades podrían ser consecuencia de una estimulación sobre la retina o el NGL, procedente de la periferia. Sin embargo, existen numerosas diferencias: Los potenciales de movimiento ocular (PMO) del geniculado son de menor amplitud y distribución que las PGO (Brooks, 1969); la amplitud de los PMO corticales está correlacionada con la velocidad de los movimientos oculares (Jeannerod y Sakai, 1970) y disminuye en la oscuridad (Brooks, 1969); la coagulación del nervio óptico suprime los PMO corticales (Brooks, 1969); finalmente, los PMO del NGL siempre siguen a los movimientos oculares (Cohen y cols., 1969; Jeannerod y col., 1970; a, b) y tienen una pequeña acción (o no tienen acción) sobre la transmisión de la actividad evocada en el NGL (Kawamura y col., 1968; Cohen y col., 1968). Los PMO son considerados como descargas corolarias (Teuber, 1971) originadas desde estructuras oculomotoras pontinas durante el proceso de atención visual.

Bowker y cols., (1976) demostraron que durante las condiciones de alerta los PMO registrados en el NGL fueron de la misma amplitud de las ondas PGO registradas en el mismo sitio, la deflexión negativa inicial estuvo presente en los PMO corticales por lo menos un 50% del tiempo, lo cual aproxima su tasa de suceso con PGO espontáneos de SP (Brooks y Gershon, 1971), y finalmente los PMO corticales evocados por estímulos no visuales se dieron esencialmente en forma simultánea con movimientos oculares; parecidos a las espigas PGO.

Varios estudios empleando una gran variedad de técnicas, indican que sustratos comunes en el tallo cerebral pueden generar las ondas PGO y los PMO. Así, Laurent y col., (1975) reportan que el enfriamiento de la región circundante del brazo conjuntivo, fue responsable de la supresión reversible de ambas actividades (PGO y PMO), concluyendo que "el área

que yace en y alrededor del brazo conjuntivo es de importancia particular para la génesis y transmisión de espigas PGO y PMO registradas en el NGL y la corteza visual".

4) Organización Anatómica de los Potenciales PGO

Los siguientes experimentos proporcionan la evidencia de que las PGO dependen de un marcapaso pontino:

1) Las espigas PGO pontinas aún persisten durante el SP en gatos pontínicos crónicos (Jouvet, 1962).

2) La sección prepontina dorsal del tallo cerebral suprime las PGO del NGL pero no las del puente (Hobson, 1965).

3) La estimulación de la formación reticular pontina (FRP) durante el sueño MOR dispara PGO en el NGL, mientras que la misma estimulación no es efectiva durante el SOL y la vigilia. Estos hechos fueron interpretados como un efecto de "compuerta" (Bizzi y col., 1963; Brooks y cols., 1963). Las PGO evocadas del NGL muestran respuestas del tipo "todo o nada" de acuerdo a sí la intensidad de la estimulación tiene umbrales altos o bajos (Malcolm y cols., 1970).

4) La coagulación bilateral del tegmento pontino dorsolateral a nivel del locus coeruleus (LC) inmediata y definitivamente suprime PGO corticales y del NGL (Buguet, 1969; Buguet y cols., 1970).

5) Finalmente, la microinyección de 6-hidroxidopamina (6-OHDA; neurotóxico, destructor selectivo de las células que contienen catecolaminas) en esta región subsecuentemente suprime PGO (Buguet y cols., 1970).

Así, hay evidencia experimental válida de que las ondas PGO están bajo el control de un grupo de neuronas localizadas en la parte dorsolateral del tegmento pontino. Sin embargo, el patrón de descarga de PGO está también influenciado por otras estructuras: La destrucción bilateral del núcleo vestibular medial y descendente suprime las salvas de movimientos oculares rápidos y los grupos de PGO en el NGL, mientras que las PGO aisladas y los movimientos oculares aún ocurren durante el SP (Morrison y col., 1966). Existen evidencias de un control neocortical descendente que actúa sobre la actividad del marcapaso pontino de los potenciales PGO, ya que los patrones de descarga de PGO pontinas en un gato descortizado son totalmente diferentes de un gato normal (salvas de 4-5 ondas separadas por intervalos 4-5 seg; Jouvet, 1962). Finalmente, la organización de las vías ascendentes que median la actividad PGO es aún desconocida. Es probable que por lo menos dos vías principales ascienden del marcapaso pontino, ya que la destrucción casi total de ambos geniculados no suprime PGO corticales (Hobson y cols., 1969), no obstante, Jouvet y otros han concluido que las ondas PGO están bajo el control de un grupo de neuronas localizadas en la parte dorsolateral del tegmento pontino.

Acorde a Jouvet (1972a, b), el tercio medial del LC correspondería al marcapaso pontino de la actividad PGO y puede ser responsable de ambos componentes del sueño MOR, el tónico y el fásico.

Hobson y cols. (1974a, b), McCarley y cols. (1978) y Valleata y cols., (1979) reportaron que las neuronas del brazo conjuntivo a nivel pontino del campo tegmental gigante-celular, presentan descargas en forma de salvas que preceden o son simultáneas a los potenciales PGO del NGL, proponiendo a estas células como ejecutoras de la actividad PGO.

Sakai y cols. (1976, 1979). Saito y cols. (1977), Sakai (1980 a, b) han demostrado que la lesión de los núcleos laterodorsal tgmentis (Ldt), parabraquial lateral (Pbl) y la parte rostral de LC alfa (LC α), principalmente la lesión de una región situada por delante de estos núcleos pero por arriba del brazo conjuntivo y por debajo del núcleo cuneiforme, denominada "área X" (AX), suprime completamente la actividad PGO a nivel del NGL. Asimismo, la estimulación eléctrica del AX provoca la aparición de potenciales de campo en el NGL, equivalentes a las espigas PGO y con una latencia de 5 - 9 mseg.

Hobson y col. (1974, 1975) observaron que las células del núcleo tegmental gigante-celular (FTG) producen descargas similares a la actividad PGO. La aplicación de carbacol en el FTG incrementa la duración y frecuencia del sueño MOR ocasionando un aumento en la densidad de las espigas PGO (Baghdoyan y cols., 1984). De la misma forma, Vivaldi y cols. (1980) observaron que la microinyección de carbacol en el FTG, provoca la aparición de la actividad PGO y de episodios de sueño MOR. Más recientemente, Hobson (en prensa) supone nuevamente al FTG como una de las estructuras responsables de la generación del SP, así el FTG podría mediar el disparo de los eventos tónicos y fásicos del sueño MOR. El disparo se puede llevara cabo en determinadas estructuras del tallo cerebral, para las PGO Hobson apoya a Vivaldi y cols. (1980) quienes localizan a la zona responsable de la generación de los potenciales PGO en la región peribraquial del puente.

Más recientemente, Sakai (1985) postula que la actividad PGO en la corteza cerebral es debida a impulsos ascendentes provenientes del NGL, complejo pulvinar lateral posterior y el núcleos intralaminares, particularmente el núcleo centralis lateralis. Este núcleo talámico recibe impulsos excitado-

res originados en las neuronas del mesencéfalo caudal y el tegmento pontino rostral; sin embargo, Hobson y cols. (1969). Laurent (1972, 1974) y Cespuglio y cols. (1975) ya habían confirmado que la destrucción de ambos NGL, no suprime la aparición de los potenciales PGO en la corteza visual.

A estas regiones pontinas que se encuentran bilateralmente distribuidas, se les ha denominado generadores de la actividad PGO (Laurent y cols., 1974).

Los trabajos de Laurent y cols. (1972, 1974) y Cespuglio y cols. (1975), han mostrado que a partir de cada generador pontino la actividad PGO se propaga primero hacia ambos núcleos del VI par craneal (núcleo abducens), donde se pueden registrar dos tipos de potenciales: un potencial monofásico y un bifásico. Estos potenciales son seguidos (7-8 mseg) de una inhibición y una activación fásica respectivamente, de los músculos laterales rectos de los globos oculares. De esta manera se ha explicado el origen de los movimientos oculares horizontales del SP. La actividad PGO también propaga hacia los núcleos oculomotores del III y IV pares y hacia ambos geniculados, de una manera ipsilateral y cruzada. Así, la latencia de los potenciales PGO de los cuerpos geniculados laterales a la corteza occipital se puede llevar a cabo a través de una vía aún desconocida.

IV. NEUROQUIMICA DE PGO

A partir de experimentos neurofarmacológicos se ha establecido una estrecha relación entre la serotonina, noradrenalina y acetilcolina con la actividad PGO.

1) Serotonina y Noradrenalina

Según la hipótesis del grupo de Jouvet (1972 a,b), la descarga de espigas PGO del puente, geniculado y corteza está controlada por dos mecanismos monoaminérgicos opuestos, un mecanismo excitador de noradrenalina (NA) y otro inhibidor de serotonina (5-HT). Así se ha planteado que las neuronas serotoninérgicas ejercen una inhibición de la actividad PGO, ya que: 1.- Hay disparos continuos de PGO cuando se disminuyen los niveles de serotonina después de la lesión del rafé o la inyección de paraclorofenilalanina. 2.- Hay supresión inmediata de PGO por la inyección de triptofano o por inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), los cuales aumentan el nivel de serotonina.

Brooks y cols. (1972 a,b) llevaron a cabo un estudio de los efectos de la disminución de serotonina sobre la actividad PGO en gatos. En un primer estudio, ellos disminuyeron la serotonina cerebral por administración sistémica de reserpina (evita la recaptura de serotonina), relacionando estos con el curso temporal de la actividad PGO inducida por la reserpina. Estos autores encontraron una buena correlación entre la disminución inicial de serotonina cerebral y la aparición de la actividad PGO. Sin embargo, los niveles de serotonina permanecen bajos una vez recuperada la actividad PGO. En un segundo estudio la reserpina fue inyectada en el 4o. ventrículo, causando cambios en los potenciales PGO similares a la reserpina administrada sistemáticamente. Los niveles de

serotonina medidos cuando las ondas PGO aparecieron después de la infusión de reserpina dentro del 4o. ventrículo, fueron significativamente menores solo en el puente. Estos investigadores notaron que sus resultados eran congruentes con la hipótesis de que las neuronas monoaminérgicas ejercen una influencia inhibitoria tónica a nivel del tallo cerebral, la cual sirve para regular o disparar ondas PGO similares a las del sueño MOR. En estos estudios no se realizó una medición de catecolaminas, así los resultados no proporcionan una indicación directa referente a la importancia relativa de catecolaminas en la génesis de la actividad PGO, que también son afectadas por la administración de reserpina. Sin embargo, la serotonina parece estar más implicada en estos procesos pues la administración del precursor de serotonina (5-HTP) suprime los potenciales PGO inducidos por la reserpina. Lo más importante, desde el punto de vista de la localización de la infusión en el ventrículo, es la influencia de la reserpina sobre las espigas PGO que probablemente se ejerce a nivel del tallo cerebral, caudal al diencéfalo. Estos experimentos indican que la reserpina actúa a nivel del tallo cerebral bajo, ya que las PGO aparecen en el NGL y en el giro marginal cuando los niveles de serotonina están significativamente deprimidos sólo en el puente y cerca de lo normal en las estructuras donde se registran estos potenciales. Brooks y col. (1972a) suponen que estos experimentos revelan el sitio en el cual la regulación de las PGO toma lugar. Sus resultados sugieren que las neuronas serotoninérgicas actúan sobre alguna estructura del tallo cerebral, ya que existen evidencias que localizan al marcapaso que dispara las PGO tipo MOR en la parte dorsolateral del tegmento pontino, entonces las neuronas monoaminérgicas pueden ejercer una influencia inhibitoria tónica directamente sobre esta estructura. Esto desde luego, es consistente con el resultado de la estimulación del marcapaso, que normalmente evoca PGO tipo SP sólo durante el sueño MOR. Esto podría

explicar la aparición de las PGO provocada por la reserpina, para-clorofenilalanina, para-clorometanferina o las lesiones del rafe. Por otro lado, esto explicaría la desaparición de PGO provocada por el 5-HTP, clorimipramina y en algunos casos por los inhibidores de la MAO, todos estos datos apoyan el papel inhibitor de la 5-HT ejercido sobre los mecanismos de disparo de estos potenciales. Sin embargo el hecho de que la disminución de 5-HT facilite la aparición de la actividad PGO, no explica su origen bioquímico. Esto, ha dado lugar a la formulación de dos hipótesis: 1) La actividad PGO es el resultado de una depolarización tónica, que permitiría descargar de una manera azarosa a las interneuronas de la formación reticular pontina (Jeannerod y col., 1969). 2) Los potenciales PGO serían el resultado de liberaciones "cuánticas" de un neurotransmisor específico, que se encuentra tónicamente inhibido por la 5-HT (Jouvet, 1972b).

Jouvet propone cuatro hechos importantes que apoyan la segunda hipótesis. a) El carácter "todo o nada" de las espigas PGO, sugiere que sean producto de la liberación "cuántica" de algún neurotransmisor (Malcolm y cols., 1970). b) La destrucción selectiva mediante la inyección "in situ" de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), de las neuronas catecolaminérgicas en la región dorsal del tegmento pontino, suprime la actividad PGO. La inyección intraventricular de 6-OHDA en el gato, primero provoca un síndrome reserpínico transitorio (ver actividad PGO reserpina), que es seguido por la supresión de sueño MOR y consecuentemente de la actividad PGO. Por lo tanto, las neuronas catecolaminérgicas del tegmento pontino parecen ser las que liberan el neurotransmisor responsable de las PGO. c) Después de un síndrome reserpínico prolongado, la frecuencia de la actividad PGO durante el SP se encuentra disminuida, tal pareciera que el neurotransmisor estuviera agotado (Jouvet, 1972b). d) Finalmente, los mecanismos regula-

dores de la "cuota diaria" de espigas PGO, se explicarían más fácilmente si estas resultan de la liberación cuántica de un neurotransmisor, que si fuera el resultado de una depolarización tónica de las interneuronas pontinas.

Si esta hipótesis es correcta, los metabolitos deaminados de las catecolaminas serían los transmisores involucrados en los mecanismos de disparo de las espigas PGO (Dusan-Peyretho, 1968; Jones, 1970), ya que se ha descrito que algunas sustancias (reserpina y 6-OHDA) que provocan la aparición de las PGO, aumentan los niveles de estos metabolitos en las terminales sinápticas.

2) Actividad PGO-reserpina

La administración sistémica (ip) de reserpina (0.5-1mg/kg) provoca la aparición de ondas eléctricas comparables a los potenciales PGO del sueño MOR, de acuerdo con Jouvét (1972b) dependen del mismo generador pontino. Dichas ondas se presentan con una frecuencia de 15-30 potenciales por minuto y en forma continua los 60 - 90 min de administrado el fármaco (Delorme y cols., 1965; Jeannerod. 1965; Brooks y col., 1971). A este fenómeno se le ha llamado "síndrome reserpínico". La actividad PGO provocada por la reserpina (PGOr) y la actividad PGO que aparece normalmente durante el sueño (PGOs), tiene varios aspectos en común: Aparecen concomitantemente con las contracciones fásicas de los músculos extrínsecos del globo ocular, con los movimientos oculares y se les puede registrar en las mismas regiones cerebrales. La diferencia más importante es que la actividad PGOr aparece de manera continua durante la vigilia (pues la reserpina provoca insomnio) y los períodos de sincronización cortical. Se presenta por varias horas, como si el generador pontino fuese desinhibido de una influencia bloqueadora. Asimismo, la respuesta

de las PGO_r es diferente a las PGOs, por ejemplo la estimulación sensorial y eléctrica del puente puede disparar PGO_r, mientras que la estimulación sensorial no tiene efecto en los PGOs, por el contrario las inhibe; la estimulación eléctrica del puente también es eficiente para disparar PGO, pero únicamente después de que el animal ha estado cierto tiempo en sueño de ondas lentas. Aunque la PGO_r tiene característica en común con las PGOs, ocurren en muy diferentes contextos de actividad en el sistema nervioso central.

Aún se desconoce la naturaleza del mecanismo regulador que limita la ocurrencia de la actividad PGO a los períodos de sueño MOR. Sin embargo, Delorme y cols. (1965) basándose en sus experimentos de inducción de PGO provocadas por la reserpina, proponen que esta droga altera el mecanismo que mantiene a las espigas PGO confinadas al sueño MOR, provocando su ocurrencia durante la vigilia. Brooks y col. (1972a) con la finalidad de analizar los cambios inducidos por la reserpina a través del tiempo, administraron dicho fármaco en distintas dosis por vía intraperitoneal, registrando los cambios de la actividad PGO en la corteza occipital y el NGL. De esta forma, concluyeron que la frecuencia de las espigas PGO guarda una relación proporcional con la dosis de reserpina aplicada, asimismo describieron que durante el síndrome reserpínico se presentan 5 estados y un períodos de latencia:

Período de latencia: Durante los primeros 70 - 90 min posteriores a la inyección, la apariencia de los animales es normal y no hay cambios aparentes en la actividad PGO. Si el animal está en vigilia durante este período se observa que los movimientos oculares están acompañados por PGO de vigilia, y si el animal tiene episodios de sueño MOR se presentan PGOs.

Estado 1: Las PGOr son semejantes a las PGO del SP, aparecen y aumentan gradualmente, pero pueden suprimirse por estímulos que inducen despertamiento. Se inicia después de la latencia y finaliza 4 horas más tarde.

Estado 2: Las PGOr ocurren con una frecuencia regular de 15 a 25 ondas/min, no se suprime por estímulos. Los animales están fuertemente sedados pero despiertos. Comienza 4 horas después de la administración y finaliza a las 30 horas.

Estado 3: Las PGOr pueden modularse en frecuencia y amplitud. Tanto la actividad del EEG y el EMG es de baja amplitud y se asocian con un aumento de PGOr. Se presenta 30 horas después de la aplicación y finaliza aproximadamente 10 horas después.

Estado 4: Las PGOr gradualmente se inhiben en los períodos de despertamiento conductual; esta fase tiene una duración aproximada de 8 horas.

Estado 5: El sueño MOR retorna, sin embargo aparecen PGO durante el sueño de ondas lentas algunos minutos antes del inicio del SP.

Por otro lado, la actividad PGOr cortical o del NGL, no se suprime al efectuar una sección retropontina o por la destrucción total de los núcleos vestibulares o del rafe, en cambio, si desaparece al efectuar secciones prepontinas o al destruir el tegmento dorsal pontino, lo mismo ocurre con las PGOs, por lo tanto, se ha propuesto que ambos tienen el mismo generador pontino.

Laurent y cols. (1972) han intentado definir más precisamente la topografía del generador de las espigas PGO

provocadas durante la vigilia después de la reserpina, lo cual les permitió proponer vías ascendentes y explicar su sincronía bilateral. Normalmente, las PGOr ocurren sincrónicamente en los NGL (derecho e izquierdo). En una serie de estudios estos autores fueron capaces de inducir asincronía de PGOr por una sección en la línea media a nivel de la decusación supraóptica; con esto pudieron mostrar que cada hemisferio presenta autonomía de PGOr, proponiendo la existencia de un generador bilateral (Laurent y cols., 1974). En este mismo estudio realizaron varias hemisecciones frontales con los siguientes resultados: El plano de la sección más rostral que deja intactas las PGOr está localizado en la mitad caudal del núcleo reticularis pontis caudalis. El plano de la sección más caudal que suprimió PGOr se localizó detrás del núcleo reticularis pontis oralis. Las coagulaciones hechas bilateralmente a nivel de la parte dorso-lateral del tegmento ponto-mesencefálico suprimieron las PGOr sin alterar la actividad eléctrica fásica registrada a nivel del VI par craneal. Finalmente, concluyeron que la topografía de las lesiones que suprimen la actividad PGOr corresponde a las vías catecolaminérgicas que se originan en el área del núcleo subcoeruleus y que ascienden hasta cruzar la línea media a nivel de la decusación supraóptica para dirigirse al NGL contralateral.

Este modelo reserpínico ha facilitado importantemente los estudios farmacológicos de la actividad PGO y se ha demostrado que las sustancias que suprimen las PGOr, también suprimen las PGOs.

La actividad PGOr es suprimida por las siguientes drogas: 5-hidroxitriptofano (5-HTP), nialamida, pargilina (Delorme, 1966; Brooks y col., 1971), el LSD, metisergida, alfametil-DOPA y clorimipramina (Forment y cols., 1971).

Aparte de la reserpina, existen otras sustancias que también provocan la aparición continua de la actividad PGO, estas son: para clorofenilalanina (Delorme y cols., 1966), tropolona + DOPA (Jones, 1970; 1971) y finalmente la 6-hidroxidopamina aplicada intraventricularmente (Jouvet, 1972 b).

3) ACETILCOLINA Y PGO

Henriksen (1972) sugiere que la Ach puede estar relacionada en la medición de por lo menos un componente fásico del sueño MOR, las ondas PGO.

Vimont-Vicary (1966) reportó que el sulfato de atropina tiene un gran efecto supresivo en la ocurrencia del sueño MOR en el gato. Esta supresión fue primeramente atribuida a la inactivación del mecanismo encargado de la inhibición del tono muscular del SP, teniendo poco efecto o ninguno en la tasa de descarga de la actividad PGO que ocurre durante el sueño de ondas lentas. Sin embargo, Henriksen (1972) realizando un experimento similar encontró un bloqueo en las salvas de PGO acompañadas de periodos de atonía.

Ruch-Monachon y cols. (1976) administraron agentes colinérgicos muscarínicos y nicotínicos por vía intraperitoneal a gatos con tratamiento agudo (previamente tratados con PCPA), encontraron que la atropina (bloqueador colinérgico) no sólo afecta el número de PGO-PCPA, sino también su distribución temporal. Con arecolina (agonista muscarínico) la densidad de PGO se duplica, sin ser este aumento significativo. En cuanto a los mecanismos colinérgicos nicotínicos, observaron con la mecamilamina (bloqueador nicotínico) una reducción en la amplitud de las PGO-PCPA. Finalmente, con eserina que incrementa los niveles de Ach por inhibición de la colinesterasa, encontraron un incremento en la densidad de PGO-PCPA.

Vivaldi y cols. (1980) reportan que la aplicación de carbacol en el PTG, provoca la aparición de episodios de SP y de actividad PGO, la lesión de esta región elimina la aparición de esta fase del sueño (Jones, 1979).

Los autores anteriores (Ruch-Monachon y Vivaldi y cols.) apoyan la existencia de mecanismos colinérgicos intermedios entre los mecanismos preparativos (serotoninérgicos) y los mecanismos de disparo e instalación (catecolaminérgicos) del sueño MOR y de la actividad PGO.

Hobson (1974, 1975) propone que las células del FTG producen descargas asociadas a la actividad PGO, lo anterior se encuentra inhibido por impulsos del locus coeruleus durante la vigilia y el sueño lento, produciéndose una desinhibición liberadora de la descarga del FTG antes y durante el SP, dando lugar a la aparición de la actividad PGO. Este mecanismo se lleva a cabo por un "encendido" colinérgico (en el FTG) y un "apagado" noradrenérgico.

En otros estudios Phillis y cols. (1967) presentaron evidencias que sugieren que la Ach es un transmisor liberado por terminales nerviosas de la formación reticular que se proyectan al geniculado. Estos autores mostraron que muchas neuronas del geniculado son excitadas por Ach y que los efectos facilitadores provocados en estas células por la estimulación de la formación reticular es abolida por la aplicación de antagonistas colinérgicos. Ellos observaron que además del sistema de proyección colinérgico, otras vías excitadoras no colinérgicas pueden proyectarse desde el mesencéfalo hasta el NGL y por lo menos un sistema inhibitor, probablemente mediado por una proyección monoaminérgica.

Deffenu y col. (1967) determinaron los niveles de Ach y 5HT por bioensayo en los geniculados, colículo superior y corteza occipital de gatos seccionados a nivel del trigémino mesopontino. Estos autores notaron que la Ach del geniculado no parece estar influenciada por la desafrentización visual pero es afectada por el grado de activación motriz del animal.

Estos resultados sugieren que gran parte de la Ach presente en el NGL podría estar relacionada a fibras originadas en la formación reticular.

De acuerdo con lo anterior, es de interés notar que la región dorsal del NGL parece recibir exclusivamente terminales monoaminérgicas, mientras que el núcleo ventral del NGL parece recibir ambos tipos de inervaciones químicas. La extensión de la sobreposición de estos dos sistemas en el cerebro no es bien conocido y no hay evidencia directa de que exista una sinápsis monoamina/Ach.

Por otro lado, Sakai (1980 b) usando una técnica de trazado retrógrado con HRP determinó las vías eferentes del tallo cerebral a varias estructuras en las cuales se registran las ondas PGO. Cuando la HRP fue inyectada dentro del NGL o en el núcleo posterior lateral de Lioch, se encontraron neuronas marcadas con HRP con un predominio ipsilateral en las siguientes estructuras: parte caudal del núcleo de rafe lineal intermedio, parte rostral del rafe, parte rostral del LC, núcleo tegmental laterodorsal (Ldt), área X (AX) y la parte rostral del núcleo parabraquial lateral. El mismo autor reporta que todas las neuronas del tallo cerebral son excitadas antidrómicamente por estimulaciones en el NGL, y además, exhiben una descarga que precede a las espigas PGO del NGL, estas neuronas se localizan en el AX, Ldt y parte rostral del LC

De acuerdo con lo anterior, Sakai da evidencias de la presencia de grupos celulares neuronales específicos localizados en la formación reticular ponto-mesencefálica dorsolateral, los cuáles están implicados en la génesis de las ondas PGO.

De todas las estructuras estudiadas por Sakai el presente trabajo hace referencia al AX. El AX definida por Sakai se localiza en el mesencéfalo caudal y el puente rostral, está caracterizada por la presencia de células de tamaño grande y mediano densamente empaquetadas. Esta se distingue de la formación reticular adyacente por el tamaño pequeño de las neuronas en las otras áreas.

Sakai (1985) combina la técnica de trazado retrógrado (HRP) con técnicas de histofluorescencia o inmunohistoquímica usando anticuerpos para serotina, acetilcolinesterasa y colina acetil-transferasa. Reporta entonces, que las neuronas del AX y Ldt exhiben una fuerte tinción de acetilcolinesterasa. Con esto muestra la existencia de neuronas colinérgicas-colinoceptivas en el AX, Ldt y LC. Estos datos sugieren fuertemente la naturaleza colinérgica de estos grupos neuronales, los cuales según Sakai, proyectan directamente a núcleos talámicos, surgiendo así, proyecciones ascendentes al NGL, núcleo pulvinar y núcleo central lateral, lugares en los cuales la actividad PGO puede ser registrada.

De esta forma, Sakai (1985) concluye que la génesis de los potenciales PGO radica en las células "PGO ejecutoras" localizadas en el AX, Ldt y la parte rostral del LC α , además menciona que "estas neuronas PGO ejecutoras son de naturaleza colinérgica", que reciben aferencias serotoninérgicas del núcleo del rafe dorsal y noradrenérgicas del LC, LC α y locus subcoeruleus.

B) PROBLEMA

Se ha reportado la influencia de diferentes agentes colinérgicos sobre la actividad PGO, cuando son administrados por vía intravenosa (Ruch-Monachon y cols., 1976). Asimismo, Baghdoyan y cols. (1984) han observado que el carbacol aplicado tópicamente en el FTG incrementa la duración y frecuencia del sueño MOR, provocando un aumento en la densidad de los potenciales PGO de esta fase del sueño.

Por otro lado, Sakai (1980-1985) ha postulado que la región dorsolateral de la formación reticular ponto-mesencefálica contiene neuronas que generan los potenciales PGO, dicha región se ha denominado área X (AX); además, también propone la naturaleza colinérgica de las neuronas localizadas en el AX. Sin embargo, la participación colinérgica de las células del AX en la génesis de la actividad PGO no se ha valorado con anterioridad.

En este estudio se pretende valorar si el efecto del carbacol sobre la actividad PGO depende del sitio de aplicación, asimismo se pretende analizar si la génesis de los potenciales PGO está dada por las células colinérgicas localizadas en el AX. Con el fin de resolver lo anterior, se aplicó carbacol en el AX de gatos adultos con tratamiento agudo. Por otro lado, con el objeto de valorar si los cambios provocados por el carbacol son dependientes del sitio de aplicación, se administró carbacol en el FTG. De la misma forma, se aplicó carbacol por vía sistémica (iv) para observar los cambios provocados por acción del agente colinérgico en su sitio o sitios de acción, en relación a la actividad PGO, ésto se tomó como referencia para valorar los cambios en el AX y FTG.

La administración sistémica se realizó en tres dosis diferentes con la finalidad de establecer un patrón dosis/respuesta.

La valoración del efecto del carbacol en las tres aplicaciones (AX, FTG, iv) nos dará información sobre la génesis de los potenciales PGO.

C) HIPOTESIS

Para realizar el trabajo se parte de lo siguiente:

Sí el AX es el sitio de acción de los efectos del carbacol sobre la actividad PGO, entonces la aplicación in situ de dicho fármaco en el AX ocasionará cambios similares a los obtenidos con la administración del agente colinérgico por vía sistémica, más aún, se esperarían cambios en la frecuencia y patrón de ocurrencia de estos potenciales. Si este fuera el caso entonces podríamos decir que las células colinérgicas del AX participan en la generación de la actividad PGO, o bien, que el AX guarda una cierta relación (colinérgica) con la estructura que produce las espigas PGO. Por otro lado, sí el AX no es el sitio de acción del carbacol sobre la actividad PGO, entonces su aplicación tópica en esta región no ocasionará los cambios observados con la administración sistémica, ni serán similares a los reportados en el FTG. Con esto podríamos decir que el carbacol no tiene efecto sobre la actividad PGO en el AX y que la naturaleza colinérgica de estas células no participa en la generación o modulación de los potenciales PGO. Si esto sucediera entonces lo reportado por Sakai (1985) no estaría apoyado en la función colinérgica.

D) OBJETIVOS

Los objetivos específicos que se pretende alcanzar en este estudio son los siguientes:

- 1) Valorar la actividad PGO inducida por reserpina en cuanto a la densidad y patrón de ocurrencia, como situación control.
- 2) Descartar los efectos del vehículo sobre los potenciales PGO.
- 3) Analizar la densidad, patrón de ocurrencia, curso temporal y latencia de las espigas PGO con carbacol aplicado en el AX (unilateral y bilateralmente), FTG y sistémico (iv).
- 4) Realizar un análisis comparativo de las tres aplicaciones.
- 5) Establecer un patrón dosis-respuesta del carbacol sistémico en tres dosis diferentes.

E) MATERIAL Y METODO

1) SUJETOS EXPERIMENTALES

Como material biológico se utilizaron 33 gatos adultos con un peso promedio de 2.5 kg. siendo divididos en tres grupos experimentales.

Grupo 1: Microinyección de carbacol en el AX, formado a su vez por tres subgrupos:

a) Subgrupo 1. Se administró a 4 gatos $1\mu\text{l}$ de vehículo (solución Hartmann) en el AX y 4 hs después se les aplicó $1\mu\text{l}$ de carbacol en el AX contralateral.

b) Subgrupo 2. Se inyectó a 2 gatos carbacol en el AX en forma bilateral, separadas por 4 hs.

c) Subgrupo 3. Se aplicó a 5 gatos carbacol bilateral en forma simultánea y a otros 4 vehículos bilateral.

Grupo 2: Constituido por 8 gatos, 5 de ellos con aplicación bilateral de $1\mu\text{l}$ de vehículo en el FTG y 3 con administración bilateral de carbacol ($1\mu\text{l}$) en la misma región.

Grupo 3: Formado por 10 gatos con administración de carbacol aplicado por vía sistémica (iv). El carbacol se inyectó en 3 dosis diferentes: $25\mu\text{g}/\text{kg}$. (3 gatos), $50\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 gatos), $100\mu\text{g}/\text{kg}$ (4 gatos).

2) PRETRATAMIENTO CON RESERPINA

Todos los animales fueron tratados con reserpina (1mg/kg) administrada por vía intraperitoneal 12 hs. antes del experimento. El pretratamiento se realizó con la finalidad de inducir espigas PGO en forma continua durante la etapa 2 del síndrome reserpínico (ver PGO reserpina), dicho estado se caracteriza por ser estable y durante (de 24 a 30 hs), además los animales están fuertemente sedados pero despiertos, lo que permite que se puedan manipular fácilmente.

3) PREPARACION PARA EXPERIMENTO AGUDO

1) Técnicas Quirúrgicas.

Las cirugías practicadas en cada sujeto experimental fueron las siguientes:

- Venodisección. Bajo anestesia local (xilocaína con epinefrina) se disecciona la vena femoral del resto del tejido, de esta forma se introduce un catéter para mantener una vía permeable. Por este sistema se administraron líquidos al animal, solución salina y glucosada, durante todo el experimento. Esto nos permitió compensar por una carga rápida los líquidos perdidos por la deshidratación que provoca la reserpina.

- Cistostomía. Bajo anestesia con ether, se practica una incisión en la línea media del abdomen y se expone la vejiga del animal, asimismo se coloca una sonda en su interior, a través de una incisión en la pared vesical. A continuación se disecciona la uretra y se liga con material de sutura. Con ésto, se llevo a cabo la valoración de la salida de líquidos, permitiéndonos regular su reposición.

- Traqueostomía. Consiste en diseccionar la tráquea del resto del tejido, posteriormente se realiza una incisión entre los anillos cartilagosos para colocar una cánula endotraqueal de 2 vías. A continuación se administra PANCURONIO (PAVULON) con la finalidad de evitar el movimiento del animal. Sin embargo, la parálisis ocasionada por la administración del fármaco evita la respiración del sujeto, por lo que se aplicó respiración artificial por la cánula implantada en la tráquea.

- Montaje del animal en el marco estereotáxico. Para hacer un experimento sobre una región anatómica precisa del cerebro, se monta al animal en un dispositivo mecánico llamado instrumento estereotáxico, el montaje consiste en colocar dentro de cada canal auditivo una barrita estereotáxica o "lápiz" que a su vez se fija en las barras paralelas del aparato estereotáxico. Para lograr una fijación completa de la cabeza, se coloca una barra en el paladar que ocasiona una fuerza hacia arriba, también se colocan dos barras en la parte infero-interna de la órbita ocular, con una fuerza en sentido contrario al anterior. En la figura 1 se muestra el animal colocado en el aparato estereotáxico.

- Sección Medular. Con la finalidad de eliminar el movimiento así como evitar el dolor periférico por las cirugías, se realizó una sección medular a nivel cervical 1-3.

- Incisión en el Cráneo (trepanación). Primeramente se afeita la parte superior de la cabeza, a continuación se practica una incisión en el cuero cabelludo de aproximadamente 10 cm. de longitud. Posteriormente, se incide con un bisturí la aponeurosis de los músculos temporales siguiendo el borde de su inserción en el hueso y se rechaza hacia los lados la

masa muscular, dejando al descubierto el periostio de la región que está adherido al hueso, este tejido conjuntivo es raspado con un borde romo.

Para evitar el dolor en las heridas y puntos de presión del aparato esterotáxico, se hicieron infiltraciones en estas regiones con un anestésico de larga duración (xilocaína con epinefrina).

4) CALIBRACION

Para la localización precisa de una estructura del cerebro, se eligieron coordenadas de implantación de un atlas estereotáxico del cerebro (Snyder y col., 1961) y del tallo cerebral del gato (Berman, 1968). Esto nos permite situar al núcleo en forma tridimensional (antero-posterior (AP), altura (A) y lateral (L)). Para la calibración se coloca la torre estereotáxica con el electrodo en una de las barras del aparato esterotáxico, a continuación se alinea la punta del electrodo a un sitio de referencia llamado "cero estereotáxico" del cual se toman las coordenadas en los tres sentidos y se suman a las obtenidas de las alturas, obteniéndose las coordenadas totales de cada núcleo estudiado. Una vez obtenidas estas coordenadas y bajo anestesia con uretano (1.5 gr/kg) administrado por vía endovenosa, se hacen trépanos de paredes lisas en el cráneo del animal con ayuda de un taladro dental. Posteriormente se introducen a la masa encefálica dos electrodos en el NGL y dos electrodos en los VI pares, para el registro de la actividad PGO. Se colocan dos cánulas del No. 27 en el AX o en el FTG para administrar el vehículo o el carbacol (ver figura 2).

Finalmente, se inicia el registro poligráfico de los potenciales PGO, obteniéndose primeramente dos muestras

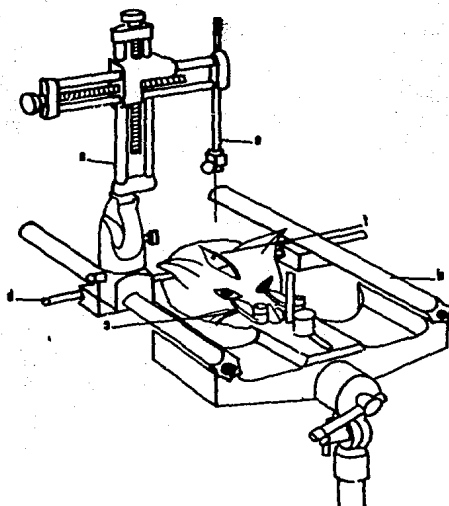


FIG. 1: Colocación del sujeto en el aparato estereotáxico. a) torre estereotáxica; b) "lápiz" estereotáxico; c) barras en la parte infero-interna de la órbita ocular; d) barra estereotáxica; e) cánula guía o electrodo; f) incisión en el cráneo (trepanación).

control de 10 mín. separadas por 30 mín. En la figura 1 se muestra la colocación de las torres estereotáxicas para la implantación de cánulas y electrodos.

5) SISTEMA DE MICROINYECCION

Para realizar la microinyección unilateral o bilateral se utilizan cánulas guías y un microinyector. La cánula guía se construyó a partir de una aguja hipodérmica de acero inoxidable (No. 21) con una longitud de 7 cm. En estas cánulas guías se colocan cánulas de inyección de acero inoxidable (No. 27), que están acopladas a una microjeringa de 10 μ l (hamilton) por medio de un tubo de polietileno. La microjeringa fue colocada en un micromanipulador en posición vertical. La longitud de la cánula de inyección sobresalió 3 mm. por abajo de la cánula guía, a fin de evitar lesionar el núcleo de interés y además evitar que las sustancias inyectadas se difundieran por capilaridad por el tubo de la cánula guía. La figura 3 muestra el sistema de microinyección utilizado.

6) ADMINISTRACION DE CARBACOL Y VEHICULO

La aplicación del carbacol se realizó en dos formas: tópica (in situ) y sistémica.

Para la aplicación tópica se utilizó un sistema inyector como el descrito anteriormente (vease Sistema de Microinyección), la microinyección en el AX o FTG consistió en la administración de 1 μ l de carbacol (o vehículo) con una concentración de 8 μ g/ μ l de solución Hartman en un período de 5 min (0.2 μ l/mín), dejándose la cánula 15 mín. después para evitar difusión o escurrimiento del fármaco.

La administración sistémica se realizó por vía intra-

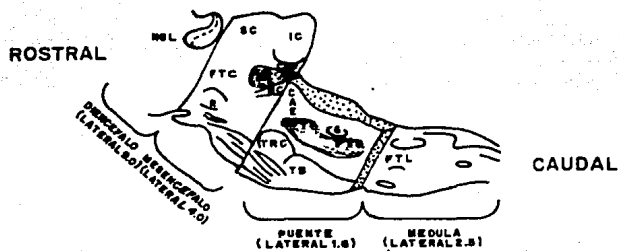


FIG. 2: Sitios de registro y microinyección. Diagrama del tallo cerebral dividido en regiones, se ilustra la localización del AX, FTC, NGL y VI par.

venosa, utilizando para este fin la vena femoral empleada para introducir líquidos al animal. Sistémicamente el carbacol se inyectó en tres dosis diferentes: 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Una vez introducido el carbacol se registró la actividad PGO tomando muestras de 10 min. cada 30 min. durante 4 hrs, que es el tiempo que dura la acción del carbacol (vease Acetilcolina y Sueño). En la figura 2 se muestran las estructuras en las que se administró carbacol o vehículo (AX y FTG).

7) ANALISIS HISTOLOGICO DE LOS SITIOS DE MICROINYECCION EN EL AX O FTG.

Al finalizar el experimento los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico, posteriormente a través del ventrículo izquierdo se realizó un lavado del sistema circulatorio con solución salina, a continuación se practicó una perfusión cardiaca con formol al 10%. Finalmente se obtuvo el cerebro y se dejó en formol hasta su tratamiento histológico.

Con el objeto de corroborar el sitio de colocación de los electrodos y las cánulas, se realizaron cortes por congelación de los cerebros y las muestras se tiñeron de acuerdo a la técnica de Nissl. En la figura 4 se muestra la metodología completa con respecto al curso temporal.

8) REGISTRO Y CUANTIFICACION DE LA ACTIVIDAD PGO

Las señales fueron registradas y amplificadas en el polígrafo (Alvar de 8 canales) 10 min. cada media hora durante 4 horas, en todos los casos. Se sacaron promedios en dos formas diferentes para cada grupo experimental:

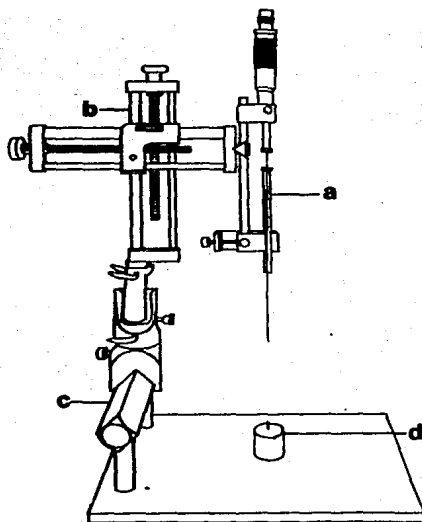


FIG. 3. Sistema de microinyección. a) microjeringa de $10\ \mu\text{l}$; b) micromanipulador; c) barra estereotáxica; d) "cero estereotáxico".

a) según el curso temporal, y b) en forma global. En ambos casos los datos fueron graficados y valorados con ayuda de una prueba estadística (t de "Student") para verificar la significancia de los cambios obtenidos.

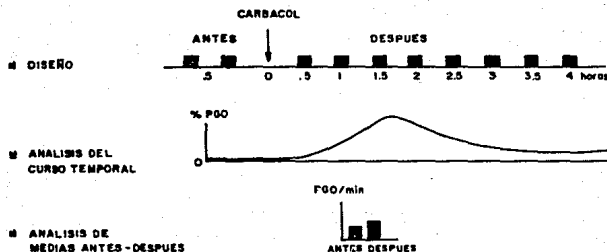


FIG. 4: Se puede observar la metodología abreviada. a) diseño: se tomaron del registro poligráfico dos valores control promedio (c/u de 10 minutos, separados por media hora), lo anterior corresponde a la situación ANTES. A continuación se aplicó el carbaccol ($8 \mu\text{g}/\text{kg}$) tópico o sistémico (DESPUES) y se obtiene los valores promedio para cada media hora (durante 4 horas), o bien, el dato promedio global. b) análisis del curso temporal del carbaccol (o vehículo) con respecto al porcentaje de cambio de PGO (está en frecuencia / minuto).

F) RESULTADOS

1) GRUPO 1.- MICROINYECCION DE CARBACOL EN EL AX

Se utilizaron 16 gatos adultos sin distinguir sexo y con un peso de 2 a 2.5 kg. Este grupo se encuentra constituido por tres diferentes aplicaciones de carbacol en el AX:

a) Subgrupo 1.- Se les administró a 4 gatos 1 μ l de vehículo (solución Hartmann) en el AX y 4 hs después 1 μ l de carbacol en el Ax contralateral. Antes de iniciar la aplicación del fármaco se registró la actividad PGO en situación control, tomando dos muestras de 10 minutos (separadas entre sí por 30 minutos), el promedio global de los valores control correspondió a una densidad de 24.91 ± 6.13 (X \pm EE) PGO/minuto. A continuación se aplicó vehículo en el AX unilateral y se tomaron muestras de 10 minutos durante 4 horas (separadas por 30 minutos). La densidad promedio de PGO obtenida con vehículo fue de 22.4 ± 1.7 PGO/minuto. Así el porcentaje de cambio de PGO con respecto al control (O%) disminuyó en un 7.8% con vehículo. Según el análisis estadístico se obtuvo una t de Student (pareada) calculada de .2255, lo que nos indica que los cambios obtenidos en la densidad de PGO no fueron significativos. Los datos encontrados durante el tiempo que se registró la actividad PGO con administración de vehículo se muestran en la tabla 1 y el curso temporal se puede observar en la figura 1.

Dentro de este grupo se hicieron aplicaciones de carbacol en forma unilateral, opuesta al área donde el vehículo fue aplicado. Así la densidad media con carbacol unilateral fue de 22.8 ± 2.3 , que corresponde a una disminución del

8.5% con respecto al valor basal. El análisis estadístico muestra una t no significativa de .1697. Los datos obtenidos con administración de carbacol y vehículo se muestran en la tabla 1, así como el porcentaje de cambio. El curso temporal del efecto del carbacol sobre los potenciales se aprecia en la figura 1, donde se observa el valor control como el 0% (la zona sombreada corresponde al EE control). La flecha punteada (↑) indica la aplicación de vehículo y la flecha continua (↑) la administración del carbacol. Con el vehículo se observa un incremento no significativo del 15.5% una hora después de su aplicación, sin embargo, a las dos horas y media de administrado se presenta una disminución del 10%. A la hora de aplicado el carbacol en el AX se observa una disminución del 14%, por otro lado, un incremento máximo del 42% se presenta a la tercera hora de administrado el fármaco, siendo este cambio no significativo.

Observando la densidad de PGO global promedio obtenida en cada aplicación (Fig. 2), tenemos que es muy similar con vehículo y con carbacol, por lo que los cambios no son significativos.

Por otro lado, el patrón de ocurrencia de los potenciales PGO no difiere del control en dos sujetos experimentales, sin embargo, en los otros dos animales se presentan grupos de hasta 4 PGO. Los grupos se presentan aproximadamente a la tercera hora de aplicado el carbacol.

b) Subgrupo 2.- Se inyectó a 2 gatos carbacol en el AX bilateral separadas por 4 hs. La densidad promedio de PGO obtenida en las primeras 4 hs fue de 23.96 ± 5.4 y en condición control fue del 22.07 ± 1.1 . En cuanto al tratamiento estadístico empleado fue exactamente el mismo que en el caso anterior, por lo que la t obtenida fue de .6260, siendo

Subgrupo I. Microinyección Unilateral de Vehículo y Carbacol en el Ax.

	n	\bar{X}	E E	% DE CAMBIO	T CAL/TAB	P
CONTROL	4	24.91	6.13	0		
VEHICULO	4	22.40	1.70	- 7.80	.2255/2.3534	NS
CARBACOL	4	22.80	2.30	- 8.50	.1697/2.3534	NS

TABAL I: Resultados obtenidos de la densidad de PGO después de la administración de vehículo y carbacol aplicados unilateralmente en el AX. Se muestra el número de sujetos (n), la densidad (frecuencia/minuto) promedio de PGO (\bar{X}), el error standart (EE), el porcentaje de cambio una vez aplicado el vehículo o el carbacol (%), la "t" de Student calculada (t cal) y de tablas (t tab), y finalmente se aprecia la probabilidad (p); se seleccionó un α de 0.05 (NS = no significativo).

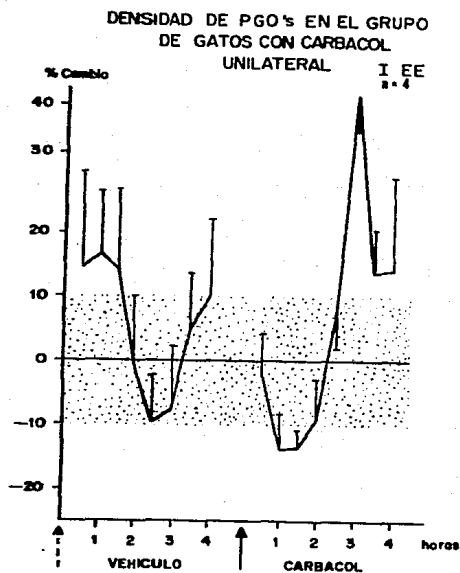


FIG. 1: Se pueden apreciar los cambios en la densidad de PGO una vez administrado el vehículo y el carbacol. El máximo aumento en la cantidad de PGO obtenido con la administración de vehículo se presentó a la primera hora (15.5%), mientras que con carbacol a la tercera hora (42%), siendo ambos incrementos no significativos. El 0% representa los valores control y la zona sombreada el error estandar control.

DENSIDAD PROMEDIO DE PGO's
VEHICULO Y CARBACOL UNILATERAL

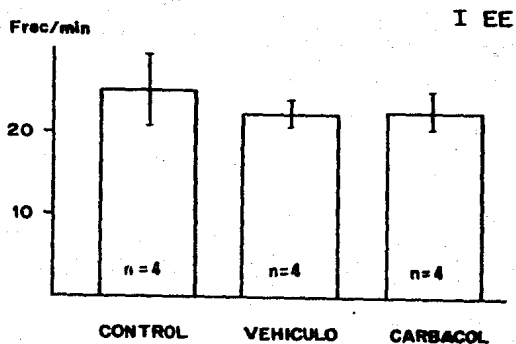


FIG. 2: Se muestra la densidad media global de espigas PGO con vehiculo y carbacol unilateral. Las diferencias entre la situación control, el vehiculo y el carbacol no fueron significativas.

las diferencias estadísticamente no significativa. En la figura 3 se muestra el curso temporal del efecto del carbacol, se puede apreciar el porcentaje de cambio de la actividad PGO con la primera aplicación de carbacol. Se observa una disminución del 12% a la hora y media de aplicado el carbacol, a la tercera hora un incremento no significativo del 37%.

Con la administración de carbacol en la región del AX contralateral se obtuvo una densidad promedio de 24.37 ± 11.4 PGO/minuto. Según el curso temporal de los efectos del carbacol (Fig. 3), en las 4 horas siguientes se observa que el porcentaje de cambio de las espigas PGO oscila alrededor del 20% con respecto a la línea basal. Los datos promedio obtenidos con aplicación de carbacol en el AX derecha e izquierda de los dos sujetos experimentales se muestran en la tabla 2.

Analizando la densidad promedio de PGO con carbacol en ambas áreas, se observa un aumento del 17% (24.1 ± 1.9 PGO/minuto) con respecto al valor control (0%). En la figura 4 se muestra la densidad promedio de PGO con las dos aplicaciones de carbacol y en situación control. Con el carbacol la densidad de PGO oscila alrededor de 24 PGO/minuto y en situación control fue de 22 PGO/minuto. En las tres situaciones no se observan cambios notorios.

Con respecto al patrón de ocurrencia no se observaron cambios, es decir, durante el experimento se presentó la actividad PGO en forma de espigas aisladas.

c) Subgrupo 3. En 5 gatos se aplicó carbacol bilateral en forma simultánea y en otros 4 animales vehículos en la misma forma. Con el carbacol de densidad de PGO promedio fue de 28.6 ± 1.2 PGO/minuto, mientras que en la situación

Subgrupo 2. Microinyecciones de carbacol en el AX bilateral separadas por 4 horas.

	n	X	E E	Z DE CAMBIO	T CAL/TAB	P
CONTROL	2	22.07	1.1	0		
1a. APLICACION	2	23.96	5.4	8.56	.6260/6.314	NS
2a. APLICACION	2	24.37	11.4	10.42	1.352/6.314	NS

TABLA 2: Se muestran los cambios en la densidad de PGO con carbacol bilateral en el AX, los resultados con la primera y segunda aplicación fueron muy similares a los encontrados en situación de control.

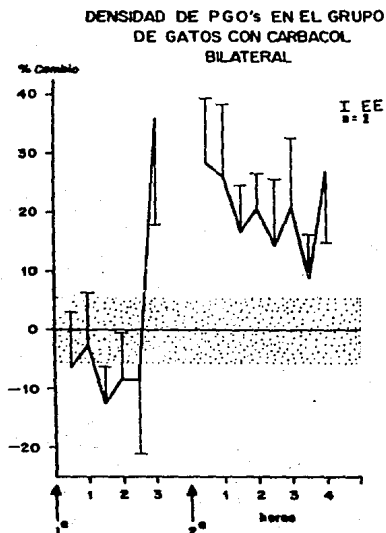


FIG. 3: Se observa el curso temporal de los efectos del carbacol en relación al porcentaje de cambio de los potenciales PGO. En la primera aplicación se observó el máximo incremento del 37% a la tercera hora. Asimismo, a la media hora de administrado por segunda ocasión en el AX opuesta, se presentó el mayor incremento (28%). Tanto en la primera aplicación como en la segunda los aumentos máximos en la densidad de PGO no fueron significativos.

DENSIDAD PROMEDIO DE PGO's
CARBACOL BILATERAL

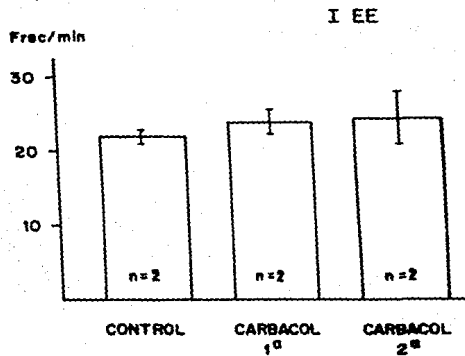


FIG. 4: El análisis global de la densidad de PGO con carbacol bilateral en el AX, indica que los cambios fueron pobres y no significativos tanto en la primera aplicación como en la segunda.

control fue de 25.5 ± 2.0 PGO/ minuto, así el porcentaje de cambio con carbacol correspondió a un 12.1% de incremento. Según el análisis estadístico los cambios obtenidos en este caso no fueron significativos ($t = 1.1372$). En la tabla 3 se muestran los valores obtenidos para este grupo experimental en situación control y con la administración de carbacol.

Analizando el curso temporal de los efectos del carbacol (Fig. 5) se observa que a la primera hora de aplicado el porcentaje de cambio de las espigas PGO oscila alrededor del 22%, sin embargo, a las dos horas y media se presenta una disminución del 15%, y finalmente a la quinta hora y media se tiene un incremento máximo del 40% (siendo no significativo). Es necesario hacer notar que en este grupo el efecto del carbacol se registró durante 6 horas, debido a que la cantidad de carbacol en el AX fue mayor que en las otras ocasiones (1 l de cada lado). En la figura 6 se observa claramente que la diferencia en la densidad de PGO antes y después del carbacol en el AX no es notoria.

Con respecto al patrón de ocurrencia observado de los 5 sujetos experimentales, 3 presentaron grupos de PGO aproximadamente a la tercera hora de aplicado el carbacol.

Con la administración de vehículo en forma bilateral y simultánea se obtuvo una densidad promedio de PGO de 15.38 ± 2.78 , mientras que en situación control fue de 16.72 ± 1.52 PGO/minuto. Así, el vehículo disminuyó la densidad de PGO en un 8.01% con respecto al control. El análisis estadístico revela que el cambio obtenido no fue significativo ($t = -.4160$). En la tabla 4 se puede apreciar el cambio en la densidad de PGO para este caso, asimismo, el curso temporal del porcentaje de cambio de la actividad PGO con vehículo aplicado bilateralmente en el AX se muestra en la figura 7.

Subgrupo 3. Microinyección bilateral simultánea de carbacol en el AX.

	n	\bar{X}	E E	% DE CAMBIO	T CAL/TAB	P
CONTROL	5	25.53	1.2	0		
CARBACOL	5	28.62	7.76	12.1	1.1372/2.1318	NS

TABLA 3: Se puede observar el cambio en la densidad de potenciales PGO obtenido con carbacol aplicado bilateralmente y en forma simultánea en el AX.

DENSIDAD DE PGO% EN EL GRUPO
DE GATOS CON CARBACOL
BILATERAL SIMULTANEO

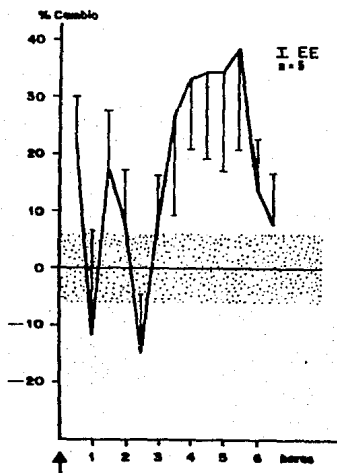


FIG. 5: Se aprecia el porcentaje de cambio de las espigas PGO con carbacol aplicado bilateralmente en el AX. El incremento máximo (40%) en la cantidad de potenciales PGO se presentó tardíamente (quinta hora y media); este cambio no difiere significativamente del valor control (0%).

DENSIDAD PROMEDIO DE PGO's
CARBACOL BILATERAL SIMULTANEO

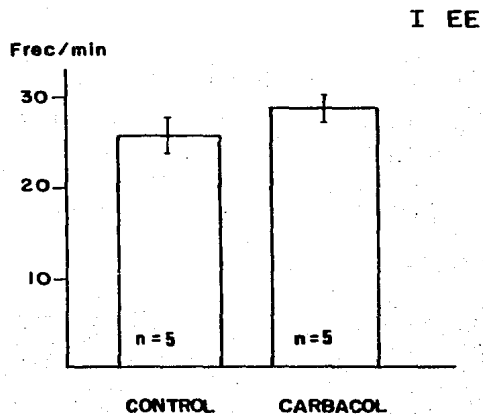


FIG. 6: El cambio global promedio de la actividad PGO en relación a los valores control no fue significativo.

Subgrupo 3: Microinyección bilateral simultánea de vehículo en el AX.

	n	X	EE	% DE CAMBIO	T CAL/TAB	P
CONTROL	4	16.72	1.52	0		
VEHICULO	4	15.38	2.78	- 8.01	-.4162/2.3534	NS

TABLA 4. Se muestra el cambio no significativo obtenido con la aplicación de vehículo bilateral en el AX.

CAMBIOS EN EL PORCENTAJE DE LA ACTIVIDAD
PGO CON VEHICULO BILATERAL EN AX

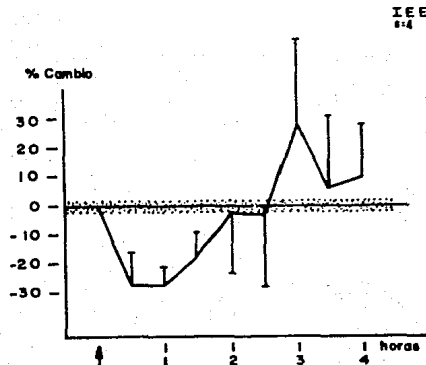


FIG. 7: Se presenta el porcentaje de cambio de la actividad PGO con respecto al curso temporal del vehículo aplicado bilateralmente en el AX. Como se puede apreciar el máximo aumento en la cantidad de PGO's se observó a la tercera hora de la administración (28.5%), lo cual estadísticamente no fue significativo.

1.1) SITIOS DE MICROINYECCION EN EL AX.

Al final del experimento se practicó una perfusión cardiaca, de esta forma se obtuvo el tallo cerebral y por congelación se localizaron los sitios en donde el carbacol había sido inyectado. La finalidad de este análisis fue el saber si los cambios obtenidos en cada gato se debían a la acción del carbacol en el AX. De esta forma se obtuvieron, como se muestra en la figura 8, los sitios de microinyección dentro y fuera del AX. Los sitios con carbacol en el AX fueron 10 en 8 gatos de un total de 11 gatos tratados. Los gatos con vehículo en el AX fueron 7 de un total de 8 animales.

Analizando los sitios con carbacol dentro del AX se tubo un valor control promedio de 25 ± 1.1 PGO/minuto, mientras que con carbacol fue de 28.17 ± 1.04 , que corresponde a un incremento del 12% con respecto a la basal. El tratamiento estadístico nos indica que las diferencias no fueron significativas ($t = .5757$). Por otro lado, la densidad de PGO promedio en los sitios de microinyección en donde el carbacol se localizó fuera del AX fue de 17.73 ± 1.4 PGO/minuto, mientras que en situación control fue de 19.65 ± 1.7 PGO/minuto. El análisis estadístico revela que el cambio con carbacol no fue significativo ($t = 1.3179$).

Según el curso temporal de los efectos del carbacol dentro y fuera del AX (Fig. 9) observamos que se comportan de manera similar. En ambos casos a la media hora de aplicado el carbacol se presentó un ligero incremento no significativo del 5% dentro del AX, mientras que el carbacol fuera del AX ocasionó una disminución del 5% no significativo. Sin embargo, el carbacol ocasionó un incremento no significativo de alrededor del 25% con respecto a la basal durante la tercera hora de administrado. Si se observa la gráfica se notara que los

dos casos siguen la misma trayectoria.

En cuanto al patrón de ocurrencia de las PGO, se observan grupos unicamente en 2 de los 8 sujetos en donde el carbacol se localizó dentro del AX. Los grupos de PGO se presentan aproximadamente a la tercera hora de aplicado el fármaco.

CURSO TEMPORAL DEL % DE PGO CON
CARBACOL DENTRO Y FUERA DEL AX

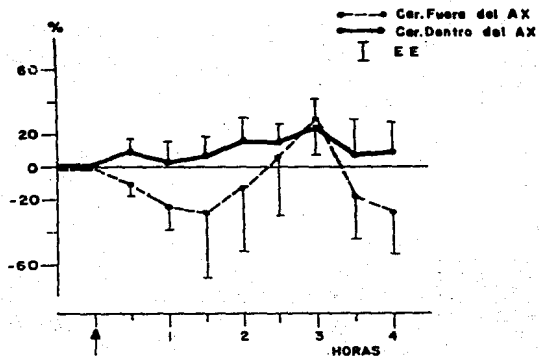


FIG. 9: Se observa como el curso temporal del porcentaje de PGO con carbacol dentro y fuera del AX sigue una trayectoria similar. El máximo incremento en los dos casos se presentó a la tercera hora (alrededor del 25%) siendo este aumento, como todo el comportamiento, no significativo.

2) GRUPO 2. ADMINISTRACION DE CARBACOL SISTEMICO.

Lo forman 10 gatos con administración de carbacol por vía sistémica (iv). El carbacol se inyectó en tres dosis diferentes: 25 μ g/kg (3 gatos), 50 μ g/kg (3 gatos) y 100 μ g/kg (4 gatos). Las administraciones se realizaron en un período de 5 minutos, cuidando constantemente el estado del animal, ya que el carbacol ocasiona alteraciones periféricas. La introducción del agente colinérgico se hizo por el catéter utilizado para la administración de líquidos. El carbacol administrado en esta forma se distribuye sistémicamente hasta alcanzar las diferentes estructuras del tallo cerebral que generan las espigas PGO, ocasionando cambios en la frecuencia de disparo y patrón de ocurrencia de dicha actividad. Por consiguiente, la finalidad de este experimento fue el valorar los cambios que ocasionaría el carbacol sobre los potenciales PGO inducidos por la reserpina, en forma independiente del sitio de acción. Con esto, se podría contar con un punto de referencia de los efectos del fármaco que deberían reproducirse en el AX o FTG.

a) Administración Sistémica de 25 μ g/kg de Carbacol.

Para este tratamiento se utilizaron 3 sujetos experimentales en los cuales se obtuvo una densidad promedio control de 26.6 ± 4.9 PGO/minuto, mientras que con carbacol fue de 35.19 ± 2.1 PGO/minuto, que corresponde a un 32.39% de incremento. El tratamiento estadístico revela que dicho cambio no fue significativo ($t = 2.192$).

Analizando el curso temporal del efecto del carbacol (Fig. 10), se observa un incremento en la actividad PGO del 40% media hora después de ser administrado. El aumento máximo en la densidad de PGO alcanzado con esta dosis fue no signifi-

cativo, corresponde a un 62% a la segunda hora de aplicado.

En cuanto a la modificación del patrón de ocurrencia de las espigas PGO provocado por esta dosis se observa la aparición de grupos a los 50 minutos de la inyección; sin embargo las PGO aisladas no desaparecen.

b) Administración Sistémica de 50 μ g/kg de Carbacol.

Se utilizaron 3 sujetos experimentales en los que la densidad control promedio fue de 14.6 ± 4.0 PGO/minuto, mientras que con carbacol fue de 20.96 ± 1.01 , que corresponde a un 43.75% de incremento con respecto al control. En la figura 10 se muestra el efecto del carbacol sobre las PGO con esta dosis. El análisis estadístico por medio de la prueba t de Student revela que el cambio en la densidad de los potenciales PGO no es significativo ($t = 1.7049$). En el curso temporal del efecto del carbacol con respecto al porcentaje de cambio se observó que a los 30 minutos de aplicado hay un incremento del 20%. Asimismo a las tres horas y media se aprecia un 72% de aumento no significativo en las espigas PGO.

En cuanto al patrón de ocurrencia de los potenciales PGO, se observan grupos de hasta 6 PGO que comienzan a los 30 minutos de finalizada la inyección. Las PGO aisladas se siguen presentando en 2 de los 3 sujetos, sin embargo en un animal desaparecen por completo para presentarse únicamente en grupos.

c) Administración Sistémica de 100 μ g/kg de Carbacol.

Se emplearon 4 gatos en los que la densidad promedio control de PGO fue de 14.95 ± 4.05 PGO/minuto y con carbacol

fue de 27.63 ± 1.05 que corresponde a un aumento del 85.08% con respecto al valor basal. El análisis estadístico reveló que los cambios obtenidos con esta dosis fueron significativos ($t = 2.7948$).

En el curso temporal de los efectos del carbacol con respecto al porcentaje de cambio de los potenciales PGO se observó que los 30 minutos de aplicado se presenta un incremento del 64%, y a la hora un aumento del 89%. El incremento máximo alcanzado con esta dosis fue a las dos horas y media, dando un valor del 115.71% con respecto al control. Finalmente a la cuarta hora se observó un incremento del 102%, sin regresar a valores basales.

En cuanto al patrón de ocurrencia con carbacol en esta dosis, se presentaron grupos de 2 hasta 6 PGO sin desaparecer las PGO aisladas, los grupos aparecen durante los primeros 4 minutos después de la aplicación.

2.1) ANALISIS COMPARATIVO DE LAS TRES DOSIS DE CARBACOL SISTEMICO.

El incremento máximo en las tres dosis de carbacol se obtuvo en diferentes tiempos (Fig. 10): con 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a las dos horas, con 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a las tres horas y media y con 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a las dos horas y media, sin embargo en los primeros 30 minutos, la densidad de los potenciales PGO comienza a incrementarse en los tres casos. De esta forma, en la figura 11 se puede apreciar el porcentaje promedio de cambio en las tres dosis, como se observa, el aumento en la densidad de PGO es creciente conforme la dosis de carbacol se incrementa, incluso en cuanto al patrón de ocurrencia, la presencia de grupos es más rápida conforme la dosis es mayor.

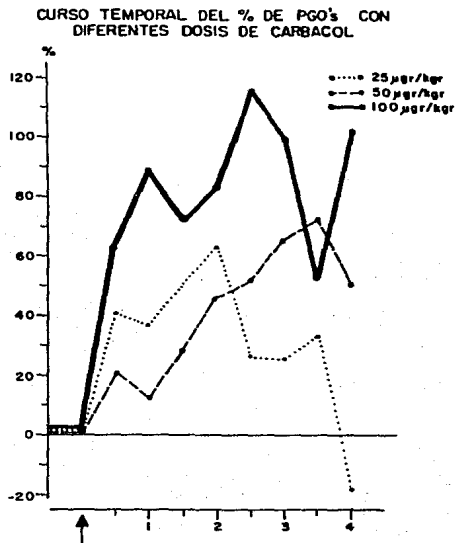


FIG. 10: Se muestra el curso temporal de los efectos del carbaccol sistémico (iv) sobre las PGO en tres dosis diferentes. Con 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ el incremento máximo (62%) no significativo se presentó a la segunda hora, mientras que con 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se observó el mayor aumento de PGO a las tres horas y media (72%), no siendo este punto significativo. Finalmente con 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se obtuvo un aumento del 115.71% de PGO a las dos horas y media, este incremento no es significativo posiblemente debido a la variabilidad de los datos, ya que, el aumento de los potenciales a la cuarta hora (102.47%) es significativo ($t_{\text{cal}} = 2.6188$; $t_{\text{de tab}} = 2.3534$).

La influencia del vehículo en este grupo no se valoró, ya que los gatos tratados en esta tesis se mantienen durante el experimento con administración de soluciones fisiológicas (solución glucosada con solución Hartmann o salina) que utilizados a un volumen necesario para los requerimientos básicos, no modifican la densidad de espigas PGO.

PORCENTAJE DE CAMBIO DE PGO'S
CON DIFERENTES DOSIS DE
CARBACOL SISTEMICO (i V)

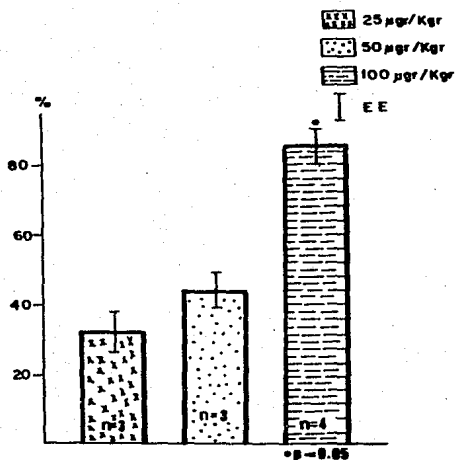


FIG. 11: Se observa, como el porcentaje de cambio de las espigas PGO con las tres dosis de carbaccol aumenta conforme la dosis del fármaco se incrementa.

3) GRUPO 3. MICROINYECCION DE CARBACOL EN EL FTG.

Este grupo estuvo constituido por 8 gatos, 5 de ellos con aplicación bilateral de $1\mu\text{l}$ de vehículo en el FTG y 3 con administración bilateral de carbacol ($1\mu\text{l}$) en la misma región. Las aplicaciones se hicieron en forma bilateral simultánea (como en el AX). La finalidad de este experimento radicó en corroborar si el efecto que tiene el carbacol en el FTG sobre las PGO fisiológicas es similar a las PGO inducidas con reserpina (Ver Acetilcolina y PGO).

La densidad promedio de PGO control fue de 27.6 ± 2.0 PGO/minuto, mientras que con carbacol bilateral y simultáneo en el FTG fue de 51.11 ± 3.4 PGO/minuto, que corresponde a un incremento del 85.8%, el análisis estadístico nos revela que los cambios obtenidos en este grupo si fueron significativos ($t \pm 3.4336$).

En el curso temporal del efecto del carbacol en el FTG (fig. 12) con respecto al porcentaje de cambio de la actividad PGO, se observó un incremento de 55.6% media hora después de la administración. A la hora de aplicado se obtuvo un incremento no significativo del 142.56% y a las dos horas y media del 141.22%.

El patrón de ocurrencia de las espigas PGO mostró en 2 de 3 sujetos experimentales grupos de PGO que comienzan a aparecer 1 minuto después de que el carbacol se administró. Sin embargo en un gato los grupos de PGO se presentaron media hora después de que el fármaco se aplicó.

En cuanto al análisis histológico de los sitios de microinyección en el FTG, se encontró que en 2 animales el carbacol se localizó dentro de la región que comprende el

FTG (se trata de los mismos gatos en los cuales los grupos de PGO se presentaron 1 minuto después de la introducción del fármaco). En el tercer gato el carbacol se localizó fuera del FTG (Fig. 13).

Con la finalidad de comprobar que los cambios anteriormente mencionados en el patrón de ocurrencia y en la densidad de PGO se debían al efecto del carbacol y no al vehículo, se aplicó este último (solución Hartmann) en 5 gatos. De esta foma, la densidad de PGO encontrada con administración de vehículo fue de 17.9 ± 2.8 PGO/minuto, mientras que en situación control fue de 22.5 ± 0.8 PGO/minuto. De acuerdo con lo anterior, el vehículo ocasionó una disminución del 12% (fig. 14) cuyo tratamiento estadístico nos indica que el cambio no fue significativo ($t = 1.030$).

El patrón de ocurrencia de PGO obtenido con vehículo en el FTG no se modifica, es decir, únicamente se presentan PGO aisladas.

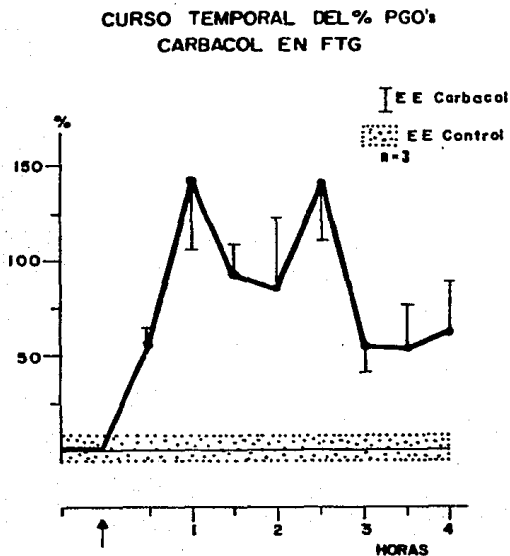


FIG. 12: Como se puede apreciar a la media hora de aplicado el carbacol en el FTG se obtuvo un cambio del 50% de PGO en relación a los valores control. El incremento más alto en la densidad de las espigas se obtuvo en la primera hora (142.56%) que no es significativo. Finalmente, se observa que la densidad de PGO a la cuarta hora no regresa a valores control.

FIG. 13: Analisis histológica de los sitios de microinyección de carbacol en el FTG. En dos de los tres sujetos inyectados el fármaco se localizó dentro del FTG, en estos, el incremento en la densidad de potenciales se acompañó de un cambio en el patrón de ocurrencia (aproximada 1 minuto después de la administración). FTG: Campo tegmental gigante-celular, FTL: Campo tegmental lateral; 6N: Nervio abducens; P: tracto piramidal; TB: Cuerpo trapezoide; Berman, 1968.

SITIOS DE MICROINYECCION EN FTG



PORCENTAJE DE CAMBIO DE LA DENSIDADE
PGO's CON VEHICULO EN EL FTG

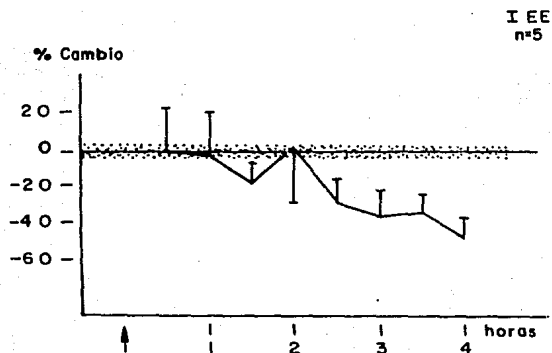


FIG. 14: Se muestra el curso temporal del vehiculo aplicado en el FTG y su influencia no significativa sobre los potenciales PGO. La mayor disminuci3n en la cantidad de espigas PGO se present3 a la cuarta hora (- 48.8%), siendo este punto no significativo.

4) COMPARACION DE LAS TRES MANIPULACIONES DE CARBACOL (AX, FTG Y SISTEMICO).

a) AX y FTG. El carbacol en el AX ocasionó un incremento del 12% (sitios de microinyección dentro del AX), siendo este aumento no significativo. Por otro lado, el aumento en la densidad de PGO con carbacol en el FTG, fue del 85.8% con respecto al valor control, dicho incremento es significativo (fig. 15).

En cuanto al patrón de ocurrencia en el AX se presentaron grupos de PGO alrededor de la tercera hora, misma en que se obtuvo el incremento máximo. El carbacol en el FTG ocasionó la presencia de grupos aproximadamente un minuto después de la primera microinyección. Los grupos que se presentan en el AX no son muy constantes, estableciendose un equilibrio entre estos y las PGO aisladas. En el FTG se presentaron trenes de PGO constantes y claros (fig. 16).

b) AX y Sistémico. La dosis de $100\mu\text{g}/\text{kg}$ fue empleada para la comparación, ya que los cambios fueron claros y se reproducen con una de las aplicaciones in situ.

El carbacol sistémico ($100\mu\text{g}/\text{kg}$) ocasionó un incremento del 85.08% que es significativo, mientras que en el AX fue del 12% no siendo significativo el cambio (fig. 15).

El cambio en el patrón de ocurrencia con carbacol sistémico se presentó a los 4 min. de aplicado el fármaco, los grupos se presentaron en trenes, y las aisladas son poco abundantes. En el AX los grupos se presentan a la tercera hora y las aisladas siguen presentes, habiendo un equilibrio entre los grupos y las PGO aisladas.

c) FTG y Sistémico ($100\mu\text{g}/\text{kg}$). En los dos casos se presentó un incremento en la densidad de PGO muy similar, en el FTG del 85.8% y sistémicamente del 85.08% (fig. 15).

El curso temporal de los efectos del carbacol sobre la actividad PGO fue muy similar en ambos casos, y en cuanto al patrón de ocurrencia en los dos grupos, el carbacol provocó trenes de PGO siendo las aisladas poco abundantes. En el FTG los grupos se presentan aproximadamente 1 min. después de aplicado el carbacol, mientras que la aplicación sistémica ocasionó la presencia de grupos 4 min. después de la inyección, hay que tomar en cuenta que la aplicación de carbacol en el FTG es tópica, por lo que actúa en el mismo lugar donde se administra.

El curso temporal del efecto del carbacol sobre las PGO en las tres aplicaciones se puede apreciar y comparar en la figura 17.

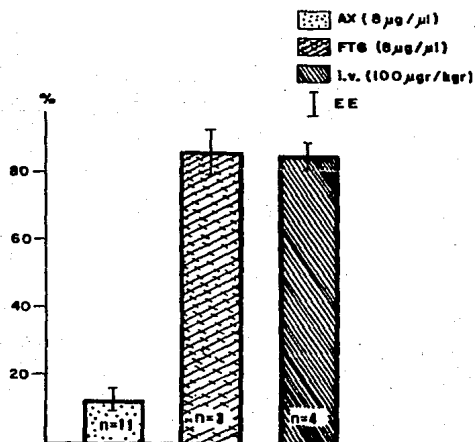
PORCENTAJE DE CAMBIO DE PGO'S
CON CARBACOL EN AX, FTG
Y SISTEMICO

FIG. 15: Como se puede observar el porcentaje global de espigas PGO con carbaccol en el AX es pobre y no significativo, mientras que el fármaco aplicado en el FTG y en forma intravenosa (100 µg/kg) ocasionó un incremento en la actividad PGO significativo.

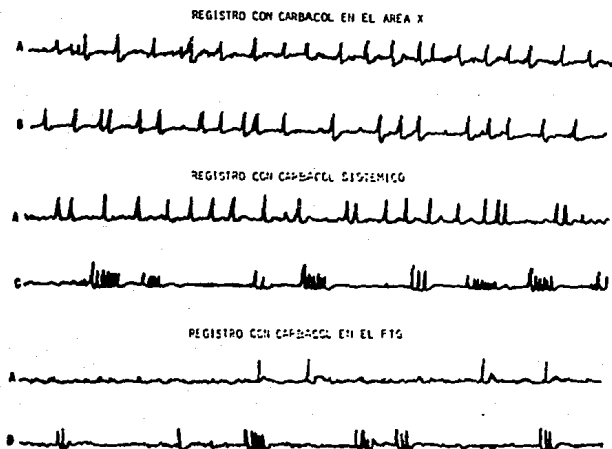


FIG. 16: Registros poligráfico del efecto del carbacol en las tres aplicaciones. Las letras A indican el registro control para cada caso; en B se puede observar la presencia de PGO en forma aislada una vez que el carbacol se ha aplicado en el AX, C, muestra los grupos de PGO presentes con la dosis de $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ del fármaco (iv). Finalmente en D se aprecian (al igual que en C) grupo de PGO con el agente colinérgico en el FTG.

CURSO TEMPORAL DEL EFECTO DEL
CARBACOL SOBRE LAS PGO's

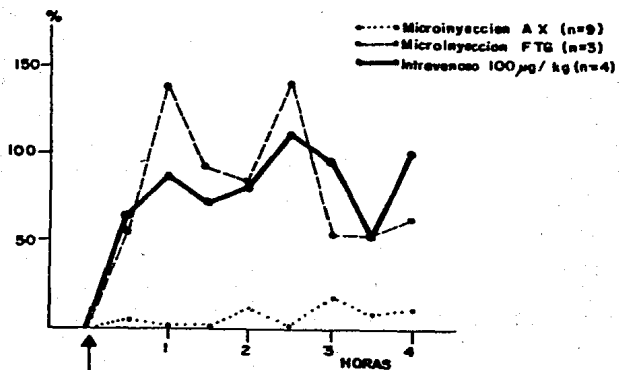


FIG. 17: Se puede comparar el curso temporal del efecto del carbaccol sobre los potenciales PGO con las tres aplicaciones. Así, en el AX el mayor aumento se presentó a la tercera hora (26.8%), en el FTG a la primera hora (142.5%) y finalmente con 100 µg/kg (iv) a las dos horas y media (115.7%). Todos los puntos de incremento máximo no fueron significativos.

6) DISCUSION Y CONCLUSIONES

La administración de reserpina (0.5 - 1 mg/kg) provoca la aparición de ondas eléctricas comparables a los potenciales PGO del sueño MOR. La actividad PGO reserpina (PGOr) y los potenciales PGO que se presentan naturalmente durante el sueño (PGOs) se pueden registrar en las mismas regiones cerebrales, tales como los NGL, VI pares craneales y la corteza occipital. Delorme y cols. (1965) encontraron que la reserpina induce ondas PGO durante un periodo de 48 horas, de la misma forma Brooks y Gershon (1972) registraron la actividad PGOr en el NGL y en la corteza visual, observando el curso temporal de los efectos de la reserpina sobre dicho potencial. Concluyeron entonces, que la frecuencia de las espigas PGOr guarda una relación proporcional con la cantidad de reserpina administrada (.5 mg/kg a 1 mg/kg), asimismo encontraron 5 estados presentes durante el síndrome reserpínico. En el segundo estado las PGOr ocurren con una frecuencia de 15 a 25 ondas/minuto en forma continua, 4 horas después de la administración y 30 horas más tarde. Nuestros datos apoyan lo reportado por Brooks y Gershon, la aplicación de 1 mg/kg de reserpina intraperitoneal ocasionó la presencia de espigas PGOr en el NGL y VI par craneal en forma estable y continua, con una frecuencia que oscila alrededor de 20 PGO/minuto. Por fines prácticos, los potenciales PGO se registraron 12 horas después de la administración de reserpina, en ese momento el efecto del fármaco ya cursaba la etapa 2 y continuaba durante las 27 horas siguientes aproximadamente, durante este periodo los animales permanecieron fuertemente sedados pero despiertos.

De la misma forma, la microinyección de vehículo en todos los casos no muestra cambios significativos sobre la actividad PGOr; lo cual nos permite descartar alguna influencia ocasionada por traumatismo (introducción de la cánula)

o por el volumen empleado (1µl).

Los mecanismos colinérgicos están involucrados con algunos componentes fisiológicos del sueño MOR, entre ellos la actividad PGO; lo anterior se basa en estudios de aplicación in situ de agentes colinérgicos en la formación reticular del tallo cerebral (Hernández-Peón y cols., 1963; Hobson, 1974 y 1978; Van Dougen, 1980; Vivaldi y cols., 1980; Baghdoyan y cols., 1982), particularmente en ciertas regiones tales como el FTG. La aplicación de carbacol en esta región ocasiona un incremento en la densidad del SP (Amatruda y cols., 1975; Baghdoyan y cols., 1984) y en la frecuencia de los potenciales PGO, provocando su presentación en grupos. De acuerdo con lo anterior, esta región se ha propuesto como una de las estructuras disparadoras del sueño MOR y generadora de sus eventos fásicos (Hobson, 1974; en prensa). Recientemente, se han postulado otras regiones como moduladoras de la actividad PGO, entre ellas el AX (Sakai, 1985). Por análisis histoquímicos y de histofluorescencia se ha mostrado la naturaleza colinérgica de las células del AX.

Los resultados obtenidos mediante los registros poligráficos y la elaboración de promedios por grupo experimental nos ayudó a valorar la participación del AX en la generación de los potenciales PGO, como una estructura colinérgica.

El grupo de gatos con carbacol en el AX no mostró cambios significativos sobre la actividad PGO. Contrariamente Sakai y cols. (1976, 1979), Saito y cols. (1977), Sakai (1980) y Sakai y Jouvet (1980), han mostrado que la lesión del AX suprime completamente la actividad PGO a nivel del NGL. Asimismo, la estimulación eléctrica del AX provoca la aparición de potenciales PGO en el NGL. Sakai (1985), refiere a las células del AX como colinérgicas que reciben aferencias nora-

drenérgicas del tegmento pontino dorsolateral. Sin embargo, la aplicación de carbacol unilateral en el AX no ocasiona cambios en la actividad PGO.

Laurent y cols. (1972, 1974) y Cespuglio y cols. (1975), suponen la presencia de regiones pontinas bilaterales que modulan los potenciales PGO. Con base en lo anterior, se analizaron los efectos del carbacol aplicado bilateralmente en el AX, así se podría sugerir una modulación bilateral de esta estructura. Sin embargo, el carbacol bilateral simultáneo no ocasionó ningún cambio en las espigas PGO, asimismo la administración de carbacol bilateral separada por 4 horas no muestra cambios significativos con respecto a los datos controles. La aplicación de vehículos tanto unilateral como bilateral tampoco ocasionó cambios, por lo que su acción e influencia se descartan.

El carbacol localizado dentro del AX no ocasionó modificaciones en la frecuencia o patrón de ocurrencia de las espigas PGO. Sin embargo se observa un ligero incremento en la densidad de ondas PGO a la tercera hora de aplicado el carbacol y lo mismo sucede con el carbacol aplicado fuera del AX localizado en la formación reticular ventral, lateral y ligeramente dorsal al núcleo tegmental reticular (TRC; Berman 1968), núcleo cuneiforme y en la parte ventral del colículo inferior, al mismo tiempo se observó un cambio en el patrón de ocurrencia de la actividad PGO (se presentan grupos poco frecuentes sin desaparecer las PGO aisladas características de los efectos reserpínicos). Esta acción pobre, tardía y no significativa del carbacol en el AX abre la posibilidad de una difusión hacia otra u otras estructuras que participan en la generación o modulación de los potenciales PGO. Baxter (1969) ha logrado activar el SP por difusión del carbacol a través del acueducto cerebral, proponiendo así, una difusión

del carbacol por el acueducto al cuarto ventrículo y finalmente al mesencéfalo caudal. Lo anterior propone al acueducto como una vía difusora posible de pequeñas cantidades de carbacol, en nuestro caso. Otra posibilidad es la difusión directa del carbacol a la o las regiones responsables.

Vivaldi y cols. (1980) reportan que el carbacol en el FTG dispara el sueño MOR. De la misma forma, la microinyección de agonistas colinérgicos en la región peribraquial del puente anterodorsal ocasiona la presencia de ondas PGO, justo cuando estas neuronas descargan fisiológicamente ocurre el sueño MOR (Vivaldi y cols., 1980; Nelson y cols., 1983). Hobson (en prensa) supone la participación del FTG en la generación del SP y con esto del disparo de todos los eventos que acompañan a dicho fenómeno. El disparo se puede llevar a cabo en determinadas regiones del tallo cerebral, para las PGO, según Hobson, se podría localizar en la región peribraquial del puente (Vivaldi y cols., 1980). El modelo de "interacción recíproca" (Hobson, 1974) postula al FTG como una de las regiones que modulan el disparo y el final del sueño MOR, así como de los eventos tónicos y fásicos que los constituyen. El carbacol en el FTG ocasiona un incremento en la duración del SP y en la cantidad del esígas PGO presentes en el NGL (Amatruda y cols., 1975; Baghdoyan y cols., 1984). Hobson (1974, 1975), McCarley y cols. (1978) y Valleala y cols. (1979), reportan que la descarga de las células contenidas en el FTG precede o es simultánea al encendido del NGL. Nuestros resultados muestran que la descarga de las células contenidas en el FTG precede o es simultánea al encendido del NGL. Asimismo se presenta un incremento significativo en la densidad y frecuencia de las espigas PGO, estos cambios van acompañados de la presencia de grupos o salvas en trenes de PGO con pocas aisladas. El incremento máximo en la densidad de ondas PGO se observó a la hora y media de aplicado

el carbacol, este dato es consistente con el reportado anteriormente por Baghdoyan y cols. (1984) en condiciones de sueño fisiológico. El cambio en el patrón de ocurrencia se presentó pocos minutos (aproximadamente 1 minuto) después de iniciada la administración de carbacol. Las aplicaciones en las cuales el carbacol se localizó dentro del FTG muestran un incremento en la densidad y un cambio en el patrón de ocurrencia de las PGO_r que se acoplan mutuamente y que es inmediato. El carbacol fuera del FTG se localizó en la región dorsal del campo tegmental latero-dorsal, en este caso el cambio en la densidad de PGO_r fue tardío, lo mismo que el cambio en el patrón de ocurrencia (aproximadamente 30 minutos después de iniciada la aplicación). La administración de vehículo en el FTG no ocasiona cambios en la densidad o patrón de ocurrencia de las espigas PGO.

Con la finalidad de valorar los efectos del carbacol en las estructuras generadora de las PGO_r localizada en cualquier región pontina del tallo cerebral y careciendo de evidencias, se administró dicho agente por vía intravenosa en tres dosis diferentes. El carbacol ocasionó un incremento en la densidad de los potenciales PGO_r acompañado de un cambio en el patrón de ocurrencia. Con una dosis de 25 µg/kg se presentó el menor incremento en la densidad de espigas PGO_r (32%), siendo este cambio no significativo. El incremento máximo se observa a la segunda hora (62%), presentándose al mismo tiempo una mayor cantidad de grupos de PGO_r en trenes. Los grupos de PGO_r se presentan 51 minutos después de aplicado el carbacol. La administración de 50 µg/kg de carbacol intravenoso incrementó la densidad de PGO_r en un 43.74%, presentándose grupos de PGO_r en trenes 30 minutos después de la aplicación. El incremento máximo alcanzado con esta dosis de carbacol se obtuvo a las tres horas y media (72%) y no es significativo. Con 100 µg/kg del fármaco se encontró el mayor incre-

mento en la densidad de PGO_r por dosis (85.08%), presentándose grupos de PGO_r 4 minutos después de que el carbacol ha sido introducido. El incremento máximo en la densidad de PGO_r se obtuvo a las dos horas y media y corresponde a un 115.71% que no es significativo. Así tanto la densidad como los grupos de PGO_r se incrementan conforme a la dosis de carbacol aumenta, asimismo dichos eventos se presentan más rápidamente conforme la dosis de carbacol es mayor. Estos resultados apoyan los reportados con otros agentes colinérgicos por Henriksen y cols. (1972) con PGO fisiológicas, Ruch-Monachon y cols. (1976) con PGO inducidas con paraclorofenilalanina. Por otro lado, no hay influencia del vehículo en los cambios anteriormente mencionados.

Así, el efecto del carbacol en el AX es pobre, tardío y no significativo, sin embargo en el FTG y con la aplicación sistémica los cambios en la actividad PGO_r fueron notorios, en estos dos últimos casos el incremento máximo promedio se obtuvo a la hora y media, siendo mayor en el FTG. Lo anterior apoya lo reportado por Hobson (en prensa) sobre la participación del FTG en el disparo de los potenciales PGO fisiológicos y por este trabajo en los PGO_r (por consiguiente el modelo de interacción recíproca). Asimismo, aportamos datos sobre los efectos del carbacol en diferentes regiones de la formación reticular mesencefálica pues Baghoyan (1984) ha sondeado la porción medial de la formación mesencefálica desde la porción más dorsal hasta el núcleo trigeminal mesencefálico sin encontrar cambios en la densidad del SP. Nosotros hemos analizado desde la región ventral del colículo inferior hasta la formación reticular ventral, lateral y ligeramente dorsal al núcleo tegmental reticular sin encontrar cambios en la actividad PGO_r. Así, se ha estudiado toda la formación reticular mesencefálica sin encontrar cambios colinérgicos satisfactorios. Los resultados de Baghoyan han sido obtenidos mediante experi-

mentos crónicos, por lo tanto las espigas PGO son fisiológicas, nuestros datos provienen de experimentos agudos y las PGO han sido inducidas por reserpina, sin embargo concuerdan ambos datos, ya que de acuerdo con Jouvét (1972) tanto las PGO fisiológicas como las PGO_r dependen del mismo generador pontino.

Por todo lo anterior, nuestros datos no apoyan la hipótesis propuesta por Sakai (1985), los resultados revelan que el AX no guarda ninguna relación colinérgica con la actividad PGO registrada en el NGL, por lo que se puede descartar la participación colinérgica que por esta vía se tiene a la corteza, sin embargo es posible que exista una estructura talámica intermedia entre el NGL y la corteza occipital (Sakai, 1980), desechando la posible generación colinérgica del AX, o bien, podría existir una estructura talámica intermedia entre la región generadora y la corteza visual, lo anterior se apoya con los trabajos de Laurent (1972, 1974) y Cespuglio (1975), en los cuales la destrucción de los NGL no suprime la presencia de los potenciales PGO de la corteza visual, no descartando la existencia de un efecto facilitador colinérgico proveniente de la formación reticular (Phillis y cols., 1967; Deffenu y cols., 1967).

El presente trabajo sugiere la presencia de la estructura generadora cercana al FTG, o bien dada la magnitud de esta región, una área específica dentro del FTG que module el disparo de los potenciales PGO (a nivel medial o según Baghdoyan y cols. (1984) posteroventral), pues la aplicación de carbacol dorsal al FTG no ocasionó cambios durante los primeros 30 minutos, los efectos obtenidos en los minutos posteriores se pudieron deber a la difusión del agente hacia una determinada región del FTG o una estructura cercana a este núcleo.

Así, los datos obtenidos para el FTG se encuentran apoyados por los cambios inducidos por el carbacol sistémico, pues en este último caso el carbacol se distribuye forzosamente a la o las estructuras generadoras y moduladoras de la actividad PGO_r. De esta forma, el FTG tiene participación en la generación del sueño MOR y posiblemente modula a la región responsable de la generación y propagación de los potenciales PGO, todo esto por un mecanismo colinérgico. Finalmente, el AX no juega un importante papel colinérgico en la generación de los potenciales PGO. Lo anterior abre la posibilidad de una intervención de otro tipo de neurotransmisor en el AX, cuya acción en las vías de paso de dicha región ocasione la modulación de la actividad PGO, ya que Mora y cols. (1986) descartan mediante la administración de ácido Kainico en el AX la participación de los somas en la generación de los potenciales PGO_r. Asimismo la lesión del AX suprime los potenciales PGO_r del NGL pero no los del VI par craneal (Manjarrez y cols., 1985), lo anterior sugiere la influencia de estas vías de paso únicamente a nivel de los NGL, ya que de la misma forma por técnicas HRP se ha reportado las conexiones del AX al NGL y a la corteza visual pero no al VI par craneal (Hernández y cols., 1986). Por lo anterior, se puede plantear la posibilidad de que existan otras regiones que además del AX generarían los potenciales PGO del VI par, o bien que el AX es una estructura de relevo para la propagación de las espigas PGO al NGL y la corteza occipital (este mecanismo no sería colinérgico). Así el AX recibiría proyecciones provenientes de la estructura disparadora del SP, podría pensarse en una región cercana al FTG o una área del mismo. Finalmente el VI par recibiría información de la misma región generadora del sueño MOR, lo cual daría origen a las PGO en dicha estructura; de la misma forma que las espigas PGO del NGL, los potenciales del VI par podrían tener una región de relevo que dispare la actividad PGO.

Por la complejidad del sueño MOR es importante estudiar sus múltiples manifestaciones en forma individual, con la finalidad de tener un conocimiento amplio y profundo de cada uno de sus eventos. De esta forma, una vez recopilada la información se tendrá un conocimiento más claro del mecanismo del sueño paradójico como un todo.

H) BIBLIOGRAFIA

1. Amatruda, T., Black, D., McKenna, T., McCarley, W., Hobson A.: Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: Differential effects of carbachol injections at pontine brain stem sites. *Brain Res.*, 98: 501-515, 1975.
2. Arduini, A. y Arduini, M.G.: Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 110: 76-85, 1954.
3. Arduini, A., Berluchi, G. y Strata, P.; Pyramidal activity during sleep and wakefulness, *Arch. Ital. Biol.*, 101: 530-544, 1963.
4. Aserinsky, E. y Kleiman, N.: Regulatory occurring periods of eye motility an concurrent phenomena during sleep. *Science*, 118: 273-274, 1953.
5. Aserinsky, E. y Kleitman, N.: Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.*, 8: 1-10, 1955.
6. Aserinsky, E.: "Periodic respiratory patterns occurring in conjunction with eye movements during sleep". *Science*, 67: 313-326, 1965.
7. Astic, L. et Jouviet-Monier, D.: Mise en evidence du - du sommeil paradoxal in utero chez le cobaye: *C.R. Acad. Sci. (Paris)*., 264: 2578-2581, 1969.
8. Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Cholinergic induction of desynchronized sleep by carbachol microinjection shows intrapontine site

- diferentiation. *Sleep Res.*, 11: 51, 1982.
9. Baghdoyan, H., Rodrigo-Angulo, M., McCarly, R. and Hobson. Site specific Enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Research*, 306: 39-52, 1984.
 10. Balzamo E. and Benoit, *Sleep Res.*, 4: 138, 1975.
 11. Batini, C., Moeruzzi, M., Polestini, G., Rossi, F. and Zanchetti, A.: Effects of complete pontine transections on sleep-wakefulness rhythm: the mid pontine pretrigeminal preparation. *Arch. Ital. Biol.*, 97: 1-12, 1959.
 12. Baxter, B.L.: Induction of both emotional behavior and a novel form of REM sleep by chemical stimulation applied to cat mesencephalon. *Experimental Neurology*. 23: 220-229, 1969.
 13. Benoit, O. and Adrien, J.: "PGO activity as a criterion of paradoxical sleep. A critical Review". En "Experimental study of human sleep: Methodological problems. Lairy, G. C. y Salzanudo, P. (Eds). Elsevier Scientific Publishing. Co. Amsterdam, 23-36, 1975.
 14. Berger, H.: *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 87: 527-570, 1929.
 15. Berman, A.L.: "The stem of the cat". The University of Wisconsin Press. Madison, 1968.
 16. Bizzi, E. and Brooks, D.C.: Functional connections between Pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Archs. Ital. Biol.*, 101: 666-680, 1963.

17. Bobilier, P., Sakai, F., Seguin, S. and Jouvet, M.: The effect of sleep deprivation upon in vivo and in vitro incorporated of tritiated amino acids into brain proteins in the rat at three different age levels. *J. Neurochem*, 22: 23-31, 1974.
18. Bonvallet, M., and Bloch, V.: Bulbar control of cortical arousal. *Science*, 133: 1133-1134, 1961.
19. Bowe-Anders, C., Adrien, J. and Roffwarg, H.P.: Ontogenesis of pontogeniculo-occipital activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. *Exp. Neurol.*, 43: 242-260, 1974.
20. Bowker, R.M. and Morrison, A.R.: Vigilance: An important determinant of cortical eye movement potentials. *Sleep Res.*, 5: 37, 1976.
21. Bremer, F.: "Neurophysiological mechanisms in cerebral arousal", en the nature of sleep, Wastenhom. G.E.W. y O connor, London Churchill, 1961.
22. Brooks, D.C. and Bizzi, E.: Brain-stem electrical activity during deep sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 101: 648-665, 1963.
23. Brooks, D.C.: Localization of the lateal geniculate nucleus monophasic waves associated with paradoxical sleep in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 23: 123-133, 1967 a.
24. Brooks, D.D.: Effect of bilateral optic nerve section on visual monophasic waves activity in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 23: 134-141, 1967 b.

25. Brooks, D.C.: Localization and characteristics of the cortical waves associate with eye movement in the cat. *Exp. Neurol.*, 22: 603-613, 1969.
26. Brooks, D.C. and Gershon, M.D.: Eye movement potentials in the oculomotor and visual systems: A comparasion in reserpine induced waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. *Brain res.*, 27: 223-239, 1971.
27. Brooks, D.C. and Gershon M.D.: An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital waves activity the cat. *Neuropharmacology*, 11: 499-510, 1972.
28. Brooks, D.C., Morgane, P.J. and Simon, R.P.: Brain stem serotonin depletion and ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat treated with reserpine. *Neuropharmacology*, 11: 511-520, 1972.
29. Buguet, A.: Monoamines et sommeils. V. Etude des relations entre les structures monoaminergiques du pont et les pointes ponto-geniculo-occipitales du sommeil. *These Medecine, Lyon*, Tixier ed., 214, 1969.
30. Buguet, A., Petitjean, F. and Jouvet, M.: Suppresion des pointes ponto-géniculo-occipitales du someil par au inyecton in situ de 6 hidroxidopamine au niveau du tegmentum pontinique. *Comp. Rend. Seances Soc. Biol.*, 164: 2293-2298, 1970.
31. Calderón M. Alejandra, Pérez I. Ma. Concepción y Ayala G. Fructuoso: Características del sueño en la tortuga del desierto Goherus Flavomarginatus. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. 169, 1986.

32. Calvet, J., Calvet, M.C. et Scherner, J.: Etude statistique corticale de l'activité. E.E.G. spontané, Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17: 109-125, 1964.
33. Candia, O., Rosi, G.F. and Sekino, T.: Brain stem structures responsible for the electroencephalographic patterns of desynchronized sleep. Science, 155: 720-722, 1967.
34. Carli, G., y Zanchetti, A.: A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. Arch. Ital. Biol. 103: 751-788, 1965.
35. Cespuglio. R., Calvo, J.M., Musolino, R. et Valatax, J.: Activité phasique chez le rat. Physiol. Bahav., 19: 589-596, 1977.
36. Cespuglio, R., Laurent, J.P. et Jouvét, M.: Etude des relations entre l'activité ponto-geniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez chat sous réserpine. Brain Res., 83: 319-335, 1975.
37. Cespuglio R., Faradji H., Gómez M.E., Jouvét M.: Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep waking cycle of cycle of semi-chronic prepared cats. Neurosci. Lett., 24: 133-138, 1981 a.
38. Cespuglio R., Faradji H., Risce F., Buda M., Gonon F., Fujoi J.F., Jouvét M.: Differential pulse voltametry in brain tissue. II. Detection of 5-hydroxyindolacetic acid in the rat striatum. Brain, 223: 229-311, 1981 b.
39. Cohen, B. and Feldaman, M.: Relationship of electrical activity in pontine reticular formation and lateral geni-

- culate body to rapid eye movement. *J. Neurophysiol.*, 31: 806-818, 1968.
40. Cordeau, J.P.: Functional organization of the brain stem nuclear formation in relation to sleep and wakefulness. *Rev. Canad. Biol.*, 21: 113-125, 1962.
41. Cordeau, J.P. Moreau, A., Beaulnes, A. and Laurin, C.: EEG and behavioral changes following microinjections of acetylcholine and adrenaline in the brain stem of the cat. *Arch. Ital. Biol.*, 101: 30-47, 1963.
42. Costin, A. and Hafemann, D.F.: Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves. *Experientia (Basel)*, 26: 972-973, 1970.
43. Chase, M.H., Enomoto, S., Murakami, T., Nakamura, and Taira, M.: Intracellular potential of medullary reticular neurons during sleep and wakefulness. *Expl. Neurol.*, 71: 226-233, 1981.
44. Dahlstrom, A. and Fuxe, K.: "Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system" I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons", *Acta Physiol. Scand.* 63, (Suppl. 232) 1-55, 1964.
45. Deffenu, G., Bertaccini, G. and Pepeu, G.: Acetylcholine and 5-hydroxytryptamine levels of the lateral geniculate bodies and superior colliculus of cats after deafferentiation. *Exper. Neurol.*, 17: 203-209, 1967.
46. Delorme, F., Jeannerod, M. et Jouvot, M.: Effects remarquables sur l'activité EEG phasique ponto-geniculo-occi-

- pital. C.R. Biol. (Paris), 159: 900-903, 1965.
47. Delorme, F., J.L. et Jouvét, M.: Suppression du sommeil par la p- chlorométhamphétamine et pchlorophénylanine. C.R. Soc. Biol. (Paris), 160: 2347, 1966.
 48. Delorme, F., Froment, L. Jouvét M.: "Suppression du - sommeil par la pachorophénylalanine", C.R. Soc. Biol., 161: 2347, 1967.
 49. Demetrescu, M., Demetrescu, M. and Losif, G.: The tonic control of cortical responsiveness by inhibitory and facilitatory diffuse influences. EEG. clin. Neurophysiol., 18: 1-24, 1965.
 50. Dement, W.C.: Experimental dream studies. En: Science and Psychoanalysis: Ed. Masserman. Grune & Stratton, New York, 1967.
 51. Dement, W. and Keitman, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957 a.
 52. Dement, W. and Kleiman, N.: The relation of eye movements during sleep to dream activity. J. Exp. Psychol., 53: 339-346, 1957 b.
 53. Dement, W., Ferguson, J., Cohen, H. and Barchas, J.: Non chemical methods and data using a biochemical model: the REM quanta, In: some current issues in psychochemical research strategies in man. (Mandell, A. ed.). New York, Academic Press, 275-325, 1970 a.

54. Dement, W., Zarcone, V., Ferguson, Cohen, H. Pivik, T. and Barchas, J.: Some parallel findings in schizophrenia patients and serotonin depleted cats. In: Schizophrenia Current Concepts and Research. (Silvia-Sanker, P.J.D., ed), New York: Hicksville, 775-811, 1970b.
55. Domino, E.F., Yamamoto, K. & Dren, A.T.: Role of cholinergic mechanisms in states of wakefulness and sleep. In anticholinergic Drugs and Brain Function in Animals and Man (ed. P.B. Bradley and M. Fink), Progress in Brain Research, Elsevier: Amsterdam, 28: 113-133, 1968.
56. Domino, E.F. & Stawiski, M.: Effect of cholinergic anti-synthesis agent HC-3 on the awake sleep cycle of the cat. *Psychophysiology*, 7: 315-316, 1970.
57. Dreyfus-Brisac, C.: Etude ontogénétique du sommeil chez le prématuré humain. *Acta Paediat. Lat.*, 17: 697-709, 1964.
58. Drucker-Colin, R.R. and Benitez, J.: Rem sleep Rebound during with drawal from chronic amphetamine administration is blocked by chroamphenical. *Neuroscience Letters*, 267-271, 1985.
59. Dusan-Peyrethon, D.: Etude quantitative des phenomenes phasiques du sommeil paradoxical pendant et apres sa deprivation instrumentale. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 161: 2530-2533, 1967.
60. Dusan-Peyrethon, D., Peyretton, J. et Jouvet, M.: Suppression sélective du sommeil paradoxical chez le chat par alpha méthyl dopa. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 162: 116-118, 1968.

61. Ephron, H. and Carrington, P.: REM sleep and cortical homeostasis: Theoretical considerations. Report to the Associations for the Psychophysiological study of sleep. (Washington, D.C.), 1965.
62. Faber, J. Marks, G.A. and Roffwarg, H.D.: Rapid eye movement sleep PGO-type waves are present in the dorsal pons of the albino rat. *Science*, 209: 615-617, 1980.
63. Fisher, C. Psychoanalytic implications of recent research on sleep and dreaming. *J. Amier, Psychoanal. Ass.*, 13: 197-303, 1965.
64. Fourré, A.M., Rodriguez, F. and Vicent J.D., *C.r. Soc. Biol. Paris*, 168: 959-964, 1974.
65. Forment, J.L., Eskazan, E. et Jouvét, M.: Effects du LSD et du méthysergide sur les états du sommeil du chat. *C.R. Soc. Biol.*; 165: 2153, 1971.
66. Gadea-Ciria, E., Jouvét, M.: Corticofugal control of pontine PGO activity in the cat. *Psychophysiology*-in press.
67. Gadea-Ciria, M., Stadex, H., Lloyd, K. & Bartholini, G.: Acetylcholine release within cat striatum during sleep-wakefulness cycle. *Nature*, 243: 518-519, 1973.
68. Gassel, M., Gherlarducci, B., Marchiafava, P.L. and Po-meiano, O.: Phasic changes and heart rate during the rapid movement episodes of rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats. *Archs. ital. Biol.* 102, 530-544, 1964.

69. Geenberg, R. and Leiderman, P.: The relationship of dream imagery to daily perceptions and the implications for a possible theory of the physiologic function of dreaming. Reporte a la "Association for the Psychophysiological study of sleep". Palo alto U.S.A., 1964.
70. George, R., Haslett, W. L. & Jenden, D.J.: A cholinergic mechanism in the brain stem reticula formation: induction of paradoxical sleep. *International Journal of Neuropharmacology*, 3: 541-552, 1974.
71. Gómez L. Carmen, Huitrón R. Salvador, Vargas R. Leonel y Ayala G. Fructuoso: Estudios de los núcleos del Rafe en la iguana Ctenosaura pectinata. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 254, 1986.
72. Green, J.D. and Arduini, A.: Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, 17: 533-557, 1954.
73. Green, J.D.: The hippocampal. *Handbook of Physiology*, Sec. 1, Neurophysiology, 2, Field, H.W. Magoun and V. Hall, Eds., American Physiological Society, Washington, D.C., 1373-1389, 1960.
74. Hartmann, H., Jouvet, M. et Klein, M.: Etude polygraphique du sommeil chez la tortue. *C.R. Acad. Sciences (Paris)*, 258: 2175-2178, 1964.
75. Hartmann. E.: *The Biology of Dreaming*. Ch. Thomas Pub. Springfield, 206, 1967.
76. Hazra, J.: Effect of hemicolinium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat. *European Journal of Pharmacology* 11: 395-397, 1970.

77. Henley, K. and Morrison, A.: Release of organized behavior during desynchronized sleep in cats with pontine lesion. *Psychophysiology*, 6: 245, 1969.
78. Hendriks, J.C., Morrison, A.R. and Mann, G.L.: Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.*, 239: 81-105, 1972.
79. Henley, K. and Morrison, A.R.: A re-evaluation of the effects of lesion of the pontine tegmentum and locus seoruleus of phenomenon of sleep in the cat. *Acta Neurobiol. Expl.*, 34: 215-232, 1974.
80. Henriksen, S.J., Jacobs, B.L., Dement, W.C.: Dependence of REM sleep PGO waves on cholinergic mechanisms. *Brain Research*, 48: 412-416, 1972.
81. Hernández N. José, Manjarrez M. Joaquín, Mora C. Adriana, Díaz T. Perla, Alvarado C. Raúl: Análisis de las posibles proyecciones del Area X hacia el VI par y región peroabducens. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 252, 1986.
82. Hernández-Peón, R.: Sleep induced bay localized electrical on chemical stimulation of the forebrain *Electroencephalog-Clin. Neurophysiol.*, 14: 423-424, 1962.
83. Hernández-Peón, R. and Chávez Ibarra, G.: Sleep induced by localized electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Suppl. 24: 188-198, 1963 a.

84. Hernández-Peón, R., Morgane, P. J. and Timo-Iara, C.: Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotion behavior. *Exp. Neurol.*, 8: 93-111, 1963 b.
85. Hernández-Peón, R.: A neurophysiologic model of dreams and hallucinations. *J. nerv. ment. dis.*, 141: 623-651, 1965 a.
86. Hernández-Peón, R.: A cholinergic hipnogenic limbic fore-brian-hindbrain circuit. In: *Aspects anatomofonctionnels du sommeil* (Jouvet, M., ed.), Paris: Centre National de la Recherche Scientifique, 63-88, 1965 b.
87. Hernández-Peón, R. O'Flaherty, J.J and Mazzuchelli-O'Flaherty, A.L.: Sleep and other behavioral effects induced by acetylcholinic stimulation of basal temporal cortex and striate structure. *Brain Res.*, 4: 243-267, 1967.
88. Hess, W.R.: "Das Schafsyndromals folge dienzephaler - reizung. *Helv-Physiol. Pharmacol. Acta*, 2: 305-344, 1944.
89. Hess, R. Jr.: The EEG in sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 16: 44-55, 1964.
90. Hess, R.W., Koella, P. and Akent, K.: Cortical and sub-cortical recordings in natural and artificially induce sleep in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 5: 75-90. 1953.
91. Hobson, J.A: L' activité électrique phasique du cotex et du thalamus au cours du sommeil désynchronisé chez le chat. *Soc. Biol. Lyon*, 2131-2135, 1964.

92. Hobson, J.A.: The effects of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 19: 41--62, 1965.
93. Hobson, J.A., Alexander, J., and Frederickson, C.J.: The effect of lateral geniculate lesions on phasic electrical activity of the cortex during desynchronized sleep in the cat. *Brain Res.*, 14: 607-621, 1969.
94. Hobson, J.A. Mc Carley, R.W., Pivik, R.T., Freedman, R.: Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *J. Neurophysiol.* 37: 497-511, 1974 a.
95. Hobson, J.A.: The cellular basis of sleep cycle control. In: *Advances in Sleep Research*. Ed. E. Weitzman Spectrum, New York. 217-250, 1974 b.
96. Hobson, J.A., McCarley, R.W. and Wyzinski, P.W.; Sleep cycle Oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. *Science*, 189: 55-88, 1975.
97. Hobson, J.A.: How does the cortex know when to do what? A neurobiological theory of state control. *Neuroscience symposium cerebral cortex*, Salk Institute, La Jolla, C.A., 3-8, 1982.
98. Hobson, J.A., McCarley, R.W. and Nelson J.P.: Locations and spike-train characteristics of cells in anterodorsal of cell in anterodorsal pons having selective decrease in firing rate during desynchronized sleep. *J. Neurophysiol.*, 50: 770-783, 1983.

99. Hobson, J.A., Lydic, R. and Baghdoyan H.A.: Evolving concepts of sleep cycle generation; From brain centers to neuronal populations, The Behavioral and Brain Sciences, 1-99, in press.
100. Hodes, R. y Suzuki, J.I.: Comparative thresholds for cortico-spinal and vestibulospinal movements and for reticular formation arousal in the cat in wakefulness sleep and period of rapid eye movements, EEG clin. Neurophysiol., 18: 239-248, 1965.
101. Hoshino, K., Pompeiano, O., Magherini, P.C. and Mergener, T.: Oscillatory activity of pontine neurons related to the regular occurrence of REM bursts in the decerebrate cat. Brain Res., 116: 125-130, 1975 a.
102. Hoshino, K., Pompeiano, O., Magherini, P.C. and Mergener, T.: The oscillatory system responsible for the oculomotor activity during the bursts of REM. Arch. Ital. Biol., 114: 278-309, 1976 b.
103. Huitrón R. Salvador, Gómez L. Carmen, Vargas R. Leonel y Ayala G Fructuoso: Estudio del núcleo del locus coeruleus en la iguana Ctenosaura pectinata. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 253, 1986.
104. Jacobs, L., Feldeman, M. and Bander, M.B.: Eye Movements during sleep. Arch Neurol., 25: 151-159, 1971.
105. Jasper, H. & Tessier, J.: Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical sleep. Science, 172: 601-602, 1971.

106. Jeannerod, M.: Organization de l' activité électrique phasique du sommeil paradoxal. Etude électrophysiologique et neuropharmacologique. Thèse de Medicina. Lyon, 90, 1965.
107. Jeannerod, M., Mouret, J. et Jouvet, M.: Effects secondaires de la déafferentiation visuelle sur l' activité électrique phasique ponto-geniculo-occipital du sommeil paradoxal. *J. Physiol. (Paris)*, 57: 255-256, 1965.
108. Jeannerod, M. et Kiyono, S.: Effects de la réserpine sur la réponse réticulaire aux stimulations sensorielles *Brain Res.*, 12: 129-137, 1969.
109. Jeannerod, M. and Sakai, K.: Occipital and geniculate potentials related to eye movements in the unanaesthetized cat. *Brain Res.*, 19: 316-377, 1970 a.
110. Jeannerod, M. and P.T.S. Putkonen: Oculomotor influence on lateral geniculate body neurons. *Brain Res.*, 24: 125-129, 1970 b.
111. Jones, B.E., Bobillier, P. and Jouvet, M.: Effects de la destruction des neurones contenant des catecholamines du mésencéphales sur le cycle veille-sommeils du chat. *C.R. Soc. Biol.*, 163: 176-180, 1969.
112. Jones, B.: The double role of catecholamines in waking and paradoxal sleep. A neuropharmacological model. PhD Thesis, University of Delaware, 1970.
113. Jones, B.: Hallucinating like behavior elicited in cats by elevation of catecholamines in the central nervous system. *Psychophysiology*, 7: 314, 1971.

114. Jones, B.E.: Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental fields in the cat, *Neurosci. Lett.*, 13: 285-293, 1979.
115. Jouvét, M. and Michel, F.: Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat décontiqué et mésencéphalique chronique. *C.R. Soc. Biol.*, 153: 422-425, 1959 a.
116. Jouvét, M., Michel, F. and Courjon, J.: Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 153: 1024-1028, 1959 b.
117. Jouvét, M.: Recherchs sur les structures nervesues et les mécanisms responsables des différentes phases du sommeil physiologique, *Arch. ital. biol.*, 100: 125-206, 1962.
118. Jouvét D., Vimont, P., Delorme, F. and Jouvét, M.: Etude de la privation de phase paradoxal du sommeil chez le chat. *Compt. Rend Soc. Biol.*, 158: 756-760, 1964.
119. Jouvét, M.: Behavioral and EEG effect of paradoxal sleep deprivation in the cat. In: *Proceedings of the 23rd International Congress of Physiological Sciences. Tokyo, 4. Excerpta medica Internal. Congress series*, 87: 344-355, 1965 a.
120. Jouvét, M., Vimont, P. and Delorme, F.: "Supresión Sélective du sommeil paradoxal chez le chat par des inhibiteurs de la MAO", *C.R. Soc. Biol.*, 159: 1595-1599, 1965 b.

121. Jouvét, M., Bobillier, P., Pujol, J.F. and Renault, J.: Effects des lésions du système du raphé sur le sommeil et la sérotonine cérébrale. C.R. Soc. Biol., 160: 2343, 1966.
122. Jouvét, M.: Neurophysiology of the state of sleep. *Physiol. Rev.*, 47: 117-177, 1967.
123. Jouvét, M.: Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163: 32-41, 1969.
124. Jouvét, M., Astic, L., Lacote, D.: Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month. *Develop. Psychobiol.* 2: 216-239, 1970 a.
125. Jouvét, M.: Serotonin and sleep. In Blum, J.J. (ED). *Biogenic amines As physiological Regulators*. Prontice-Hall. Inc., 321-340, 1970 b.
126. Jouvét, M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle, *Ergebn. Physiol.*, 64: 166-307, 1972 a.
127. Jouvét, M.: Some monoaminergic mechanisms controlling sleep and waking. In, *Brain and Human Behavior*. A.G. Karezmar and J.C. Eccles, Eds., Springer-Verlag, New York, 131-161, 1972 b.
128. Jouvét, M.: Cholinergic mechanisms and sleep. In: *Cholinergic Mechanisms*, edited by P.G. Waser, Raven Press, New York, 455-456, 1975.

129. Juvet, M.: "Le sommeil paradoxal est-il responsable d' une programmation genetique du cereveau? "C.R. Soc. Biol., 172: 9-32, 1978.
130. Kanzow, E., Krause, D. y Huhnel. H. "Die Vasomotorik der Hirnrinde in den Phase desynchronisierter EEG Activitat imm natuerlichen Schlaf der Kataze". Pfluger. Arch. Gen. Physiol., 274: 539-607, 1962.
131. Kaufman, L.S. and Morrison, A.R.: Spontaneous and elicited PGO spikes in rat. Brain Res., 214: 61-72, 1981.
132. Kawamura, H. and Sawyer, C.H.: "Elevation in brain temperature during paradoxical sleep". Science, 150, 912, 1964.
133. Kawamura, H., Marchesafava, P.L.: Excitability change along visual pathways during eye tracking movements. Arch. ital. Bic., 106: 141-156, 1968.
134. Klaue, R.: Die bioelectrische tatigkeit der grobhirnrinde im normal en schlaf una in der narkose durch schlafmittel J. Psychol. Neurol. (Lpz), 47: 510-531, 1937.
135. Kleiman, N.: Sleep. Physiol. Rev., 9: 629-665, 1929.
136. Kleiman, N. and Doctorosky, A., "The effect of the position of the body and of sleep on rectal temperature in man". Amer. J. Physiol. 104: 340-343, 1933.
137. Krnjevic, K. and Silver, A.A.: histochemical study of sholinergic fibers in the cerebral cortex. J. Anat., 99: 711-759, 1965.

138. Lairy, G., Barte, H., Goldsteinas, L. and Ridjanovic, S.: Sommeil du nuit des malades mentaux; étude des bouffées délirantes. In le sommeil de nuit normal et pathologique. Masson, Paris, édit., 353-381, 1965.
139. Laurent, J.P., Cespuglio and Jouvet, M.: elimination des voies ascendantes responsables de l'activité ponto-généculo-occipitale chez chat. *Experientia*, 28: 1174-1175, 1972.
140. Laurent, J.P., Cespuglio, R. et Jouvet, M.: Delimitation des voies ascendantes de l'activité ponto-geniculo-occipitale chez le chat. *Brain Res.*, 65: 29-52, 1974.
141. Laurent, J. and Ayala, F.: Reversible suppression of ponto-geniculo-occipital waves by localized cooling during paradoxical sleep in cats. *Exp. Neurol.*, 49: 356-369, 1975.
142. Loomis, A., Havey, E. and Hobart, G.: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J. Exp. Psychol.*, 21: 127-144, 1937.
143. Lucas, E.A.: *Sleep Res.*, 7: 142, 1978.
144. Macadar, A.W., Chalupa, L.M. and Lindsley, D.B.: Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. *Expl. Neurol.*, 43: 499-514, 1974.
145. McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Single neuron activity in cat gigantocellular tegmental field: Selectivity of discharge in desynchronized sleep. *Science*, 174: 1250-1252, 1971.

146. McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical mode. *Science*, 189: 58-60, 1975.
147. Malcom, L.J., Watson, J.A. and Burke, W: Pgo waves as unity jevents. *Brain Res.*, 24: 130-133, 1970.
148. Manjarrez, M.J., García, R.M., Alvarado, C.R.: Efecto de la lesión del núcleo parabraquial lateral y del AX sobre la actividad PGO. XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Universidad Autónoma de Puebla, 267, 1985.
149. Matsumoto, J. and Jouvet, M.: Effects de reserpina, DOPA et 5 HTP sur deux etats de sommeil. *Compt. Revd. Soc. Biol.*, 158: 2135-2139, 1964.
150. McCarley, R.W., Nelson, J.R. and Hobson, J.A.: Pontogeniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. *Science*, 201: 269-272, 1978.
151. McCarley, R., Winkelman, J. and Duffy F.: Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: links to PGO waves and walking kpotentials. *Brain Research*, 274: 359-364, 1983.
152. McGinty, D.J. and Harper, R.M.: "5-HT containing neurons: Unite activity during sleep". *Sleep Research*, 1: 27, 1972.
153. Mikiten, T., Niebyl, P. and Hendely, C.: EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharge from the thalamus of the cat. *Federation Proc.*, 20: 327, 1961.

154. Mitler, M.M. and Dement, W.C.: Cataleptic-like behavior in cats after microinjection of carbachol in pontine reticular formation. *Brain Research*, 69: 335-343, 1974.
155. Monnier, M., Dudler, L., Schoenenberger, G.A.: Humoral transmission of sleep. VIII. Effects of the "Sleep Factos Delta" on cerebral motor, and visceral activities. *Pflügers Arch.* 345: 23-35, 1973.
156. Monnier, M., Bremer, F., Gaillard, J.M., Hediger, H., Horne, J.A., Parmeggiani, P.L., Passouant, P. and Rossi, G.F., *Biology of sleep. An interdisciplinary survey. Experiential*, 36: Fasc. 1, 1-142, 1980.
157. Mora, C., Díaz, T., Manjarrez, M., Hernández, N., Alvarado, C.: Análisis comparativos de los efectos agudos del ácido kaínico en el Area X y el campo tegmental gigante-celular sobre la actividad ponto-geniculo-occipital. XXIX, Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 174, 1986.
158. Morales, F.R. and Chase, M.H.: Intracellular Recording of Lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.* 62: 821-827, 1978.
159. Morgane, P.J.: Chemical mapping of hypnogenic and arousal systems in the brain. *Psychophysiology*, 6: 219, 1969.
160. Morgane, O.J., Stern, W.C.: Relationship of sleep to neuro-anatomical circuits, biochemistry and behavior. *Ann. N. y Acad. Sci.*, 193: 95-111, 1972.
161. Morgane J.P. and Stern C.W: Chemical Anatomy of Brain Circuits in Relation to sleep and Wakefulness. *Advances in Sleep Research*, I: 88-104, 1974.

162. Morrison. R.S. and Dempsey. E.W.: A study of thalamo-cortical. *Am. J. Physiol.*, 135: 281-292. 1942.
163. Morrison, A.R. and Pompeiano, O.: Vestibular influences on vegetative function during the rapid eye movement periods of desynchronized sleep. *Experientia*, 21: 665-668, 1965.
164. Morrison, A.R. and Pompeiano, O.: Vestibular influences during sleep. IV: Functional relations between vestibular nuclei and lateral geniculate nucleus during desynchronized sleep. *Arch. ital. Biol.*, 105: 25-458, 1966.
165. Morrison, A.R.: Brain-stem regulation of behavior during sleep and wakefulness. *Prog. Neurobiol. Physiol. Psychol.* 8: 91-131, 1979.
166. Moruzzi, G. and Magoun, H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473, 1949.
167. Moruzzi, G.: Reticular influences of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 16: 2-17, 1964.
168. Moruzzi, G.: "Sleep and instinctive behavior". *Arch. Ital. Biol.*, 107: 175-216, 1969.
169. Moruzzi, G.: The sleep working cycle: *Ergeb. der. Physiol.*, 64: 1-65, 1972.
170. Mouret, J., Jeannerod, M. and Jouvet, M.: L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *J. Physiol., Paris*, 55: 305-306, 1963.

171. Mouret, J., Bobillier, P. and Jouvet, M.: Insomnia following pharacchlorophenylalanine in the rat. Eur. J. Pharmacol., 5: 17-22, 1968.
172. Nauta, W.J.: Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J. Neurophysiol. 285-315, 1946.
173. Nauta, W.J.H. and Kuy- pres, G.J.M.: Some ascending pathways in the brain stern reticular formation. En Jasper, H.H. (DIR). Reticular formation of the brain. Little Broen, 3-30, 1958.
174. Nelson, J.P., McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: REM sleep burst neurons, PGO waves and eye movement information. Journal of Neurophysiology, 50: 784-797, 1983.
175. Pellet, J. Tardy, M., Dulrocard, S. and Harley, F.: Etude de l' activite electrique phasique du cortex du cervelet au cours des etates de veille et de sommeil. Arch. Ital. Biol., 112: 163-195, 1974.
176. Peracho, A.A.: Geniculate spike activity primete sleep and wakefulness. Abstract Sleep Res., 2: 42, 1973.
177. Pieron, H.: Le problème physiologique du sommeil. Masson. Paris, 520, 1912.
178. Phillis, J.W. and York, D.H.: Cholinergic inhibition in the cerebral cortex. Brain Res., 5: 517-520, 1967.
179. Pompiano, O. and Morrison, A.R.: Vestibular influences during sleep. I abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. Arch. Ital. Biol., 103: 569-595, 1965.

180. Pompiano, O.: Cholinergic activation of reticular and vestibular mechanisms controlling posture and eye movements. In J.A. Hobson and M.A.B. Brazier (Eds.). *The reticular formation revisited*, Raven Press, New York, 473-512, 1980.
181. Puizillout, J.J., Ternaux, J.P., Foutz, A.S. and Dell, P.: Phase de sommeil á ondes lentes avec décharges phasiques. Leur déclenchement par la stimulation vago aortique. *Rev. EEG. Neurophysiol.*, 3: 21-37, 1973.
182. Purpura, D.P., Frigyesi, T.L., McMurtry, J.G. and Scarff, T.: Synaptic mechanisms in thalamic regulation of cerebello-cortical projection activity. In: *the thalamus* (Purpura, D.P. and M.D. Yahr, Eds.). New York and London: Columbia University Press, 153-172, 1966.
183. Rechtschaffen, A. and Kales, A. (Eds), Berguer, R.J., Dement, W.C., Jacobson, A. Johnson, L.C., Jouvett, M., Monroe, L.L., Oswald, I., Roffwarg, H.P., Roth, B. and Walter, R.D.: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Public Health Service, U.S. Government Printing Office. Washington, D.C. N.I.H. Publication. 204: 58, 1968.
184. Roffwarg, H., Musio, H. and Dement, W.: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*. 152: 604-618, 1966.
185. Roffwarg, H.P., Adrian, J., Marks, G. and Farber, J.: Central and peripheral REM sleep activity in the auditory system of the cat. In: M.H. Chase, D.F. Kripke and P.J. Walker (Eds.), *Sleep Research*, 8, UCLA, Los Angeles, 35, 1979.

186. Rossi, G.F., Favale, E., Hara, T.: Glusani, A. and Sacco, G.: Research on the nervous mechanisms underlying deep sleep in the cat. Arch. Ital. Biol., 99: 270-292, 1961.
187. Ruch-Monachon, M. Jalfre and W. Haefley.: Drugs and PGO waves in the lateral geniculate body of the curarized cat. Arch. int. de pharmacodynamic et de thérapie, 212-2. 308-325, 1976.
188. Russel, B.: Monoamines et sommeil. Tesis de Medicina Lyon, Fancia, 1967 a.
189. Russel, B., Buguet, A., Bobillier, P., et Jouvét, M.: Locus coeruleus sommeil paradoxal et noradrénaline cérébrale, C.R. Soc. Biol. (Paris), 161: 2537-2541, 1967 b.
190. Saito, H., Sakai, K. and Jouvét, M.: Discharge patterns of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. Brain Res., 134: 59-72, 1977.
191. Sakai, K., Peitjean, F. and Jouvét, M.: Effects of pontomesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs in unanesthetized cats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 41: 49-63, 1976.
192. Sakai K., Kanamori, N. and Jouvét, M.: Neural activity specific to paradoxical sleep in the bulbar reticular formation of unrestrained cats. C.R. Acad. Sci. (D) (Paris). 289: 557-561, 1979.

193. Sakai, K.: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In the reticular formation revisited (ed. J.A. Hobson and M.A. Brazier), Raven Press: New York, 427-447, 1980 a.
194. Sakai, K., Jouvet.: Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res.*, 194, 500-505, 1980 b.
195. Sakai, K.: Anatomical and Physiological Basis of Paradoxical Sleep. *Brain Mechanisms of Sleep*, D.J. McGinty et al. Raven Press ed., 101-137, 1985.
196. Shute, C.C.D. and Lewis, P.R.: Cholinergic and monoaminergic pathways in the hypothalamus. *Brit. Med. Bull.* 22, 221-226, 1966.
197. Shute, C.C.D. and Lewis, P.R.: The ascending cholinergic reticular system: Neocortical olfactory and subcortical projections. *Brain*, 90, 497-520, 1967.
198. Siegel, J.M. and Tomaszewski, K.S.: Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cat. I. Cells related to axial, limb, eye, and other movements. *J. Neurophysiol.*, 50: 696-716, 1983.
199. Silberman, E.K., Vivaldi, E., Garfield J., McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Carbachol triggering of desynchronized sleep phenomena: enhancement via small volume infusions. *Brain Res.*, 191: 215-224, 1980.

200. Snyder F: The new biology of dreaming. Arch Gen Psychiatry 8: 381, 1963.
201. Steriade. M., Sakai, K. and Jouvet, M.: Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation process during paradoxical sleep. Exp. Brain Res. in press.
202. Sterman, M.B. and Clemente, C.D.: Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. Exp. Neurol., 6: 91-102, 1962.
203. Sterman, M., Knauss, T., Lehmann, D. and Clemente, C.: Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat. Electroenceph. Clin., Neurophysiol., 19: 509-617, 1965.
204. Teuber, H.L. in: La fonction du regard colloque de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Dubois, Pulsen, A., C.G. Lairy and A. Remond, Edit., p. 187-200. Paris, 1971.
205. Thomas, J. et Benoit, O.: Individualisation d' un sommeil a ondes lentes et activité phasique. Brain Res., 5: 221-235, 1967.
206. Valatax, J., Jouvet, D. and Jouvet, M.: Evolution electroencephalographique des différents états de sommeil chez le chaton. EEG. Clin. Neurophysiol., 17: 218-233, 1964.
207. Valleala, P., Laihenen, A. and Vaahtoranta, K.: Pontine gigante cellular field neuron activity time-locked with the PGO waves in the transitional phase of sleep in the cat. Medical Biology, 57: 357-361, 1979.

208. VanDongen, P.A.M.: Locus coeruleus region: effects on behavior of cholinergic, noradrenergic and opiate drugs injected intracerebrally into freely moving cats. *Exp. Neurol.*, 67: 52-78, 1980.
209. Velasco, M., Velasco, F., Romo, R., Estrada-Villanueva, F.: Carbachol push-pull perfusion in the contiguous multiple unit activity and other sleep-waking parameters in cats. *Experimental Neurology*, 72: 318-331, 1981.
210. Vertes, R.P.: Brain stem activation of the hippocampus: A role the magnocellular reticular formation and the MLF. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 50: 48-58, 1980.
211. Vertes, R.P.: An analysis of ascending brain stem system in hippocampal synchronization and desynchronization. *J. Neurophysiol.*, 46: 1140-1159, 1981.
212. Velluti and Hernández-Peón: Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit. *Exp. Neurology*, 8: 20-29, 1963.
213. Vimont, P.: La suppression des différents états de sommeil. Tesis de Medicina, Lyon, Francia, 95, 1965.
214. Vimont-Vicary, P.: La suppression des différents états de sommeil. Etude comportemental, EEG, et neuropharmacologique chez le chat, Thèse, Université de Lyon, L.M.D. (ed.), 95, 1966.
215. Vivaldi, E. McCarley, R.W. and Hobson, J.A.: Evocation of desynchronized sleep signs by the pontine brain stem. In: Hobson J.A., Brazier, M.A.B. (eds.). *The reti-*

cular formation revised: Specifying function for a Non Specific System. Raven IBRO Monogr. Serv., New York, 6: 513-529, 1980.

216. Von Economo, C.: Sleep as a problem of localization. J. Nerv. Ment. Dis., 7: 249-259, 1930.
217. Walker, J.M. and Berger, R.J., Brain Behav. Evol., 8, 453-475, 1973.
218. Weiss, T.: Discussion of "The D- state" for E. Hartmann, Int. J. Psychiat. 2: 32-36, 1966.
219. Wyatt, R.J.: The serotonin-catecholamine dream bicycle: A clinical study. Biol. Psychiat., 5: 33-63, 1972.