

232
24'



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**CARACTERIZACION DEL PATRON DE DESCARGA NEURO-
NAL DE LAS CELULAS DE LA FORMACION RETICULAR
PONTINA ASOCIADAS Y NO ASOCIADAS A LA
PGO EN EL GATO RESERPINIZADO.**

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
JUAN CARLOS ZAMORA CUNNINGHAM
PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O

MEXICO, D. F.,

1992.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	3
INTRODUCCION	5
ANTECEDENTES	
I. Ciclo Sueño-Vigilia	
a) Desarrollo histórico de los criterios que definen al sueño	7
b) Fases del ciclo sueño-vigilia	
i) Vigilia (W)	10
ii) Sueño de ondas lentas (SOL)	10
iii) Sueño paradójico (SP)	13
c) Ontogenia del sueño	16
d) Filogenia del sueño	17
II. Regulación del Sueño Paradójico y sus Eventos	
a) El concepto de poblaciones neuronales	21
b) Estudios de transecciones	21
c) Estudios de lesiones	23
d) Células SP-on	24
e) Células SP-off	28
f) Registros electrofisiológicos de neuronas relacionadas con los eventos del sueño paradójico	30
g) Modelos de regulación del ciclo sueño-vigilia	
i) Modelo de interacción recíproca	35
ii) Modelo de mutua inhibición	37
iii) Modelo de Jouvet	38
III. Actividad Ponto-Genículo-Occipital (PGO)	
a) Ontogenia y filogenia de la actividad PGO	39
b) Influencias sensoriales sobre la actividad PGO	
i) Influencias visuales	40
ii) Influencias auditivas	41
iii) Influencias somatosensoriales	42
c) Distribución espacial de las ondas PGO	42
d) Distribución temporal de las ondas PGO	43
e) Bioquímica de la actividad PGO	44
IV. Regulación de la Actividad PGO	
a) Estudios de lesiones y transecciones del tallo cerebral	47
b) Células PGO-on	50
c) Células PGO-off	55
d) Generación de la actividad PGO	56
OBJETIVOS	60

METODOLOGIA

a) Técnicas quirúrgicas	61
b) Registro de la actividad PGO reserpina (PGOR) y de las células de la formación reticular pontina medial (FRPm)	64
c) Perfusión y tratamiento histológico	66
d) Análisis estadístico del patrón de descarga y asociación con la actividad PGOR de las células registradas	66

RESULTADOS

a) Análisis del patrón de descarga de las células registradas en la formación reticular pontina medial del gato reserpinizado	
i) Area de registro	68
ii) Frecuencia y tipo de descarga	68
iii) Regularidad en el patrón de descarga	69
iv) Ritmicidad	72
b) Asociación entre la descarga de las células registradas y la actividad PGOR	74
c) Clasificación de las células registradas	76

DISCUSION

a) Patrones de descarga de las células de la formación reticular pontina medial en el gato reserpinizado	92
b) Asociación de las células de la formación reticular pontina medial con la onda PGOR	95

CONCLUSIONES	100
--------------------	-----

APENDICES

<i>Apéndice I</i> Abreviaturas	102
---	-----

<i>Apéndice II</i> Anatomía y nomenclatura del puente	104
--	-----

<i>Apéndice III</i> Análisis estadístico de la actividad unitaria	
a) Análisis del patrón de descarga de una neurona	107
b) Análisis de la relación entre la descarga de dos neuronas	110

BIBLIOGRAFIA	112
--------------------	-----

RESUMEN

Entre los fenómenos fásicos del sueño paradójico (SP) se presenta un potencial de campo de gran amplitud (250-450 μ V) y duración (100-200 ms), que se registra en la formación reticular pontina (FRP), el núcleo geniculado lateral (NGL) y la corteza occipital (CO), de ahí el nombre de actividad ponto-genículo-occipital (PGO). La reserpina induce ondas PGO, denominadas ondas PGO reserpina (PGOr). El objetivo de este trabajo es determinar el patrón de la frecuencia, la regularidad y la ritmicidad de descarga de las células de la FRP medial en el gato reserpínizado, así como su asociación con las ondas PGOr, con la finalidad de caracterizar diferentes poblaciones neuronales. Se realizaron experimentos en preparación aguda utilizando gatos anestesiados con uretano, inmovilizados con pavulón y mantenidos con respiración artificial. Se registró la actividad PGOr con macroelectrodos colocados en el NGL derecho y la descarga de las células de la FRPm con microelectrodos de tungsteno o de vidrio (3-10 Mega-Ohms). Los sitios de registro se corroboraron a partir de la localización histológica de lesiones electrolíticas. Se analizaron 75 células en 10 gatos, localizadas en el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), locus coeruleus (LC), núcleo tegmental reticular central (TRC), gris pontino medial (PGM), cuerpo trapezoide (TB) y tracto piramidal (P). En estas regiones se registraron una mayor proporción de células con una distribución Gaussiana en su histograma de intervalos interespiga (45%) y de células irregulares (44%) que de células con

una distribución de Poisson (11%), lo cual puede explicar la baja frecuencia de descarga promedio encontrada (media, 15.25; DS 38.05). Los resultados indican que sí existe ritmicidad en la descarga de algunas células de esta región en el gato reserpini-zado. Se registraron 5 tipos celulares: (1) células PGO_r-on de espigas aisladas (19 células, 25%), que aumentaron su descarga en relación con la onda PGO_r antes del inicio de este potencial (desde 436 ms antes) o durante la ocurrencia de esta onda, caracterizándose por descargar de manera aislada; (2) células PGO_r-on ráfaga (6 células, 8%), las cuales aumentaron su descarga anteriormente al inicio de la onda PGO_r (desde 402 ms antes) o durante el potencial talámico y descargaron en ráfagas; (3) células pre-PGO_r-off, (42 células, 56%), que descargaron algunas aislada-mente y otras también en ráfagas, caracterizándose por disminuir su descarga antes del inicio del potencial talámico (de 719 a 3 ms antes); (4) células intra-PGO_r-off (5 células, 7%), las cuales descargaron aisladamente, disminuyendo su descarga durante la ocurrencia de la onda; y (5) células no asociadas (3 células, 4%), que no cambiaron su frecuencia de descarga durante la acti-vidad PGO_r, descargando de manera aislada. Las células PGO_r-on y PGO_r-off se encuentran entremezcladas en la FRP_m, lo cual sugiere la existencia de un circuito local en el cual existen interrela-ciones, probablemente de mutua inhibición, entre ambos tipos de células localizadas en un mismo núcleo o en núcleos cercanos de la FRP_m. Las células PGO_r-on y PGO_r-off se asociaron con la mayoría de las ondas PGO_r talámicas tanto primarias como secunda-rias, lo cual indica que existe una influencia de la FRP_m tanto ipsi como contralateral hacia el NGL.

INTRODUCCION

El sueño es uno de los eventos más intrigantes que se presentan en vertebrados terrestres, siendo en animales que lo presentan una necesidad vital. Debido a que el organismo cuando duerme interrumpe el flujo de información sensorial lo cual aumenta la vulnerabilidad a factores desfavorables del medio, el sueño, más que una ventaja parecería ser una limitante fisiológica que necesita satisfacer el organismo. Por lo anterior, la aparición evolutiva del sueño es un gran dilema.

Actualmente el sueño se divide en dos fases: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño paradójico (SP), cada una de las cuales tiene características diferentes en cuanto a su generación, mantenimiento y eventos que las distinguen. Entre los eventos fásicos (que ocurren en episodios) del SP se presenta un potencial de campo, esto es, la integración de los potenciales individuales de varias células, el cual se registra en la formación reticular pontina, el núcleo geniculado lateral y la corteza occipital, de ahí el nombre de onda ponto-geniculo-occipital (PGO).

A partir de la asociación temporal que existe entre la actividad PGO y los demás eventos fásicos del SP: los movimientos oculares rápidos y las contracciones mioclónicas, se ha propuesto que las ondas PGO provocan estos eventos. Por otro lado, también se ha planteado que esta actividad genera y mantiene el SP, ya que se presentan ondas PGO durante el SOL poco antes de entrar

al SP. Además, debido a que se presenta en estructuras del sistema límbico como la amígdala, el giro cingulado y el hipocampo, se ha relacionado con uno de los eventos más interesantes del SP: la actividad onírica.

Este estudio electrofisiológico analiza la participación de las células de la formación reticular pontina medial (FRPm) en la actividad PGO. Esta región es probable que participe en la generación de este potencial. Es importante hacer notar que la actividad PGO no fue registrada durante el SP, sino en el animal reserpinizado debido a que durante este estado el sujeto experimental sólo presenta actividad PGO y ninguno de los otros eventos del SP, por lo cual la asociación temporal entre la actividad neuronal en la FRPm y la actividad PGO reserpina es más probable que tenga una relación causal.

La importancia de este trabajo radica en que ayuda a conocer más acerca del patrón de descarga de las células asociadas y no asociadas a la actividad PGO, lo cual es esencial para descifrar el circuito involucrado en las ondas PGO. El conocimiento de la actividad PGO es primordial para entender la generación y mantenimiento del SP y sus eventos.

ANTECEDENTES

I. Ciclo Sueño-Vigilia

a) Desarrollo histórico de los criterios que definen al sueño

En 1929 Berger registró la actividad eléctrica cerebral, encontrando cambios electroencefalográficos entre la vigilia y el sueño. Gracias a esto, Loomis y cols clasificaron por primera vez en forma sistemática la actividad eléctrica del cerebro humano durante el sueño (Loomis y cols, 1935a; 1935b; 1937).

Posteriormente, Bremer (1937) realizó experimentos de encéfalo aislado y de cerebro aislado. El encéfalo aislado consiste en una sección coronal total practicada a nivel cervical alto, separándose la medula espinal del tallo cerebral. El cerebro aislado fue obtenido por una sección total a nivel de la unión mesodiencefálica, separándose el tallo del resto del cerebro. En ambos casos, no se presentaban influencias ascendentes de la zona caudal, ni entrada sensorial.

En el cerebro aislado Bremer encontró que la actividad eléctrica permanecía siempre sincrónica y en el encéfalo aislado se presentó tanto actividad eléctrica sincrónica como desincronizada, pero en mayor proporción la sincronización electroencefalográfica (Corsi, 1983).

Esos experimentos dieron lugar a la postulación de la hipótesis pasiva del sueño o hipótesis de la deaferentación, que plantea que el sueño se presenta por la falta de estimulación

sensorial causada por la fatiga neuronal que provoca una desactivación generalizada y una lentificación de la actividad cortical.

En 1949, Moruzzi y Magoun utilizaron la preparación de encéfalo aislado así como gatos dormidos y gatos anestesiados, a los cuales estimularon eléctricamente a altas frecuencias (50-300 Hertz o ciclos por segundo) y bajos voltajes (1-3 V) en la formación reticular, la cual es un conjunto de fibras nerviosas y neuronas, algunas de las cuales se agrupan en núcleos que se encuentran desde la médula espinal hasta el diencéfalo. La estimulación de la formación reticular provocó que la actividad lenta y de alto voltaje presente en los gatos dormidos así como en los gatos anestesiados se supliera por un ritmo rápido desincronico y de menor amplitud, característico de la vigilia. A partir de lo anterior se propuso que la vigilia se presenta debido a una influencia activadora ascendente, que se denominó como sistema reticular activador ascendente y que estimula a la corteza cerebral. Este sistema se distribuye a través de la parte central del tallo cerebral y presenta varios relevos reticulares que ascienden al diencéfalo basal. Sus efectos se dan en la corteza y son mediados por proyecciones talámicas (Moruzzi y Magoun, 1949). De esta manera se originó la hipótesis reticular del sueño (Moruzzi, 1963).

Derbyshire y cols (1936) realizaron uno de los primeros estudios electrofisiológicos del sueño en gatos no anestesiados y clasificaron los cambios eléctricos durante la vigilia y el sueño. Además, observaron periodos de actividad cortical rápida, de bajo voltaje, parecida a la que aparece durante la vigilia alerta, pero en momentos en los que el sueño parecía más

profundo.

Estos períodos de desincronización cortical durante el sueño también los observaron Reihnerger y Jasper (1937), y Klaué (1937). Sin embargo, estas observaciones fueron ignoradas y hasta la década de 1950 se asociaba al sueño sólo con la sincronización y lentificación de la actividad cortical. Fue hasta 1957 cuando Dement y Kleitman (1957a) y Dement (1958) asociaron estos períodos de desincronización cortical con el sueño.

Otro descubrimiento importante fue realizado por Aserinsky y Kleitman (1953) que durante estudios de sueño en humanos encontraron una gran cantidad de movimientos oculares que aparecían durante el sueño en forma rápida, brusca y simétrica.

Además, este mismo grupo de investigadores (Aserinsky y Kleitman, 1953; Dement y Kleitman, 1957b) durante estudios de sueño en humanos encontraron que al despertar a los sujetos durante la fase de sueño en la que se presentaban los movimientos oculares rápidos la mayoría de ellos reportaba que en esos momentos se encontraban soñando, con lo cual se relacionó esta fase de sueño con la actividad onírica.

Al aumentar los estudios de sueño, por ende, también aumentaron las clasificaciones, por lo que fue necesaria una unificación de criterios. Esta clasificación estandarizada fue realizada por un grupo de 12 investigadores (Rechtschaffen y Kales, 1968).

b) Fases del ciclo sueño-vigilia

i) Vigilia (W)

En el hombre la vigilia presenta un patrón electroencefalográfico de actividad beta, de 14-30 Hz, y de bajo voltaje (inferior a 50 μ V) presentándose frecuencias mezcladas.

En el gato la actividad electroencefalográfica durante la vigilia con atención, esto es, con los ojos abiertos, es rápida (20-39 Hz) y de bajo voltaje (inferior a 50 μ V) como en el hombre. Durante la vigilia sin atención, o sea, con los ojos cerrados, la frecuencia de la actividad cortical disminuye (5-8 Hz). Además, en la vigilia del gato se presenta en el hipocampo dorsal una actividad lenta de 4 a 4.5 Hz denominada ritmo theta.

Tanto en el hombre como en el gato se presenta durante la vigilia un registro eléctrico del tono muscular muy amplio, así como manifestaciones autónomas o vegetativas como son la relajación pupilar, la constricción de las membranas nictitantes (Jouvet, 1967) y una frecuencia cardiaca y respiratoria irregulares (Corsi, 1983).

En la Fig 1 se muestra el registro de las características anteriores en la vigilia del gato.

ii) Sueño de ondas lentas (SOL)

El sueño de ondas lentas (SOL) también se conoce como sueño lento, sueño telencefálico o sueño quieto.

Durante el SOL (para consultar el significado de las abreviaturas ver el Apéndice I) característicamente se encuentran en

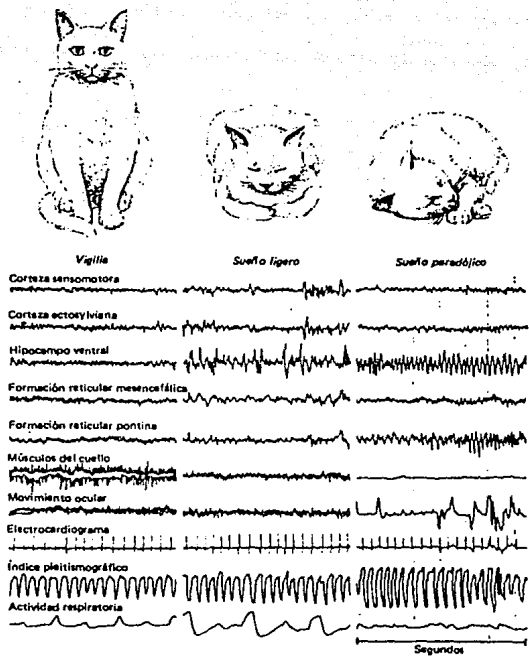


Figura 1. Registro poligráfico del ciclo sueño-vigilia en el gato (tomado de Jouvet, 1967).

todas las especies que lo presentan una ausencia de movimientos corporales y ojos cerrados. El gato, en la fase de somnolencia adopta una postura parecida a la de una esfinge: recargado sobre el vientre, con la cabeza en el aire y los ojos cerrados. Al pasar progresivamente al SOL, la cabeza va descendiendo poco a poco hasta tocar el suelo (Corsi, 1983).

En el SOL el tono muscular disminuye, especialmente el de los músculos antigravitatorios (Jouvet y cols, 1959a; Jouvet y Michel, 1959). Los músculos extraoculares también sufren una relajación durante el SOL, pero solo parcial, quedando los globos oculares prácticamente inmóviles (Lehmann, 1971).

Además, en esta fase de sueño la presión arterial, la temperatura y la frecuencia cardiaca y respiratoria disminuyen.

En el hombre el SOL según los cambios electroencefalográficos presentes se ha dividido en 4 fases (Dement y Kleitman, 1957a Rechtschaffen y Kales, 1968).

En el gato la actividad cortical durante el SOL presenta husos de sueño, que consisten en trenes de 6-7 ondas cuya frecuencia varía entre 12 y 18 Hz (Jouvet, 1962) o entre 8 y 16 Hz (Sterman y cols, 1965) y cuyo voltaje es alto, generalmente entre 100 y 200 μV . Esta actividad predomina en las regiones frontales. Estos husos de sueño se mezclan con actividad lenta (2-4 Hz) y de alto voltaje (150-250 μV), que se vuelve más frecuente conforme avanza el SOL. El registro poligráfico del SOL del gato se muestra en la Fig 1.

iii) Sueño paradójico (SP)

El sueño paradójico (SP) también se conoce como sueño desincronizado, sueño activo, sueño REM (del inglés "Rapid Eye Movement") y sueño MOR (de Movimientos Oculares Rápidos).

Dentro del SP se presentan eventos tónicos (de ocurrencia continua) y eventos fásicos (que ocurren en episodios). Los eventos tónicos del SP son los siguientes:

1. Desincronización del electroencefalograma (EEG)
2. Atonía muscular
3. Ritmo theta hipocámpico
4. Frecuencia cardíaca y respiratoria irregulares

1. Desincronización del electroencefalograma (EEG)

En 1959 Jouvet y Michel anotaron en su libreta de laboratorio: "¡El gato parece estar dormido pero el EEG muestra que está despierto!". Ellos habían encontrado que durante una fase cuyas características indicaban que el gato dormía, la actividad electroencefalográfica que registraron era rápida (20-30 Hz) y de bajo voltaje (inferior a 50 μ V) por lo que no se podía diferenciar esta fase de la de vigilia (Fig 1). Esta "paradoja" llevó a denominar esta fase de sueño como sueño paradójico (SP). Esta misma desincronización de la actividad eléctrica durante el SP se observó en el diencefalo y mesencefalo. Sin embargo, la actividad eléctrica de varias estructuras subcorticales difiere de la que aparece durante la vigilia. Debido a que el EEG no es suficiente para caracterizar el SP, además son necesarios otros criterios para distinguirlo, tales como el tono muscular y los movimientos oculares.

2. Atonía muscular

Durante el SP se da una pérdida total del tono de los músculos antigravitatorios, especialmente de los del cuello, lo cual se registra en el electromiograma (EMG) como una línea isoelectrónica (Fig 1). La atonía muscular causa que los gatos cambien su postura al reclinar la cabeza en mayor grado que durante el SOL, llegando en algunas ocasiones a echarse de costado, posición denominada de "ovillo".

3. Ritmo theta hipocámpico

Durante el SP aparece un ritmo theta continuo en el hipocampo (Cadilhac y cols, 1961; Jouvet, 1962; Lena y Parmeggiani, 1964) como se aprecia en la Fig 1, el cual se diferencia del que se presenta en la vigilia debido a que ocurre tanto en el hipocampo ventral como en el dorsal, presentándose durante la vigilia solamente en el hipocampo dorsal, su frecuencia es un poco más alta (5-7 Hz) que el de la vigilia (4-4.5 Hz) y además muestra mayor estabilidad y regularidad (Jouvet, 1962). El ritmo theta presente en el SP también se ha registrado en el núcleo pulvinar (Aguilar y cols, 1962), en la sustancia gris periacueductal, en la región anterior del puente, en la zona límbica mesencefálica, en el núcleo interpeduncular, en el septum, en el hipotálamo posterior y en la circunvolución del cíngulo (Jouvet, 1962).

En el núcleo reticularis pontis caudalis aparece una actividad rítmica y regular de 5 Hz, semejante a la que aparece en el hipocampo con husos superpuestos de 8 Hz (Jouvet, 1962).

4. Frecuencia cardiaca y respiratoria irregulares

En la Fig 1 se muestra como durante el SP hay períodos irregulares de aumento y disminución de las frecuencias cardiaca y respiratoria.

Los eventos fásicos del SP son los siguientes:

1. Movimientos oculares rápidos
2. Contracciones mioclónicas
3. Actividad ponto-geniculo-occipital

1. Movimientos oculares rápidos (MOR)

Los movimientos oculares rápidos que se presentan en el SP pueden ser verticales, horizontales o nistagmiformes, pero siempre conjugados, lo que quiere decir que son simétricamente bilaterales. Aunque se pueden presentar movimientos oculares aislados (Hodes, 1964), generalmente aparecen en forma de trenes, de 5 a 10 movimientos por minuto, con una duración de 2 a 5 s. Un tren presenta un promedio de 3 a 8 movimientos (Fig 1), aunque pueden llegar a presentarse hasta 50 sin interrupción (Corsi, 1983).

2. Contracciones mioclónicas

Paradójicamente, durante el SP se da tanto la atonía de los músculos antigravitatorios como activaciones fásicas del resto de la musculatura (Fig 1), que en el hombre se manifiestan como sacudidas repentinas y bruscas de los dedos, las extremidades y la cara, y en los animales como movimientos de vibrisas, orejas y cola o verdaderos movimientos convulsiformes de los músculos del lomo (Jouvet, 1962).

3. Actividad ponto-geniculo-occipital (PGO)

El registro de la actividad eléctrica cerebral se obtiene por medio de microelectrodos que registran potenciales eléctricos generados a partir de una sola célula, lo cual se conoce como actividad unitaria, o por macroelectrodos que registran la integración de los potenciales de varias células, denominados potenciales de campo.

Durante el sueño se han registrado potenciales de campo en el puente (Jouvet y cols, 1959b), en el núcleo geniculado lateral (Mikiten y cols, 1961) y en la corteza occipital (Mouret y cols, 1963) del gato. A partir de lo anterior, Brooks y Bizzi (1963) denominaron a este potencial de campo onda ponto-geniculo-occipital (PGO), la cual se registra como un potencial eléctrico de 100-200 ms de duración y de 250-450 μ V de amplitud. Las ondas PGO se presentan durante el SOL de 10-90 segundos antes del inicio y durante la fase de SP, siendo común que se presenten ráfagas de 3 ó 4 espigas, durante las cuales se presentan en promedio 8 ondas PGO por seg (Callaway y cols, 1987). El registro de la actividad PGO se muestra en la Fig 1.

c) Ontogenia del sueño

Hay varios cambios en el ciclo sueño-vigilia asociados con la edad. La cantidad de sueño por día cambia de 16 horas al nacer hasta 8 en la juventud y aún menos en la vejez. Además, se pasa de un ciclo en el que en un día se presentan varios períodos de sueño alternados con varios períodos de vigilia en el recién nacido a un ciclo con un único período de sueño en la noche presente en el adulto (Webb, 1990).

Tanto la cantidad como el porcentaje de sueño paradójico en relación con el sueño total disminuyen durante los primeros 20 años de vida en el humano. En recién nacidos, en la mayoría de las ocasiones se pasa directamente de vigilia a SP (Paul y Ditttrichova, 1977). Sin embargo, en adultos sanos un período de SOL se presenta anteriormente a la ocurrencia del SP (Dement y Kleitman, 1957a).

El sueño de ondas lentas se presenta por primera vez en la ontogenia de un organismo al haber madurado las neuronas de la corteza, lo cual se observa en gatos a las 3 ó 4 semanas de edad postnatal.

La aparición del SP a edades más tempranas que el SOL es característica de los mamíferos.

4) Filogenia del sueño

Una gran cantidad de animales tanto vertebrados como invertebrados, presentan una alternancia cíclica de fases de actividad e inactividad. Sin embargo, sólo algunos vertebrados presentan las fases de sueño definidas como el conjunto de eventos electrofisiológicos y conductuales registrados en mamíferos, principalmente en gatos, ratas y humanos.

Estudios hechos en el bacalao *Carassios curatus* (Schadé y Weiler, 1959) y en el pez pulmonado *Protopterus annectens* (Bert y Godet, 1963) indican la ausencia de SP y SOL en estas especies de peces.

En anfibios no se ha registrado SP. Estudios hechos en *Rana catesbeiana* demuestran que carece de SOL (Hobson, 1967). Sin embargo, estudios realizados en *Hyla suirella*, *H. cinerea*, *H.*

septentrionalis y *Ambystoma tigrinum* muestran un aumento en el umbral de excitación durante los estados de reposo, lo cual puede indicar la presencia de un cierto tipo de sueño conductual, diferente al definido como SOL o SP (Hobson y cols, 1968).

Los reptiles estudiados presentan SOL y a pesar de que *Caiman sclerops* no presenta características propias del SP (Flanigan y cols, 1973), los movimientos oculares rápidos y la atonía en periodos de inactividad observados en la tortuga lacustre *Emys orbicularis* (Vasilescu, 1970), así como periodos de movimientos oculares rápidos registrados en el camaleón *Chameleo melleri*, en la iguana *Ctenosaura pectinata* y en el cocodrilo *Caiman latirostris* (Tauber y cols, 1966) indican que se presenta SP en algunos reptiles.

Registros de sueño en el pichón *Columba livia* (Van Twyver y Allison, 1972), en el buho *Strux aluco* (Susic y Kovacevic, 1973) y en la "paloma de alas blancas" (Ayala-Guerrero y Vargas, 1987) muestran la presencia tanto de SOL como de SP en las aves.

Los mamíferos placentarios y marsupiales presentan SOL y SP. Sin embargo, el equidna *Tachyglossus aculeatus*, mamífero monotremata no presenta SP (Allison y Van Twyver, 1972). Por lo anterior, y debido a que las aves se originaron a partir de un grupo de reptiles, Allison y Van Twyver concluyen que el SP evolucionó de manera independiente en aves y mamíferos.

La ley de la recapitulación postula que la ontogenia recapitula a la filogenia. Por lo tanto, debido a que el SP en infantes se presenta en etapas anteriores a la ocurrencia del SOL, se esperaría que el SP apareciera en términos evolutivos anteriormente al SOL, lo cual no ocurre. Se observa que el SOL

apareció en reptiles en un momento evolutivo anterior al que surgió el SP. Sin embargo, esta contradicción se puede explicar al relacionar la ocurrencia del SOL y del SP en los diferentes grupos de vertebrados con la presencia o ausencia de ciertas estructuras cerebrales.

Los peces aunque presentan una formación reticular diferenciada no poseen los núcleos del rafe y locus coeruleus, estructuras necesarias para la ocurrencia del SOL y del SP. Peces que han aparecido recientemente en la evolución presentan núcleo vestibular descendente pero no medial. Los anfibios presentan una formación reticular indiferenciada y carecen de rafe, locus coeruleus y núcleo vestibular (tanto medial como descendente), por lo cual también carecen de ambas fases de sueño. Sin embargo, los reptiles al poseer una formación reticular diferenciada, rafe, locus coeruleus, núcleo vestibular y una neocorteza rudimentaria son los primeros vertebrados en el transcurso de la evolución que presentan las estructuras necesarias para el control de los eventos tanto del SOL como del SP. Aves y mamíferos presentan estas estructuras más desarrolladas, por lo que el SOL y el SP se presentan bien diferenciados (Broughton, 1972).

Debido a que el SOL y el SP son dos fases totalmente diferentes, la aparición evolutiva de cada una de estas fases tiene diferentes explicaciones, las cuales generalmente le atribuyen una función adaptativa tanto al SOL como al SP.

Se ha postulado que el SOL tiene como función la conservación de energía necesaria en animales homeotermos para su sobrevivencia (Walker y Berger, 1980). Este razonamiento parte del hecho de que desciende la temperatura del organismo durante el

SOL, así como en estados parecidos como es la hibernación. Sin embargo, esto no explica la aparición del SOL en reptiles, los cuales son animales poiquiloterms. Por otro lado, debido a que durante el SOL aumenta la cantidad de hormona del crecimiento en los líquidos corporales del humano, otra función que se le ha atribuido al SOL es la de restaurar al organismo del desgaste sufrido durante la vigilia (Honda y cols, 1969).

Al SP se le han atribuido varias funciones adaptativas, entre ellas el conservar energía (Walker y Berger, 1980), la maduración de las células del SNC (Roffwarg y cols, 1966), el desarrollo y refinamiento del control oculomotor (Berger, 1969), el mantenimiento y la reciclicidad en los niveles de catecolaminas (Stern y Morgane, 1974; Siegel, 1988), la estimulación periódica endógena del cerebro que evita un descenso en la actividad del SNC presente en el SOL, que sería mortal en caso de que se extendiera por un tiempo considerable como son las 8 horas de sueño en humanos (Vertes, 1986) y la consolidación de la memoria y el aprendizaje (Dewan, 1970; Fishbein y Gutwein, 1977).

En animales que presentan el ciclo sueño-vigilia completo tanto el SOL como el SP son una necesidad vital. A pesar de las funciones atribuidas a ambas fases del sueño, la mayor vulnerabilidad a factores desfavorables del medio que se presenta cuando el organismo duerme nos hace pensar en que la necesidad de dormir es una desventaja para el organismo, por lo que es difícil explicar la aparición evolutiva del sueño.

II. Regulación del Sueño Paradójico y sus Eventos

a) El concepto de poblaciones neuronales

La consideración de que un sólo centro neuronal controla todo el ciclo sueño-vigilia imperó en los estudios de Hess (1931), que consideraba al diencéfalo como esta estructura, Bremer (1935), que le dió al tallo cerebral este papel, Moruzzi y Magoun (1949), que plantearon que la vigilia la generaba y mantenía la formación reticular, Moruzzi (1960) con sus estudios de sueño de ondas lentas, y Jouvet (1962), que analizó la generación del sueño paradójico.

Sin embargo, en la década de 1960 los trabajos de Jouvet (1969), sugieren que un estado fisiológico específico es controlado por un grupo celular aminérgico específico. Debido a lo anterior y a que se encontraron muchas neuronas químicamente específicas en distintos núcleos, se planteó la idea de un sistema regulador del ciclo sueño-vigilia no sólo con un centro neuronal sino con distintas poblaciones neuronales.

b) Estudios de transecciones

Una técnica para determinar qué estructura regula cierto fenómeno consiste en seccionar el cerebro coronalmente para observar el nivel en el cual se sigue presentando dicho fenómeno. Este proceso se puede repetir mientras se siga registrando el evento hasta localizar la región que posiblemente sea la generadora. Uno supondría que debido a que el cerebro se encuentra

ampliamente interconectado, muchas subdivisiones lo desorganizarían de tal forma que un estado como el SP no podría darse. Esto no sucede así. Sorprendentemente la actividad eléctrica característica del SP se sigue presentando en regiones desconectadas en un 95% del resto del sistema nervioso (Siegel, 1988).

Cuando se realiza un corte a nivel pontomesencefálico los eventos del SP se siguen presentando, pero sólo en las regiones caudales al corte. Por lo tanto, la atonía, los movimientos oculares rápidos, la actividad PGO registrada en el puente, así como la activación de células de la formación reticular de una forma parecida a la que presentan durante el SP ocurren de manera regular y asociada, siguiendo un ciclo ultradiano (Jouvet, 1962; Pompeiano y Hoshino, 1976; Villablanca, 1966).

En el caso de un corte a nivel pontobulbar no se presentan los signos del SP de manera asociada en regiones caudales al corte. Sin embargo, en las regiones rostrales se siguen presentando de manera asociada los eventos del SP, esto es, la desincronización del EEG, la actividad PGO registrada en puente, NGL y en la corteza occipital, y la descarga en ráfagas de células de la formación reticular mesencefálica.

Por lo anterior, se deduce que cuando el puente está conectado al mesencéfalo y telencéfalo, los fenómenos del SP que ocurren en estas estructuras se presentan en forma sincrónica. Además, cuando el puente está conectado al bulbo y la médula espinal los fenómenos del SP se presentan temporalmente asociados en estas estructuras.

Este razonamiento implica que el puente es necesario para la

generación del SP. Una preparación de puente aislado de otras estructuras presenta episodios periódicos de movimientos oculares rápidos y actividad PGO. Lo anterior indica que el puente es necesario y suficiente para generar el SP (Siegel, 1988).

c) Estudios de lesiones

En un intento por localizar las neuronas generadoras del SP varios investigadores han lesionado porciones del puente para encontrar si hay cambios en la ocurrencia del SP. El primer estudio detallado del problema encontró que lesiones del nucleus reticularis pontis oralis (RPO) elimina permanentemente el SP (Carli y Zanchetti, 1965). Aunque Carli y Zanchetti concluyeron que lesiones del locus coeruleus (LC) no suprimían el SP, un estudio hecho por Jouvet y Delorme (1965) encontró que lesiones en esa estructura sí eliminaban el SP. Lo anterior ha sido refutado en otras investigaciones (Jones y cols, 1977; Cespuglio y cols, 1982). El consenso de estudios recientes es que las células noradrenérgicas del locus coeruleus no son indispensables en la generación del SP.

Las lesiones hechas por Carli y Zanchetti que sí bloquearon el SP incluyeron el nucleus reticularis pontis oralis (RPO) medial y lateral. Un estudio sugiere que solamente la formación reticular medial (alrededor de 2 mm de la línea media del gato) es la región crítica en la generación del SP (Jones, 1979). Sin embargo, otros trabajos concluyen que la región lateral del RPO más que la medial es la crítica (Drucker-Colín y Bernal-Pedraza, 1983; Friedman y Jones, 1984; Sastre y cols, 1981). Esta región

es indispensable ya sea porque contiene los somas de células involucradas en la generación del SP o porque grandes axones pasan por esta región. Un estudio reciente pretende distinguir entre estas dos posibilidades al usar ácido kaínico para remover células de esta región haciendo el daño mínimo a los axones (Webster y Jones, 1986). Se encontró que la pérdida de estas células eliminaba el SP aún con daño axonal mínimo.

Es conveniente aclarar que se han desarrollado diversos sistemas para denominar a los núcleos de la formación reticular del tallo cerebral. Diferentes investigadores han utilizado diferentes sistemas, lo cual ha causado mucha confusión. En el *Apéndice II* se describen los diferentes sistemas de clasificación de la anatomía del puente.

d) Células SP-on

Evidencias electrofisiológicas muestran que durante el SP algunas células aumentan su frecuencia de descarga (células SP-on), mientras otras la disminuyen (células SP-off). Tanto Sakai (1988) como Siegel (1988) plantean que de las diferentes poblaciones neuronales reportadas como SP-on y SP-off es importante distinguir cuales son generadoras y cuales moduladoras. Las poblaciones generadoras incluyen neuronas que inician un estado o un componente fisiológico o conductual de ese estado, y las poblaciones moduladoras presentan neuronas que alteran la respuesta postsináptica de una célula sujeta a una entrada presináptica, por lo que determinan las propiedades de un estado, pero no su generación.

Sakai (1988) define las células SP-on como aquellas que

presentan las siguientes características:

- 1) Suprimen totalmente su descarga durante la vigilia activa.
- 2) Incrementan significativamente su frecuencia de descarga poco antes del comienzo del SP.
- 3) Presentan una descarga tónica y constante durante todo el SP, criterio denominado tonicidad de disparo.
- 4) Cesan totalmente su disparo durante la transición de SP a SOL y de SP a vigilia.

Sí una célula cumple con las características anteriores resultan altas las siguientes tasas:

-FD durante el SP/FD durante la vigilia

-FD durante el SP/FD durante el SOL

(donde FD=frecuencia de descarga).

El hecho de que una célula presente alta frecuencia de descarga durante el SP y baja frecuencia durante la vigilia y el SOL fue denominado criterio de selectividad, considerado necesario para definir una célula SP-on (Hobson y cols, 1974).

Se han registrado células SP-on en las siguientes regiones:

1. Formación reticular pontina
2. Rafe magno y medio
3. Formación reticular bulbar ventromedial y lateral
1. Formación reticular pontina

Entre las primeras células SP-on descritas se encuentran las registradas en gatos inmovilizados y privados de sueño, localizadas en varios núcleos de la formación reticular pontina paramediana (FRPP) o medial (FRPm): campo tegmental gigantocelular (FTG), campo tegmental central (FTC), campo tegmental posterior

(FTP), campo tegmental lateral (FTL), núcleo tegmental reticular central (TRC), núcleo tegmental reticular paracentral (TRP) y gris pontino medial (PGM). Originalmente se planteó que estas células cumplieran con el criterio de selectividad necesario para considerarlas células SP-on, especialmente aquellas localizadas en FTG (Hobson y cols, 1974). Sin embargo, Siegel y cols (1977; Siegel y Tomaszewski, 1983a; 1983b) encontraron en gatos en libre movimiento una gran cantidad de células de la FRPP que descargan durante la vigilia a frecuencias comparables a las presentes durante el SP. Se registraron células que se correlacionan con movimientos axiales de la columna y del cuello, así como células asociadas a movimientos faciales, de articulaciones, respiratorios, de faringe y laringe, de mandíbula y lengua y además células activadas con estímulos auditivos, visuales, vestibulares, somatosensoriales y propioceptivos, por lo que Siegel plantea que la selectividad de descarga encontrada en los registros de Hobson y cols se debe a la inmovilización que presentan los animales durante la vigilia, y no a que éstas sean las poblaciones neuronales generadoras del SP.

Otras evidencias importantes de la participación de la FRPP o FRPm en la generación del SP son el aumento en la descarga de las células del FTG varios minutos antes del SP y la depolarización de las membranas de las células del FTG desde 1 minuto antes del SP, con lo cual estas células presentan mayor excitabilidad durante esta fase (Ito y McCarley, 1984; McCarley e Ito, 1983).

Registros celulares del tegmento pontino mediodorsal del gato, específicamente del LC α y peri-LC α muestran células que presentan los criterios de tonicidad de disparo y selectividad

necesarios para considerarlas células SP-on. Sin embargo, durante el SOL exhiben una frecuencia de descarga que aunque es muy baja sigue siendo tónica (Sakai, 1988).

Se han registrado células SP-on en el tegmento pontino dorsolateral, específicamente en el núcleo parabrachialis lateralis (Pbl), las cuales aumentan su frecuencia de descarga durante el SP ya sea de manera tónica o fásica, estas últimas generalmente están asociadas a los eventos fásicos del SP, tales como las ondas PGO, movimientos oculares rápidos y contracciones musculares (Saito y cols, 1977).

Se ha encontrado que células del FTG reaccionan inmunohistoquímicamente a la colinacetiltransferasa (ChAT), lo cual indica que son colinoceptivas (Kimura y cols, 1981). Lo anterior confirma la propuesta de que el SP se genera colinérgicamente. Sin embargo, por medio de anticuerpos policlonales contra la ChAT se encontró que la FRPm carece de neuronas colinérgicas, las cuales sí se presentan en el área del pedúnculo pontino (PP) y en el núcleo laterodorsalis tegmenti (Ldt). Además, células que reaccionan inmunohistoquímicamente a la hidroxilasa de tirosina (TH) se presentan en el Ldt y en menor medida en el PP, pero están ausentes en la FRPm, lo cual indica que el Ldt y el PP son regiones con células catecolaminérgicas y la FRPm no lo es (Shiromani y cols, 1988a). A partir de lo anterior, se ha propuesto que las células colinérgicas del Ldt y del PP que proyectan a la FRPm participan en la generación del SP (Shiromani y cols, 1988b; Mitani y cols, 1988).

2. Rafe magno y medio

Registros de actividad unitaria del rafe magno realizados en gatos inmovilizados (Cespuglio y cols, 1981) y del rafe magno y medio en gatos en libre movimiento (Sheu y cols, 1974) presentan frecuencias de descarga mayores durante el SP que durante la vigilia y el SOL, lo cual las caracteriza como células SP-on. Debido a que los núcleos del rafe son serotoninérgicos se apoya la tesis que establece que la serotonina mantiene el SP.

3. Formación reticular bulbar ventromedial y lateral

Células del núcleo reticularis magnocellularis (Mc) y parvocellularis (Pc) se han reportado como células SP-on. Estas presentan frecuencias de descarga muy bajas o nulas durante la vigilia, mayores durante el SOL y aumentan su descarga durante el SP 2 ó 3 veces más que células SP-on registradas en el tegmento pontino mediodorsal (Sakai, 1988). Netick y cols (1977) reportan para células de la formación reticular bulbar una tasa de descarga SP/vigilia de 700/1.

e) Células SP-off

Las células que disminuyen significativamente su frecuencia de descarga, en ocasiones a un grado tal que cesan su actividad durante el SP se denominan neuronas SP-off, las cuales se plantean como permisivas de este estado fisiológico.

Células SP-off se han registrado en las siguientes regiones:

1. Locus coeruleus
2. Rafe dorsal
3. Tegmento pontomesencefálico

1. Locus coeruleus

Registros del locus coeruleus (LC) en gatos inmóviles y privados de sueño muestran dos tipos de células: un grupo SP-on y otro SP-off. Debido a que la mayoría de las células registradas resultaron ser SP-off se postuló este núcleo como SP-off (Hobson y cols, 1975). Neuronas SP-off se han registrado en todo el complejo del locus coeruleus, esto es, en el LC propiamente, LC α , peri-LC α y locus subcoeruleus (Sakai, 1980; 1988). Evidencias histoquímicas indican que el LC presenta células noradrenérgicas (Dahlstrom y Fuxe, 1965).

2. Rafe dorsal

Registros de actividad unitaria muestran que las células serotoninérgicas del rafe dorsal (DRN) descargan a frecuencias mayores durante la vigilia que durante el SOL, lo cual contradice la hipótesis que establece que la serotonina genera los eventos del SOL. Además, estas células disminuyen su descarga de 2 a 10 seg antes de la aparición de la actividad PGO hasta volverse silenciosas durante el SP (McGinty y Harper, 1976), lo cual las caracteriza como células SP-off. Esto contradice el postulado hecho por Jouvet (1962) que establece que la serotonina mantiene el SP.

3. Tegmento ponto-mesencefálico

Se han registrado, aunque en menor cantidad que en el LC y DRN, neuronas SP-off en el núcleo parabrachialis lateralis (PbL) (Saito y cols, 1977), núcleo parabrachialis medialis (PbM), núcleo laterodorsalis tegmenti (Ldt) y brachium conjunctivum (BC), núcleos que contienen catecolaminas (Sakai, 1980).

f) Registros electrofisiológicos de neuronas relacionadas con los eventos del sueño paradójico

Se han planteado diferentes poblaciones neuronales como generadoras del SP. Sin embargo, se han reportado poblaciones neuronales que generan los diferentes eventos del SP más que al estado fisiológico mismo. Entre éstas se encuentran las que activan los eventos tónicos del SP:

1. Desincronización del EEG
2. Atonía muscular
3. Ritmo theta hipocámpico

1. Desincronización del EEG

Debido a que la desincronización del EEG durante la vigilia no se puede distinguir de aquella que ocurre durante el SP, se plantea un mismo mecanismo de activación cortical durante ambos estados. Registros de actividad unitaria muestran que la desincronización del EEG está dada por una activación de neuronas de la formación reticular mesencefálica (Huttenlocher, 1961; Kasamatsu, 1970; Steriade, 1981) las cuales excitan a neuronas del tálamo medial (Steriade y cols, 1980; Steriade y Deschenes, 1984) que a su vez mandan señales a interneuronas corticales

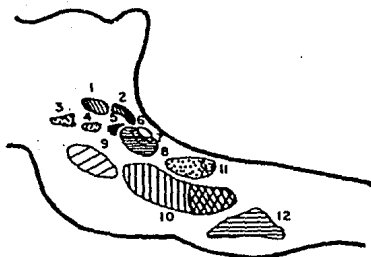


Figura 2. Diagrama esquemático que muestra en un corte sagital algunos grupos neuronales del tallo cerebral involucrados en el control de los eventos del SP: (1) área X, (2) núcleo parabrachialis lateralis (Pbl), (3) par III, (4) par IV, (5) núcleo parabrachialis medialis (Pbm), (6) LC, (7) LC α , (8) peri-LCa, (9) formación reticular mesencefálica, (10) FTG anterior o núcleo reticularis pontis oralis (RPO) y FTG posterior o núcleo reticularis pontis caudalis (RPC), (11) par VI, (12) núcleo reticularis magno-cellularis (Mc) y núcleo reticularis parvocellularis (Pv).

piramidales y no piramidales (Steriade, 1978) y a neuronas excitadoras e inhibitoras de la corteza (Steriade, 1984). El área de la formación reticular mesencefálica involucrada en la desincronización cortical se muestra en la Fig 2.

Se ha encontrado que cuando regiones de la formación reticular mesencefálica son microinyectadas con agonistas colinérgicos se desincroniza el EEG cortical, aumentando la ocurrencia del estado de vigilia a expensas del tiempo consumido en SP (Baghdoyan y cols, 1984), por lo que la transmisión colinérgica está relacionada con la desincronización cortical presente tanto en SP como en vigilia.

2. Atonía muscular

Durante el SP de animales intactos se presenta una inhibición postsináptica de motoneuronas α de la médula espinal, lo cual evita el tono muscular, excepto los movimientos oculomotores y respiratorios (Pompeiano, 1967). Registros intracelulares de motoneuronas espinales (Chandler y cols, 1980; Glenn y Dement, 1981a; 1981b; Morales y Chase, 1978) han revelado hiperpolarizaciones tónicas de hasta 10 mV., de magnitud parecida a la que ocurre en la depolarización simultánea de las neuronas premotoras de la formación reticular pontina (Ito y McCarley, 1984). Puede ser que esta inhibición se genere en la formación reticular bulbar, tanto en el núcleo reticularis magnocellularis (Mc) como en el núcleo reticularis parvocellularis (Pc), (Chase y Morales, 1984; Fung y cols, 1982), cuyas células presentan durante el SP una descarga tónica específica muy alta. Se ha propuesto que las neuronas inhibitoras bulbares se activan por la desinhi-

bición de células aminérgicas SP-off y/o por proyecciones excitadoras del puente anterodorsal, específicamente del peri-LC α (Sakai, 1980). Las regiones de la formación reticular bulbar y del puente anterodorsal involucradas en la atonía muscular se muestran en la Fig 2.

3. Ritmo theta hipocámpico

Registros de actividad unitaria muestran que durante el SP se presenta una gran sincronización de las células del hipocampo debido a una influencia del núcleo medial septal (Petsche y cols, 1962). En ratas privadas de SP administradas con atropina se elimina el ritmo theta hipocámpico tónico. Sin embargo, se presenta ritmo theta asociado a los eventos fásicos del SP (movimientos oculares rápidos, actividad PGO y contracciones mioclónicas. Debido a ésto, se concluye que el ritmo theta hipocámpico tónico que se presenta durante el SP es generado por mecanismos colinérgicos y que el ritmo theta hipocámpico asociado a los eventos fásicos se origina por mecanismos no colinérgicos (Vanderwolf y Robinson, 1981). El ritmo theta hipocámpico se puede generar por estimulación eléctrica de la formación reticular del tallo cerebral, en especial en la FRP a nivel del RPO, (Vertes, 1981; 1982), como se observa en la Fig 2.

Se han encontrado células del rafe magno que aumentan su frecuencia de descarga de 10 a 20 seg antes de que se presente el ritmo theta hipocámpico del SP (Sheu y cols, 1974). Debido a ésto y a que la estimulación del rafe magno en el conejo no anestesiado produce actividad desincronizada y actividad theta en el hipocampo, se ha sugerido que el rafe magno participa tanto en

la generación del ritmo theta hipocámpico como en la iniciación y el mantenimiento del SP (Polc y Monnier, 1970).

Se han reportado diferentes poblaciones neuronales que generan los diferentes eventos fásicos del SP, como son:

1. Movimientos oculares rápidos
2. Contracciones mioclónicas
3. Actividad ponto-genículo-occipital.

1. Movimientos oculares rápidos

Se postula que los movimientos oculares rápidos se generan por neuronas premotoras de la formación reticular (Henn y cols, 1982a; Henn, 1980; Henn y cols, 1982b). Dentro de éstas se incluyen células gigantes de la FRP que se proyectan al bulbo y a neuronas oculomotoras y vestibulares (Fig 2) (Peterson, 1980; Pompeiano, 1980). Estas células descargan con el mismo patrón rítmico tanto durante el SP como durante la vigilia, esto es, en ráfagas de corta y larga duración y con descargas tónicas. Sin embargo, este patrón de actividad no garantiza mecanismos idénticos de activación ni de funcionalidad de estas células durante el SP y la vigilia (Hobson y cols, 1986).

2. Contracciones mioclónicas

Como se mencionó la atonía muscular del SP se debe a la inhibición postsináptica de motoneuronas α . La asociación entre la descarga en ráfagas de células del tracto piramidal, rubral y de las motoneuronas del tallo cerebral se correlacionan con el movimiento (Steriade y Hobson, 1976), lo cual indica que las

contracciones mioclónicas que suceden durante el SP se deben a episodios cortos de excitación sináptica de las motoneuronas α más que a una desinhibición tónica de estas últimas (Hobson y cols, 1986). Se ha postulado que el núcleo RPC, que equivale a la parte posterior del FTG, (Fig 2), genera las contracciones mioclónicas.

3. Actividad ponto-genículo-occipital

La actividad PGO presente en el SP se asocia a la activación fásica de células del bulbo, puente, mesencéfalo, tálamo y corteza (Nelson y cols, 1983; Orem, 1980; Steriade y Hobson, 1976). Esta asociación se analizará con más detalle posteriormente.

g) Modelos de regulación del ciclo sueño-vigilia

1) Modelo de interacción recíproca

En su forma original el modelo de interacción recíproca planteaba que la ocurrencia del SP estaba determinada por la interacción recíproca entre células del FTG y del locus coeruleus (LC). Se postuló que las células noradrenérgicas del LC desempeñan un papel permisivo en la generación del SP al mantener su descarga durante la vigilia, inhibiendo a células colinérgicas del FTG. Al aproximarse la ocurrencia del sueño estas células disminuyen su descarga desinhibiendo a células del FTG, las cuales aumentan su descarga de manera exponencial, tal vez debido a una autoexcitación, generándose en un punto crítico el SP. Al aumentar la descarga de las células del FTG, éstas excitan a

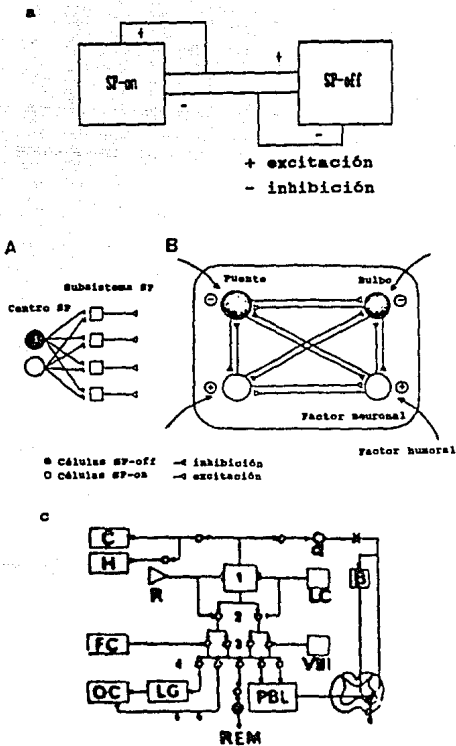


Figura 3. Representación de tres modelos de regulación del ciclo sueño-vigilia: (a) modelo de interacción recíproca (tomado de Hobson y cols, 1986), (b) modelo de mutua inhibición (tomado de Sakai, 1984), y (c) modelo de Jouvét (tomado de Jouvét, 1978), con las relaciones entre las diferentes poblaciones neuronales según su relación con el SP.

células del LC, las cuales a su vez inhiben a células del FTG con lo cual se concluye el SP (McCarley y Hobson, 1975b).

Debido a que posteriormente se encontraron neuronas SP-on y SP-off en varios núcleos de la corteza, el tallo cerebral y la médula espinal, el modelo de interacción recíproca actualmente no sólo contempla al FTG y al LC, sino que plantea la existencia de interconexiones excitadoras entre las células SP-on de los diferentes núcleos, de tal manera que el SP teóricamente puede generarse en diversas regiones si es removida uniformemente la influencia inhibitoria de las células SP-off, la cual proviene de varios núcleos del sistema nervioso central. Ya que la descarga de las células SP-on ha comenzado se postula que aumenta exponencialmente a un nivel máximo debido a las conexiones sinápticas excitadoras entre estas células (Fig 3) (Hobson y cols, 1986).

ii) Modelo de mutua inhibición

El modelo de mutua inhibición, propuesto por Sakai (1980), así como el modelo de interacción recíproca, plantea que las células SP-off de naturaleza monoaminérgica inhiben a las células SP-on colinérgicas y por lo tanto evitan la generación del SP. Sin embargo, en contraposición al modelo de interacción recíproca, el modelo de mutua inhibición postula que las células SP-on no excitan sino inhiben a las células SP-off. De esta manera, el SP puede ocurrir ya sea debido a una excitación directa de las células SP-on o por una inhibición de células SP-off (Sakai, 1988). La Fig 3 muestra las interacciones propuestas en este modelo.

Entre las evidencias que apoyan la validez de este modelo se

encuentran los experimentos hechos por Sakai (1988) en los cuales se aplicó carbacol, un agonista colinérgico, a células SP-on y SP-off. La microinyección de carbacol en el peri-LC α o LC α indujo una excitación de células SP-on colinérgicas y una inhibición de células SP-off noradrenérgicas.

iii) Modelo de Jouvet

Jouvet (1978) plantea que los componentes del SP son mediados por neuronas "efectoras", las cuales son activadas por neuronas pontinas "marcapaso" e interneuronas de relevo, que reciben influencias inhibitoras del LC o del rafe e influencias moduladoras de la corteza frontal y del núcleo vestibular. Se postula que un grupo de neuronas efectoras relacionadas con el sistema visual ascienden al NGL y a la corteza occipital (CO). Los movimientos oculares rápidos (MOR) son mediados por otro grupo de neuronas efectoras, y neuronas involucradas en la generación de la actividad PGO que incluyen neuronas del núcleo parabraquial lateral (Pbl). Este modelo propone que la atonía presente durante el SP es mediada por un sistema inhibitor motor en el LC α , que descienden directa o indirectamente a las neuronas de relevo de la formación reticular bulbar y posteriormente a las motoneuronas α de la médula espinal.

III. Actividad Ponto-Genículo-Occipital (PGO)

a) Ontogenia y filogenia de la actividad PGO

A pesar de la alta proporción de SP presente en neonatos, registros en gatos recién nacidos muestran la aparición de potenciales de campo en el núcleo geniculado lateral (NGL), en promedio, hasta el día 21 de edad, sin aparecer esta actividad antes del día 15. Debido a que el SP se halla presente desde el nacimiento, durante los primeros días de vida del recién nacido ocurre SP sin ondas PGO, lo cual contradice la hipótesis que establece que la actividad PGO genera y mantiene este estado. Las primeras ondas PGO registradas en los gatos infantes son de baja frecuencia y amplitud. Sin embargo, poco a poco aumentan su frecuencia y amplitud hasta el día 35, en el que las ondas PGO son como las registradas en gatos adultos (Bowe-Anders y cols, 1974).

Se han registrado ondas PGO en varios mamíferos, principalmente en el gato. En la rata, esta actividad se presenta en el tallo cerebral con una amplitud (150 μ V) y duración (100 ms) similares a la registrada en gatos (Farber y cols, 1980; Marks y cols, 1980; Kaufman, 1983) .

Vuillon-Cacciuttolo y Seri (1978) reportaron la presencia de actividad PGO en el NGL de mandriles. Además, se han registrado potenciales fásicos en el sistema visual de macacos (Cohen y Feldman, 1968; Feldman y Cohen, 1968).

La presencia de potenciales fásicos registrados en la super-

ficie de corteza asociados con movimientos oculares durante el SP sugiere que la actividad PGO se presenta en humanos (McCarley y cols, 1983).

b) Influencias sensoriales sobre la actividad PGO

1) Influencias visuales

Se ha encontrado que cambios en la iluminación no afectan la actividad PGO registrada en corteza durante el sueño paradójico. Sin embargo, la amplitud de los potenciales corticales registrados durante la vigilia decreentan cuando el nivel de iluminación disminuye (Jeannerod y Sakai, 1970). Esta relación entre la luz y los potenciales corticales registrados en vigilia sugiere una contribución de la retina que no se observa en el caso de los potenciales corticales registrados durante el sueño. Debido a lo anterior, Brooks y Gershon (1971) diferenciaron entre los potenciales de vigilia, los cuales denominaron potenciales de movimiento ocular (PMO o EMP, de "Eye Movement Potentials") y las ondas PGO registradas durante el sueño.

Los PMO registrados en corteza se diferencian de las ondas PGO debido a que los PMO no presentan un componente inicial negativo anterior al componente positivo de la onda, lo cual sí se presenta en el caso de potenciales corticales registrados durante el sueño o posteriores a la administración de reserpina (Brooks y Gershon, 1971). También en el caso de potenciales registrados en el NGL se pueden diferenciar los PMO de las ondas PGO, ya que la amplitud de los PMO es menor que la de las ondas PGO (Brooks, 1968a; Brooks y Gershon, 1971). Los potenciales

registrados en el puente no dependen de la entrada visual, ya que no cambian después de haberse seccionado el nervio óptico (Brooks, 1967b).

Aunque, como ya se había mencionado anteriormente, cambios en la iluminación no afectan la actividad PGO registrada en la corteza durante el SP, esta actividad registrada en el NGL puede que presente una influencia visual. En gatos intactos, las ondas PGO de mayor amplitud ocurren en el período de transición entre el SOL y el SP (Brooks y Bizzi, 1963; Bowker, 1985). Munson (1974) al registrar en el NGL encontró que después de seccionar el nervio óptico disminuyó el número de ondas PGO de gran amplitud y aumentó el de aquellas de menor amplitud, lo cual indica una influencia de vías aferentes visuales al NGL en cuanto a la amplitud, frecuencia y distribución temporal de la onda PGO. La actividad PGO registrada en el puente no depende de influencias visuales, lo cual la diferencia de los PMO y hace pensar en que en esa región se genera esta actividad (Callaway y cols, 1987).

ii) Influencias auditivas

La estimulación auditiva aumenta la frecuencia de la actividad PGO en gatos (Drucker-Colín y cols, 1983; Bowker y Morrison, 1976). En el 39% de los casos se evocó una onda PGO con una latencia de 20-100 ms por medio de tonos con duración de 20-200 ms presentados a intervalos regulares de 20 s. Además, la duración de los episodios de SP aumentaron con la estimulación auditiva.

iii) Influencias somatosensoriales

La estimulación somatosensorial en gatos intactos aumentó la duración del SP así como la frecuencia de espigas PGO durante el SP (Arankowsky-Sandoval y cols, 1986).

Se postula que la estimulación auditiva y somatosensorial aumentan la excitabilidad de neuronas pontinas involucradas en la generación del SP.

c) Distribución espacial de las ondas PGO

Brooks y Bizzi (1963) registraron actividad PGO en el puente de gato, encontrando que en regiones ventrales los potenciales eran negativos, pasando a ser positivos en regiones centrales y dorsales de esta estructura. Brooks (1967a) registró simultáneamente ondas PGO en el NGL y en los tractos ópticos del gato y encontró que estos potenciales cambiaron de polaridad a nivel del tracto óptico terminal. Las regiones en donde se invierte la polaridad de la onda PGO, esto es, la formación reticular pontina central y las fibras del NGL que proyectan al tracto óptico se han propuesto como regiones generadoras de esta actividad.

Hobson (1964) registró ondas PGO en todo el tálamo, aunque encontró que disminuían su amplitud mientras más se alejaba de la vía visual. En la corteza, alcanzan su máxima amplitud en regiones que se proyectan del NGL, incluyendo el área visual primaria y las áreas visuales de asociación (Brooks, 1968b).

Además de la formación reticular pontina, el tálamo y la corteza, se han registrado potenciales fásicos en los núcleos oculomotores III, IV y VI (Brooks y Bizzi, 1963), cerebelo (Jouvet y cols, 1965), y en regiones del sistema límbico como la

amígdala, giro del cíngulo y el hipocampo del gato (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984).

d) Distribución temporal de las ondas PGO

Stern y cols (1972) registraron la actividad PGO durante el ciclo sueño-vigilia y encontraron durante el SP una frecuencia de 41.9 potenciales por minuto, frecuencia mucho mayor que la que registraron durante la vigilia, la cual fue de 4.5 ondas PMO por minuto. Por otro lado, Thomas y Benoit (1967) reportaron una frecuencia de potenciales durante el SP de 49.4 por minuto, la cual también excede a aquella que registraron durante el sueño de ondas lentas, la cual fue de 11.6 potenciales por minuto.

El patrón de actividad PGO registrada durante el SP difiere del patrón de actividad registrado en otros estados. Durante el SP se registran ráfagas de 4 a 6 ondas PGO, siendo la frecuencia de los potenciales durante estas ráfagas de 6 ondas por segundo. Durante la vigilia y el SOL solamente se presentan espigas aisladas (Brooks y Bizzi, 1963). Morrison y Pompeiano (1966) denominaron a las ondas aisladas como ondas tipo I y a las ondas en ráfaga ondas tipo II. En las ondas tipo II el intervalo medio entre potenciales en una ráfaga es de 0.15 s, correspondiendo al tipo II el 59% del total de la actividad PGO registrada durante el SP (Chouvet y Gadea-Ciria, 1974).

El aumento en la frecuencia de ondas PGO en gatos privados de SP muestra que la actividad PGO es un mecanismo homeostático (Dusan-Peyrethon y cols, 1967). En ausencia de manipulación el número total de ondas PGO registradas por día es de 14'100 (DS 2700), cantidad que permanece constante.

Ya que las ondas PGO aumentan su frecuencia poco antes de entrar al SP, se ha postulado a esta actividad como generadora de los eventos fásicos del SP y controladora del SP.

e) Bioquímica de la actividad PGO

Se ha encontrado que si se reduce la concentración de serotonina (5-HT) en el cerebro del gato se induce la actividad PGO y que si se aumentan los niveles de 5-HT o de noradrenalina (NE) se suprime esta actividad.

Para inducir actividad PGO se han usado fármacos que inhiben la síntesis de 5-HT como la paraclorofenilalanina (PCPA) y la paraclorometanfetamina (Delorme y cols, 1966), así como agentes depletors de la 5-HT y de la NE como son la Ro4-1284 y la reserpina. Se ha encontrado que el aumento en la actividad PGO posterior a la administración de reserpina se debe a una depleción de 5-HT y no de catecolaminas (Brooks y Gershon, 1977). Las ondas PGO inducidas por la reserpina se han denominado ondas PGO reserpina (PGOr) para diferenciarlas de las ondas PGO espontaneas registradas durante el SP (PGOs).

Aunque la reserpina aplicada intraperitonealmente induce actividad PGO también aumenta el tiempo de vigilia y disminuye el SOL y el SP (Matsumoto y Jouvét, 1964). A este fenómeno se le ha llamado síndrome reserpínico (Delorme y cols, 1965; Brooks y Gershon, 1971). Debido a que el aumento en la frecuencia de ondas PGO en el gato reserpínizado no se presenta durante el SP, se deduce que la depleción de 5-HT afecta específicamente la generación de las ondas PGO, más que a otros eventos del SP. Por lo tanto, se puede desfazar la ocurrencia de la actividad PGO con

el resto de los eventos del SP. Brooks y Gershon (1972) al administrar reserpina por vía intraperitoneal encontraron que la frecuencia de las ondas PGO registradas en el NGL y la corteza occipital guarda una relación proporcional con la dosis de reserpina aplicada. Además, caracterizaron para el síndrome reserpínico un período de latencia y 5 estados, los cuales se describen a continuación:

Período de latencia.- Durante los primeros 70-90 min posteriores a la inyección de reserpina la conducta de los animales permanece normal y no hay cambios en la actividad PGO.

Estado 1.- Aparecen ondas PGO_r en ausencia de otros eventos característicos del SP. Dura 4 horas.

Estado 2.- Este estado dura entre 24 y 30 horas. Los animales están fuertemente sedados y se muestran indiferentes a su medio ambiente. La frecuencia de las ondas PGO_r tiene un patrón relativamente estable de 15 a 25 espigas por minuto.

Estado 3.- En esta fase las ondas PGO_r disminuyen en frecuencia y amplitud, presentándose una actividad de EEG y de EMG de baja amplitud. Se presenta aproximadamente 30 horas después de la aplicación del fármaco y finaliza aproximadamente 10 horas después.

Estado 4.- Alrededor de las 40 horas después de aplicada la reserpina el patrón de ocurrencia de las espigas PGO es interrumpido.

pido por la aparición de intervalos libres de espigas con duración de un minuto o más. Con frecuencia estos periodos se asocian con una respuesta de orientación a la estimulación externa. Esta fase dura aproximadamente 8 horas.

Estado 5.- Alrededor de 48 horas posterior a la aplicación de reserpina reaparece el SP. Sin embargo, aparecen ondas PGO durante el SOL algunos minutos antes del inicio del SP.

Brooks y Gershon (1971) encontraron que las ondas PGO reserpina son muy parecidas a las ondas PGO presentes en el SP, debido a que ambas ocurren independientemente de la entrada retiniana, son de gran amplitud cuando se registran en el NGL y presentan un componente inicial negativo cuando son registradas en corteza. Al estimular eléctricamente el puente de animales reserpinizados se inducen ondas PGO. En condiciones fisiológicas, la estimulación eléctrica induce actividad PGO sólo durante el SP y no durante la vigilia. Los datos anteriores sugieren que las ondas PGO reserpina se asemejan en gran medida a las ondas PGO fisiológicas. Sin embargo, presentan algunas diferencias como la ocurrencia de manera aislada de las ondas PGO, a diferencia de las ondas PGO que generalmente se presentan en trenes de 2 a 6 espigas.

No todos los fármacos que reducen la concentración del 5-HT del cerebro inducen la actividad PGO. Trulson y Boys (1984) administraron anfetamina, un depletor de la 5-HT cerebral, durante varios días y no se observaron cambios en la distribución de las ondas PGO.

IV. Regulación de la Actividad PGO

a) Estudios de lesiones y transecciones del tallo cerebral

La actividad PGO no parece ser transmitida del NGL a la corteza en forma directa, más bien parece transmitirse por diferentes vías del puente al tálamo y del puente a la corteza. Lo anterior se corrobora al encontrar que la coagulación electrolítica del NGL, que elimina la conducción de los potenciales de movimientos oculares (PMO) a la corteza, no evita la presencia de ondas PGO registradas en corteza, así como la eliminación de la corteza visual tampoco inhibe la actividad PGO registrada en el NGL (Bizzi y Brooks, 1963).

Estudios de transecciones y lesiones sugieren la existencia de un generador de la actividad PGO localizado en el puente. Esta actividad se ha registrado en gatos crónicos pontinos (Jouvet, 1962). Por otro lado, se han registrado ondas PGO en regiones posteriores a una transección de la formación reticular mesencefálica, a pesar de que esta transección eliminó tanto potenciales corticales como talámicos (Hobson, 1964). Transecciones rostrales al locus subcoeruleus eliminaron la actividad PGO registrada en el tálamo y la corteza, aunque transecciones más caudales no suprimen los potenciales corticales y talámicos (Jouvet y cols, 1965; Laurent y cols, 1974a).

Laurent y cols (1974b) analizaron los efectos de varias transecciones sobre la actividad PGO reserpina registrada en el NGL y en la corteza de ambos hemisferios del gato. Las ondas PGO

encontradas fueron bilateralmente sincrónicas, ya sea sencillas o con dos componentes negativos. Las ondas PGO_r con dos componentes negativos consistían en dos potenciales que se sobrelapaban con picos separados por 80 ms. La transección sagital en el quiasma óptico eliminó ya sea la primera o segunda onda en cada hemisferio, de tal manera que el potencial observado en el NGL derecho o corteza visual derecha precedió o fue posterior por 80 ms al potencial observado en la estructura homóloga del hemisferio derecho. Además, transecciones sagitales en la línea media del tegmento pontino produjeron ondas sincrónicas en los dos hemisferios pero sólo con un componente negativo, mientras que las transecciones sagitales tanto en el quiasma óptico como en la línea media del tegmento pontino produjeron que las ondas PGO_r registradas en ambos hemisferios tuvieran un componente negativo y estuvieran temporalmente disociadas.

A partir de lo anterior, Laurent y cols (1974a) propusieron que cada generador de la actividad PGO se comunica a través de la línea media del tegmento pontino con el generador contralateral. La activación de un generador de la actividad PGO hipotéticamente se continúa con una activación del generador contralateral, produciendo el componente tardío de las ondas con dos componentes negativos observados en el gato reserpinizado. Cada generador inerva a la corteza y al tálamo contralaterales por vías ascendentes que pasan por la comisura supraquiasmática.

Lesiones unilaterales de la formación reticular pontomesencefálica reducen el número de ondas PGO fisiológicas a la mitad de aquellas registradas anteriormente a la lesión, mientras que lesiones bilaterales de estas estructuras suprimen totalmente la

actividad PGO (Sakai y Cespuglio, 1976). Lo anterior apoya el planteamiento de que existen generadores bilaterales de la actividad PGO en el tegmento pontino mesencefálico.

Las lesiones bilaterales del tegmento pontomesencefálico que suprimen la actividad PGO incluyen el área X, el núcleo parabrachialis lateralis (Pbl) y el núcleo laterodorsalis tegmenti (Ldt), lo cual indica junto con evidencias electrofisiológicas que son generadores de la actividad PGO. Las células de estos núcleos son colinoceptivas y monoaminoceptivas (Sakai, 1980).

Simon y cols (1973) encontraron que tanto lesiones en línea media que destruyen el rafe, especialmente el rafe dorsal, como transecciones parasagitales que interrumpen las conexiones entre el rafe y el tegmento pontino producen un estado independiente en el que aumenta la frecuencia de descarga de ondas PGO. Sakai (1980) reporta que lesiones bilaterales hechas en el rafe linealis intermedius (Li) y rafe dorsal (DRN), ambos de naturaleza serotoninérgica, y en el locus coeruleus α (LC α) y locus subcoeruleus (LSC), noradrenérgicos, facilitan la actividad PGO. Lo anterior indica que el rafe, especialmente el DRN, el LC α y el LSC juegan un papel permisivo para la actividad PGO.

Sakai (1980) también encontró que lesiones bilaterales dorsales y medioventrales hechas en el núcleo reticularis pontis oralis (RPO), núcleo reticularis pontis caudalis (RPC) y núcleo gigantocelularis (NGC) no alteran el número de ondas PGO registradas, lo cual lo llevó a plantear que estos núcleos no intervienen en su generación.

b) Células PGO-on

Las células SP-on se pueden subdividir en células SP-on tónicas, las cuales aumentan su frecuencia de descarga de manera continua durante todo el SP, y células SP-on fásicas, las cuales aumentan su frecuencia de descarga de manera fásica, relacionadas ya sea con uno o varios de los eventos fásicos del SP, como la actividad PGO, los movimientos oculares rápidos y las contracciones musculares. Entre las células SP-on se encuentran aquellas que aumentan su frecuencia de descarga poco antes y/o durante las ondas PGO, denominadas células PGO-on. El análisis estadístico de la relación entre la ocurrencia de dos eventos, como puede ser la actividad unitaria de una célula y la actividad PGO, así como el análisis del patrón de descarga de una neurona se describe en el *Apéndice III*.

Entre las primeras células PGO-on registradas se encuentran aquellas reportadas por Jeannerod y Kiyono (1969a) en la formación reticular pontina (FRP), las cuales estaban asociadas a las ondas PGO reserpina registradas en el puente, NGL y corteza visual de gatos. Estos investigadores encontraron neuronas en la FRP dorsolateral que aumentaban su frecuencia de descarga durante los primeros 20-60 ms de la onda PGO, mientras que neuronas en la FRP tegmental aumentaban su frecuencia de descarga durante 500 ms de la onda PGO. El aumento en la frecuencia de descarga de las neuronas de la FRP dorsolateral también se presentó en asociación con ondas PGO inducidas por estímulos auditivos o cutáneos en el gato reserpinizado (Jeannerod y Kiyono, 1969b). Posteriormente, McCarley y Hobson (1971) encontraron 10 neuronas en el

campo tegmental gigantocelular (FTG) que aumentaban su frecuencia de descarga en relación a ondas PGO registradas en la corteza occipital de gatos durante el SP.

Registros realizados en el núcleo parabrachialis (Pbl) de gatos por Saito y cols (1977) muestran 28 neuronas que descargaban en ráfagas durante el SP, de las cuales 6 estaban asociadas a la actividad PGO, presentando ráfagas de 3 a 5 espigas que duraban 20 ms aproximadamente y comenzaban de 5 a 25 ms antes de la onda PGO registrada en el NGL, encontrándose una correlación entre la descarga de estas neuronas antes de una onda PGO y la inhibición de los músculos rectus ipsilaterales.

Posteriormente, McCarley y cols (1978) registraron neuronas que descargaban en ráfagas de 2-6 espigas asociadas a las ondas PGO registradas en el NGL. Las ráfagas asociadas precedieron por 5-25 ms el inicio del potencial. Debido a su patrón de descarga durante la asociación con la actividad PGO, estas células se denominaron neuronas PGO-on ráfaga ("PGO-on burst neurons"), las cuales se localizaron en las inmediaciones del brachium conjuntivum (BC), zona denominada peribraquial, que incluye al locus coeruleus (LC) anterior y al campo tegmental central (FTC). Estas células selectivamente disparaban ráfagas asociadas a las ondas PGO, con una cierta ausencia de descarga en otros momentos, siendo lo que McCarley y cols denominaron su tasa de coherencia (porcentaje de ondas PGO precedidas por una descarga en ráfagas de la célula registrada) alta (mayor a 50 %), lo cual los llevó a plantear que no existen generadores de la PGO bilaterales aislados. Sin embargo, este mismo grupo de investigadores (Nelson y cols, 1983) posteriormente encontraron que las ondas PGO prima-

rias, esto es, aquellos potenciales registrados en un NGL los cuales son de mayor amplitud que aquellos en el NGL contralateral, eran ipsilaterales a la dirección de los movimientos oculares. Además, la descarga de 44 células del brachium conjuntivum de gatos precedió de manera asociada a las ondas PGO primarias ipsilaterales, pero rara vez estuvo asociada con las ondas primarias contralaterales, por lo que entonces se postuló en contraposición a lo planteado anteriormente que sí existen generadores bilaterales aislados de la actividad PGO.

La presencia de generadores bilaterales aislados de la actividad PGO fue corroborada por McCarley e Ito (1983) al registrar intracelularmente en el campo tegmental gigantocelular (FTG) y núcleo tegmental reticular (TRN) neuronas correlacionadas sólo con las ondas PGO primarias registradas en el NGL ipsilateral. Estas últimas neuronas aumentaron su descarga desde 50 a 300 ms antes del inicio de la onda PGO, tiempo de latencia mayor al de otras células, por lo que McCarley e Ito denominaron a estas neuronas PGO-on de latencia larga ("long lead PGO wave positive neurons"). Otras células PGO-on que aumentan su frecuencia de descarga mucho tiempo antes de que la onda PGO sea registrada en el NGL (120-380 ms antes del pico negativo del potencial) se han encontrado en el FTC (Paré y cols, 1990).

Sakai y Jouvet (1980) reportan neuronas pontinas que pueden ser excitadas antidrómicamente por estimulación eléctrica del NGL de gatos, las cuales presentan ráfagas de disparo asociadas a la onda PGO registrada en el NGL. Estas neuronas se localizan en el núcleo parabrachialis lateralis (Pbl), núcleo laterodorsalis tegmenti (Ldt) y una región denominada área X, la cual se encuen-

tra en el borde dorsolateral del brachium conjunctivum, extendiéndose desde el núcleo oculomotor hasta el polo rostral del Pbl. Estudios con peroxidasa muestran que estas regiones tienen eferentes al NGL y al complejo pulvinar en el tálamo, así como a los giros suprasilvianos posterolaterales y posteriores de la corteza, donde pueden registrarse ondas PGO (Sakai, 1980).

A partir de las evidencias electrofisiológicas anteriores se han propuesto a las células de la zona peribrachial como la última vía de la actividad PGO antes de pasar a los sistemas talamocorticales. Lo anterior es corroborado por los trabajos que encuentran que la estimulación de la zona peribrachial induce ondas PGO registradas en el NGL (Sakai y cols, 1976).

Recientemente, Steriade y cols (1990) han registrado y caracterizado 6 tipos de células de la zona peribrachial y del tegmento laterodorsal (Ldt) según su asociación con la actividad PGO registrada en el NGL de gatos. De estos 6 tipos celulares 5 son PGO-on:

1. Neuronas PGO-on con descargas en ráfaga de baja frecuencia

Estas células representan aquellas que McCarley y cols (1978) denominaron neuronas PGO-on ráfaga. Steriade y cols (1990) encontraron que las ráfagas de espigas registradas en estas células presentaban una frecuencia de descarga baja (120-180 Hz) en comparación con aquella encontrada en las ráfagas de descarga de otras células.

2. Neuronas PGO-on con descargas en ráfaga de alta frecuencia y descargas tónicas

Estas células presentaban descargas en ráfagas de alta frecuencia (mayores a 500 Hz) alrededor de 20-40 ms anteriores al pico negativo de la onda PGO talámica. Estas ráfagas fueron precedidas por un período de 150-200 ms de aceleración de descarga con una basal de actividad tónica constante durante el SP (10-40 Hz).

3. Neuronas PGO-on tónicas

También se registraron neuronas que descargaban trenes de espigas aisladas repetitivas que precedieron al pico negativo de la onda PGO talámica por 80-150 ms, siendo su frecuencia de descarga durante el SP de entre 10-20 Hz. Se caracterizaron por no presentar descargas en ráfagas.

4. Neuronas PGO-on de espigas aisladas

Aunque estas células descargaban en espigas aisladas, dobles o triples, principalmente eran espigas sencillas aquellas asociadas a la PGO, las cuales antecedieron a la onda PGO talámica por 15-30 ms.

5. Neuronas Post-PGO

Estas células presentan descargas en ráfagas o trenes 100-300 ms posteriores al pico negativo del potencial talámico.

c) Células PGO-off

Células que disminuyen su frecuencia de descarga o están silentes poco antes y/o durante las ondas PGO se denominan PGO-off. Debido a que las células SP-off son aquellas que disminuyen su frecuencia de descarga durante el SP, período en el se presenta la mayor frecuencia de ondas PGO, las células SP-off registradas en el locus coeruleus (LC), rafe dorsal (DRN) y tegmento pontomesencefálico son a su vez células PGO-off.

Registros de células del DRN y de ondas PGO en gatos muestran una correlación negativa entre ambas actividades durante el ciclo sueño-vigilia. Al disminuir el disparo de células del DRN aumenta la frecuencia de ondas PGO, disminuyendo esta última al aumentar la descarga de estas células. Debido a lo anterior se ha planteado que el DRN inhibe la generación de la actividad PGO (Lydic, McCarley y Hobson, 1983).

Las células SP-off son células PGO-off tónicas. Sin embargo, existen otro tipo de células PGO-off. Steriade y cols (1990) registraron 16 células en la región peribrachial del gato, que presentaron una descarga tónica durante la vigilia y el sueño de ondas lentas (20-25 Hz) aumentando ésta durante el SP (mayor a 30 Hz), lo cual las caracteriza como SP-on. Sin embargo, desde 50-300 ms antes del pico negativo de la onda PGO registrado en el NGL la descarga de estas células disminuyó significativamente hasta la finalización del potencial, lo cual las caracteriza como células PGO-off. Por lo anterior, estas células son tanto SP-on como PGO-off, siendo, a diferencia de las SP-off, células PGO-off fásicas.

d) Generación de la actividad PGO

Simon y cols (1973) plantean que la actividad PGO se genera en las neuronas de la formación reticular pontina medial (Fig 4), las cuales durante la vigilia están inhibidas por la actividad serotoninérgica del rafe dorsal. Las neuronas de la formación reticular pontina al desinhibirse activan a las células del NGL ipsilateral, así como a aquellas del NGL contralateral al cruzar la línea media a nivel del mesencéfalo rostral o diencefalo. Posteriormente, Laurent y cols (1974a) propusieron que cada generador de la actividad PGO se comunica a través de la línea media del tegmento pontino con el generador contralateral de esta actividad, por lo que a la activación de uno de los generadores continúa la activación del generador contralateral.

Según Brooks y Gershon (1971) durante la actividad PGO las células de la formación reticular pontina proyectan al NGL, así como a los núcleos oculomotores (III, IV y VI) lo cual induce los movimientos oculares rápidos. La vía de las células de la formación reticular pontina a los giros marginales y suprasilvianos de la corteza no pasa por el NGL. Además, plantean que las ondas PGO registradas durante la vigilia en la corteza están moduladas en cuanto a su amplitud por la influencia retinal, tal vez determinada por la tasa de descarga de las células ganglionares retinales, lo cual no ocurre para el caso de las ondas PGO presentes durante el SP. Se plantea que las ondas PGO reserpina presentan el mismo mecanismo de generación y propagación que las ondas PGO que se registran durante el SP.

Ruch-Monachon y cols (1976a; 1976b) proponen que la descarga

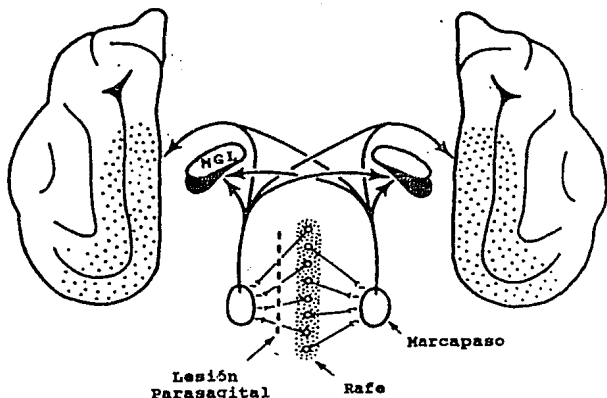


Figura 4. Modelo de generación y propagación de la actividad PGO propuesto por Simon y cols (1973). Vista esquemática dorsal del cerebro que muestra el rafe dorsal (área de puntos finos), el núcleo geniculado lateral (NGL) y la región de la corteza cerebral en la cual se puede registrar la onda PGO (área de puntos gruesos). Las vías ascendentes de las células generadoras de esta actividad o marcapaso se indican con flechas. De acuerdo con este modelo las células del rafe dorsal presentan una influencia tónica inhibitoria (-) sobre las células marcapaso de la formación reticular pontina, las cuales al disminuir su descarga durante el SP permiten la aparición de la actividad PGO. Lesiones parasagitales en las regiones indicadas por la línea punteada evitan la influencia del rafe sobre las células de la formación reticular pontina, con lo cual también inducen la presencia de los potenciales talámicos.

de células serotoninérgicas y noradrenérgicas evitan la generación de la actividad PGO. Además, plantean que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) inhibe la actividad de las neuronas noradrenérgicas que son a su vez inhibitorias de la actividad PGO, por lo que el GABA induce una mayor frecuencia de esta actividad.

McCarley y cols (1978) proponen que la actividad PGO se genera al disminuir la descarga de células del locus coeruleus (LC) y del rafe dorsal (DRN), desinhibiéndose las células del campo tegmental gigantocelular (FTG), las cuales activan a células PGO-on con descargas en ráfaga de la zona peribraquial, incluyendo al área X (Sakai, 1980), ya sea directamente o vía vestibular y oculomotora. Las células PGO-on ráfaga integran la información y la transmiten a los diversos puntos donde se registra la actividad PGO.

Recientemente, Steriade y cols (1990) han propuesto un modelo de generación de la actividad PGO. Ellos plantean que neuronas PGO-on de la zona peribraquial representan la última vía de la actividad PGO antes de llegar al tálamo. De acuerdo a su hipótesis, neuronas PGO-on de esta región con descargas en ráfagas de baja frecuencia están tónicamente inhibidas por neuronas GABAérgicas de la sustancia nigra pars reticulata. A partir de esta hiperpolarización señales excitadoras de neuronas premotoras oculares, así como señales de otras partes del cerebro, activan espigas de bajo umbral. Células PGO-on de la zona peribrachial con una frecuencia de descarga tónica así como con descargas en ráfagas de alta frecuencia aumentan su frecuencia de descarga a partir de aferentes excitadoras que provienen de neuronas PGO-on de latencia larga para las PGO localizadas en el campo tegmental

central (FTC) y formación reticular pontina medial (FRPm). Se propone que neuronas de estas regiones usan aminoácidos excitadores como transmisores. Neuronas PGO-on con descargas en ráfagas de alta frecuencia y descargas tónicas excitan a neuronas PGO-on con descargas en ráfagas de baja frecuencia, las cuales a su vez excitan a las primeras. Neuronas PGO-on del FTC y de la FRPm activan a neuronas PGO-on con descargas tónicas de la zona peribraquial, probablemente colinérgicas, las cuales inhiben a células PGO-off tónicas GABAérgicas, que a su vez desinhiben a las células PGO-on tónicas. De esta manera se activa la población de neuronas PGO-on de la zona peribraquial, a partir de la cual se proyecta la señal de la actividad PGO al tálamo y la corteza.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fueron:

1. Determinar el patrón de descarga de las células de la formación reticular pontina medial en cuanto a su frecuencia, regularidad y ritmicidad de disparo en el gato reserpinizado.
2. Caracterizar las células de la formación reticular pontina medial en poblaciones neuronales según su asociación temporal con la actividad PGO reserpina y su patrón de descarga.

METODOLOGIA

a) Técnicas quirúrgicas

Se utilizaron 10 gatos adultos como sujetos experimentales con un peso de 2 a 3.5 kg.

Los animales fueron tratados con reserpina (1 mg/kg de peso) administrada por vía intraperitoneal (ip) 12 horas antes del experimento o por vía intravenosa inmediatamente después de la venodisección.

Se administró uretano (1 g/kg ip) como anestésico y posteriormente se realizaron las siguientes técnicas quirúrgicas en preparación aguda:

1. Venodisección

Bajo anestesia local (xilocaína) se disecó la vena femoral del resto del tejido y se introdujo por ésta un catéter por medio del cual se administraron líquidos al animal. A partir de entonces se aplicó solución salina glucosada durante todo el experimento para compensar la deshidratación que provoca la reserpina (Fig 5).

2. Cistostomía

Se realizó una incisión en la línea media del abdomen y se expuso la vejiga del animal, dentro de la cual se colocó una sonda a través de una incisión en la pared vesical. A continuación se disecó la uretra y se ligó con material de

sutura. De esta manera se valoró la pérdida de líquidos (Fig 5).

3. Traqueostomía

Se disecó la tráquea del resto del tejido y se realizó una incisión entre los anillos cartilagosos para colocar una cánula endotraqueal de dos vías. A continuación se administró pancuronio (Pavulón 1 ml iv) para inmovilizar y mantener al animal con respiración artificial (Fig 5).

4. Montaje

Una vez anestesiado el gato y regulada su respiración se montó al animal en un aparato estereotáxico por medio de la inserción de una barra o "lápiz estereotáxico" en cada uno de los conductos auditivos, atornillándose los lápices en las barras paralelas del aparato estereotáxico. Además, se colocó una barra metálica en el paladar, la cual tira hacia arriba, así como dos barras metálicas más en la parte inferointerna de la órbita ocular, asegurándose de esta manera que la cabeza del animal estuviera inmóvil (Fig 6). El gato se colocó sobre un cojín termorregulable para mantener la temperatura corporal constante.

5. Craneotomía

Después de haber montado al sujeto experimental en el aparato estereotáxico se practicó una incisión en la línea media del cuero cabelludo de aproximadamente 5 cm de longitud (Fig 6), se incidió con un bisturí la aponeurosis de los músculos temporales siguiendo el borde de su inserción en el hueso, se movió hacia los lados la masa muscular para dejar al descubierto el periósteo

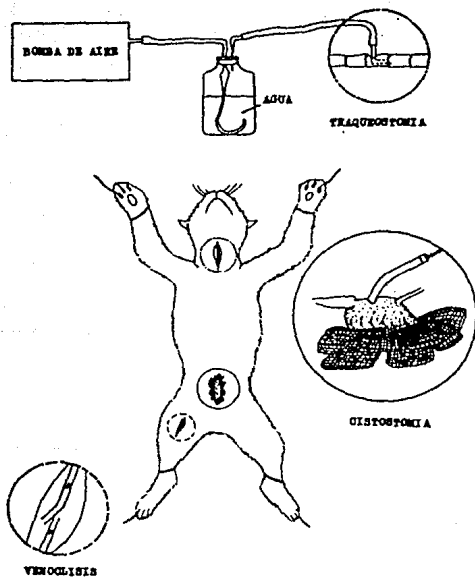


Figura 5. Representación esquemática de las técnicas quirúrgicas realizadas en los sujetos experimentales.

de la región, y se limpió el cráneo. Mediante torres con coordenadas estereotáxicas se marcó el sitio donde penetraría el macroelectrodo, lugar en el que se realizó un trépano por medio de un taladro dental. Se colocó el macroelectrodo de registro de la actividad PGO reserpina en el núcleo geniculado lateral derecho (NGLd). Este macroelectrodo consiste en 3 electrodos bipolares de acero inoxidable de 200 μ m de diámetro, con separación de 1 mm entre los polos y con un aislamiento de barniz, excepto a 0.5 mm de la punta.

Ya colocado el macroelectrodo para registrar la actividad PGO_r se realizó un trépano en el hueso occipital a nivel del cerebelo, procediéndose a aspirar lentamente el cerebelo hasta dejar al descubierto el piso del cuarto ventrículo. Posteriormente, se colocó un microelectrodo de tungsteno o una micropipeta de vidrio (3-10 MegaOhms) en la formación reticular pontina medial, introduciéndose éste por medio de un micromanipulador, con el cual se conocía la penetración del electrodo en micras.

b) Registro de la actividad PGO reserpina (PGO_r) y de las células de la formación reticular pontina medial (FRP_m)

Tanto la actividad PGO_r como la actividad unitaria de las células de la FRP medial se transfirieron a un "discriminador de voltaje" que permite la selección de la actividad eléctrica deseada, de la actividad de fondo. Las señales se observaron en un osciloscopio, captándose auditivamente el registro de la actividad unitaria por medio de un monitor de audio. Los registros se grabaron para posteriormente analizar las señales en una computadora PC-IBM compatible.

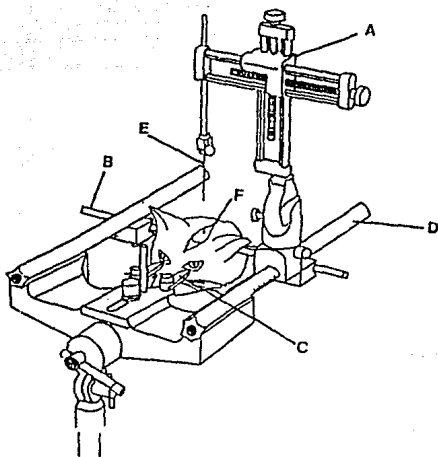


Figura 6 Colocación del sujeto experimental en el aparato estereotáxico. (A) torre estereotáxica, (B) lápiz estereotáxico, (C) barra de sujeción de la zona inferointerna de la órbita ocular, (D) barra estereotáxica, (E) macroelectrodo de registro de la actividad PGO, (F) incisión en el trépano.

c) Perfusión y tratamiento histológico

Al finalizar el experimento se marcó el trayecto de registro de la actividad unitaria por medio de lesiones electrolyticas. Posteriormente se realizó un lavado del sistema circulatorio con solución salina y una perfusión cardiaca con formol al 10 %, obteniéndose el cerebro, el cual se colocó en formol hasta su tratamiento histológico. Se realizaron cortes por congelación de los cerebros con el objeto de corroborar el sitio de registro de las células.

d) Análisis estadístico del patrón de descarga y asociación con la actividad PGOR de las células registradas

El patrón de descarga de las células registradas se determinó a partir de sus histogramas de intervalo interespiga de primer orden (HII) y de sus histogramas de autocorrelación (HA). En el Apéndice III se describen tanto el procedimiento por medio del cual se realizan estos histogramas como la información que se obtiene a partir de ellos. La tasa de regularidad de descarga de cada célula se caracterizó a partir del análisis de su HII con el rango de tiempo que mejor representara la distribución de frecuencias de sus descargas. Por otro lado, a partir del HA que representara la mayor cantidad de modas distinguibles se caracterizó la ritmicidad de disparo de cada célula, esto es, la regularidad y el ordenamiento temporal de sus descargas.

La asociación entre la descarga de las células de la formación reticular pontina medial y la actividad PGOR se encontró a partir de sus histogramas de correlación cruzada (HCC). En el Apéndice III se describe la obtención y el significado del HCC.

La asociación se analizó desde 1000 ms anteriores hasta 1000 ms posteriores al inicio de la onda PGOr. Sin embargo, en el caso de células que presentaran ondas PGOr separadas por un tiempo t menor a 2000 ms, para asegurarnos que la actividad de las células en el rango de tiempo contiguo al inicio de la onda PGOr no estuviera contaminada por efectos debidos a ondas PGO adyacentes se analizó la asociación desde $t/2$ ms anteriores hasta $t/2$ ms posteriores al inicio de la onda PGOr. Por ejemplo, para el caso de una célula cuyas ondas PGOr estuvieron separadas por 1000 ms se analizó la asociación desde 500 ms anteriores hasta 500 ms posteriores al inicio de este potencial. La asociación se caracterizó definiendo en el HCC el nivel de descarga basal anterior al inicio de la onda PGOr, indicando la desviación de este nivel un cambio en la frecuencia de disparo de la célula, ya sea un aumento de descarga en el caso de que se presente un pico en el HCC o una disminución de descarga en el caso de la presencia de un valle en el HCC.

RESULTADOS

a) Análisis del patrón de descarga de las células registradas en la formación reticular pontina medial del gato reserpinizado

i) Area de registro

Se analizaron 75 células registradas en 10 gatos reserpinizados, las cuales se localizaron en el área de la formación reticular pontina medial (FRPm) delimitada por las coordenadas de Horsley-Clark 4.0 A y 6.0 P, -4.0 y 11.0 V, y 0.5 y 2.0 L derecha de línea media, que comprende los siguientes núcleos neuronales: campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), locus coeruleus (LC), núcleo tegmental reticular central (TRC), gris pontino, división medial (PGM), cuerpo trapezoide (TB) y tracto piramidal (P).

ii) Frecuencia y tipo de descarga

La frecuencia promedio de descarga de las células analizadas fue de 15.25 Hz (DS 38.05), presentando el 97% de éstas una frecuencia comprendida entre 0.17 y 56 Hz. Sólomente 2 células presentaron una frecuencia de descarga mayor a 56 Hz (216.37 y 251.42 Hz).

De las 75 células registradas, 66 (88%) presentaron un tipo de descarga de espigas aisladas y 9 (12%) descargaron tanto aisladamente como en ráfagas de 2 a 7 espigas (Fig 7). Células con descargas aisladas (Fig 14) presentaron una frecuencia de descarga promedio de 15.84 Hz (DS 40.12), registrándose en todos

los núcleos excepto en el núcleo gris pontino, división medial (PGM), donde sólo se registró una célula. A su vez, células con descargas aisladas y en ráfagas (Fig 16) se registraron en el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), gris pontino, división medial (PGM) y tracto piramidal (P), presentando en promedio una frecuencia de descarga de 10.93 Hz (DS 16.99).

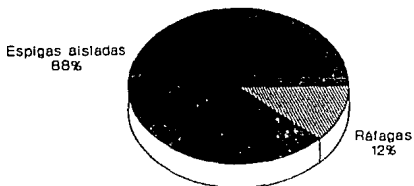


Figura 7. Proporción de células registradas en la FRPM según su tipo de descarga.

iii) Regularidad en el patrón de descarga

La regularidad de descarga de las células registradas se determinó a partir de la distribución en los histogramas de intervalos interespiga de primer orden (HII) (ver Apéndice III), las cuales se clasificaron en 3 tipos:

1. Distribución Gaussiana

Este tipo de distribución se muestra en las Fig 19a, 23a y 25a. Se encontraron 34 células (45%) con distribución Gaussiana en su HII (Fig 8), las cuales se registraron en todos los núcleos

excepto en el gris pontino, división medial (PGM), presentándose una alta proporción de éstas en el campo tegmental central (FTC) y en el cuerpo trapezoide (TB), como se muestra en la Fig 9. Estas células presentaron una frecuencia de descarga promedio de 20.57 Hz (DS 41.96), presentando el 91% (31 células) de éstas un tipo de descarga de espigas aisladas y el 9% (3 células) un tipo de descarga tanto de espigas aisladas como en ráfagas.

2. Distribución de Poisson

Un HII cuya distribución es de Poisson se muestra en la Fig 21a. Se registraron 8 células (11%) de este tipo (Fig 8), las cuales presentaron una frecuencia de disparo promedio de 46 Hz (DS 70.56), y se localizaron en el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), núcleo en donde se encuentran la mayor cantidad de éstas células, y cuerpo trapezoide (TB) (Fig 9). De las 8 células de distribución de Poisson, 6 (75%) presentaron un tipo de descarga de espigas aisladas y 2 (25%) descargaron tanto en forma aislada como en ráfagas.

3. Distribución irregular

Las células que no presentaron un patrón definible en los HII se clasificaron como de distribución irregular, presentándose un ejemplo en la Fig 15a. Se encontraron 33 células (44%) de este tipo (Fig 8), las cuales se registraron en todos los núcleos excepto el locus coeruleus (LC), presentándose una alta proporción de células irregulares en el campo tegmental gigantocelular (FTG), como se muestra en la Fig 9. Todas las células irregulares descargaron a frecuencias menores a 11 Hz, siendo su frecuencia

promedio de 2.32 Hz (DS 1.91). El 88% de estas células descargaron de forma aislada y el 12% tanto de forma aislada como en ráfagas.

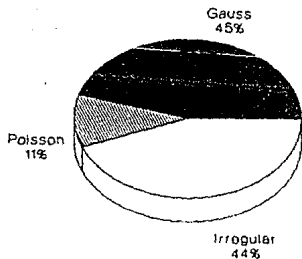


Figura 8. Proporción de células registradas en la FRPM según su distribución en los histogramas de intervalos interespiga de primer orden.

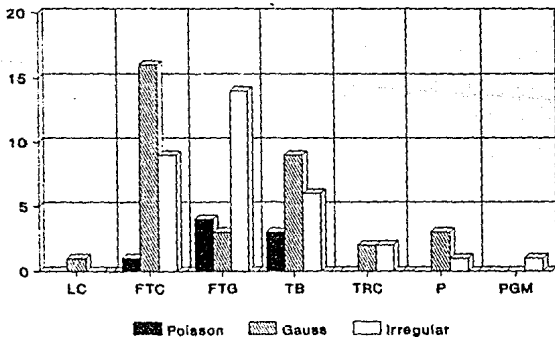


Figura 9. Proporción de células registradas en los diferentes núcleos de la FRPM según su distribución en los histogramas de intervalos interespiga de primer orden.

iv) Ritmicidad

Las células registradas se clasificaron según su ritmicidad de descarga en rítmicas y arrítmicas o de ritmicidad nula. A continuación se describen sus características:

1. Rítmicas

Son aquellas que presentaron un patrón de descarga con cierta regularidad, lo cual se determinó si se observaban en el histograma de autocorrelación (HA) modas separadas entre sí por un intervalo constante. Se encontraron 27 células rítmicas (36%), que a su vez se clasificaron en células de alta ritmicidad (Fig 24), en las cuales se pueden distinguir 4 ó más modas regulares en el HA (Fig 25b), y en células de baja ritmicidad (Fig 18), que presentan hasta 3 modas regulares en el HA (Fig 19b). La clasificación de las células rítmicas en células de alta ritmicidad y células de baja ritmicidad se dió para diferenciar el grado de predicción en el disparo de una célula. En el caso de las células de alta ritmicidad existe una mayor probabilidad de predecir correctamente una descarga a un tiempo posterior a la ocurrencia de otra descarga en relación a las células de baja ritmicidad. Los resultados muestran 15 células de alta ritmicidad (56% de las rítmicas) y 12 células de baja ritmicidad (44% de las rítmicas), como se muestra en la Fig 10.

En todos los núcleos registrados excepto el núcleo gris pontino, división medial (PGM) se encontraron células rítmicas (Fig 11), las cuales descargaron en promedio a una frecuencia de 32.37 Hz (DS 59.69). Los histogramas de intervalos interespiga (HII) de las células rítmicas tienen una distribución de Gauss o

de Poisson, pero no de tipo irregular. El 89% de las células rítmicas presentaron un patrón de descargas de espigas aisladas y el 11% un patrón tanto de espigas aisladas como en ráfagas.

2. Arrítmicas o de ritmicidad nula

Las células arrítmicas no presentaron un patrón de descarga regular (Fig 14 y 22), lo cual se observó en su HA al no distinguirse moda alguna o al presentarse modas separadas entre sí por intervalos de tiempo no constantes (Fig 15b y 23b). Se encontraron células de este tipo en todos los núcleos excepto el locus coeruleus (LC) (Fig 11). Fueron 48 las células arrítmicas registradas (64%), como se muestra en la Fig 10, las cuales presentaron en promedio una frecuencia de descarga de 5.62 Hz (DS 6.71). En el 87.5% de las mismas el patrón de descarga fue de espigas aisladas y en el 12.5% de éstas las descargas se dieron tanto en espigas aisladas como en ráfagas. Aunque en su mayoría (69%) las células arrítmicas presentan una distribución irregular en los HII, se presentan células arrítmicas con distribuciones Gaussianas como de Poisson. Por otro lado, todas las células irregulares fueron arrítmicas.

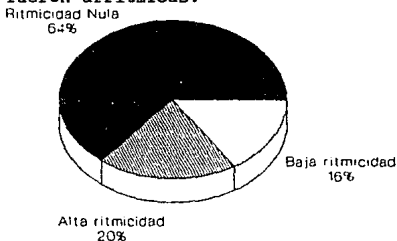


Figura 10. Proporción de células registradas en la FRPM según su ritmicidad

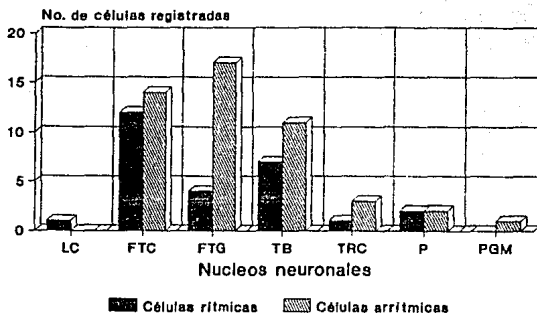


Figura 11. Proporción de células registradas en los diferentes núcleos de la FRPm según su ritmicidad.

b) Asociación entre la descarga de las células registradas y la actividad PGOR

La frecuencia de la actividad PGOR registrada en el NGL derecho varió de 2 a 104 potenciales por minuto, siendo en promedio de 41 por minuto (DS 42.6). Las ondas PGOR registradas presentaron en algunos experimentos primero un componente negativo seguido de un componente positivo, presentándose en otros experimentos primero el componente positivo y posteriormente el negativo. Este potencial presentó una duración de entre 80 y 250 ms.

A partir de los análisis de los histogramas de correlación cruzada (HCC) se identificaron 25 células PGOR-on (33%), en las cuales se presentó un aumento en la frecuencia de descarga en

relación a la ocurrencia de la onda PGOR, 47 células PGOR-off (63%), que disminuyen su frecuencia de descarga en relación a la onda PGOR, y 3 células (4% del total) que no presentaron asociación temporal con la actividad PGOR (Fig 12). Las frecuencias de descarga promedio encontradas fueron de 14.96 Hz (DS 43.43) en el caso de las células PGOR-on, 10.83 Hz (DS 10.32) para las células PGOR-off y 86.96 Hz (DS 142.47) en el caso de las células no asociadas a la actividad PGOR. La Fig 13 muestra que se registraron tanto células PGOR-on como células PGOR-off en casi todos los núcleos.

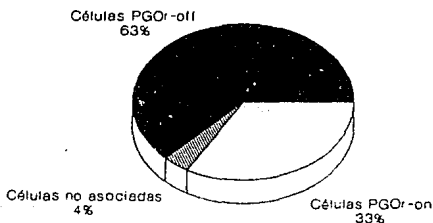


Figura 12. Proporción de células registradas en la FRPm según su asociación con la actividad PGOR.

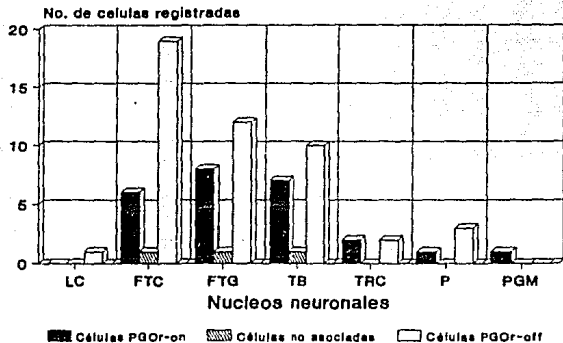


Figura 13. Proporción de células registradas en los núcleos de la FRPm según su asociación con la actividad PGOR.

c) Clasificación de las células registradas

A partir de lo anterior se clasificaron las células registradas en 5 tipos:

1. Células PGOR-on de espigas aisladas
2. Células PGOR-on ráfaga
3. Células pre-PGOR-off
4. Células intra-PGOR-off
5. Células no asociadas a la PGOR

1. Células PGO_r-on de espigas aisladas

Estas células se caracterizaron por aumentar su frecuencia de descarga en relación con la onda PGO_r y por descargar con un patrón de espigas aisladas. La Fig 14 muestra la descarga asociada a la actividad PGO_r y la Fig 15c el HCC de una célula PGO_r-on de espigas aisladas. Se registraron 19 células de este tipo (25% del total), lo cual se observa en la Fig 26, de las cuales 14 (74% de éstas) iniciaron el aumento en su frecuencia de descarga antes del inicio de la onda PGO_r (desde 436 ms antes), persistiendo este aumento hasta después de haber finalizado este potencial (hasta 547 ms después) en 3 de estas 14 células. En el caso de 5 células (26% de este tipo) la asociación se presentó nada más durante la ocurrencia de la onda PGO_r. En las células PGO_r-on de espigas aisladas la asociación se observó tanto para la onda PGO_r primaria como para la onda PGO_r secundaria, excepto en el caso de 1 célula en la cual la asociación se presentó sólo con el potencial primario. Estas células se registraron en el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), núcleo tegmental reticular central (TRC), tracto piramidal (P) y cuerpo trapezoide (TB). Su frecuencia promedio de descarga fue de 15.38 (DS 48.92). El 32% de las células de este tipo presentaron una distribución Gaussiana en el HII, el 5% una distribución de Poisson y el 63% fueron irregulares. Además, el 32 % fueron rítmicas en su descarga y el 68% arrítmicas.

2. Células PGO_r-on ráfaga

Las células de este tipo descargaron tanto de manera aislada como en ráfagas, aumentando su frecuencia de disparo en relación con la onda PGO_r tanto primaria como secundaria, observándose que generalmente la descarga en ráfagas ocurría durante la asociación. La descarga asociada de una célula PGO_r-on ráfaga se muestra en la Fig 16, mostrándose su HCC en la Fig 17. Se encontraron 6 células de este tipo (8% del total), proporción mostrada en la Figura 26, presentándose la asociación desde antes del inicio de



500 ms

Figura 14. Trazo de osciloscopio que muestra en la parte superior la actividad PGO_r y en la parte inferior la actividad de una célula PGO_r-on de espigas aisladas.

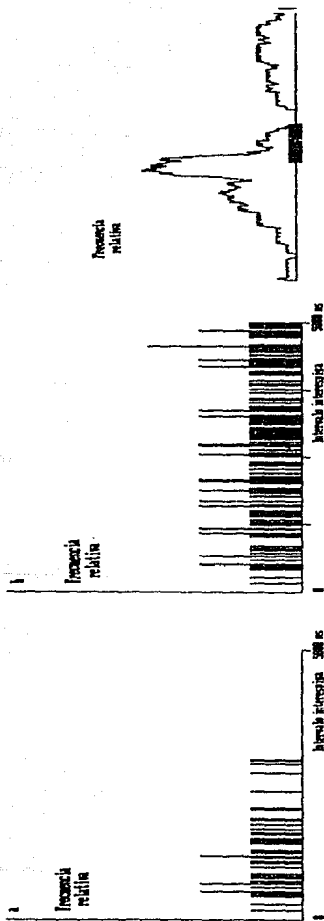
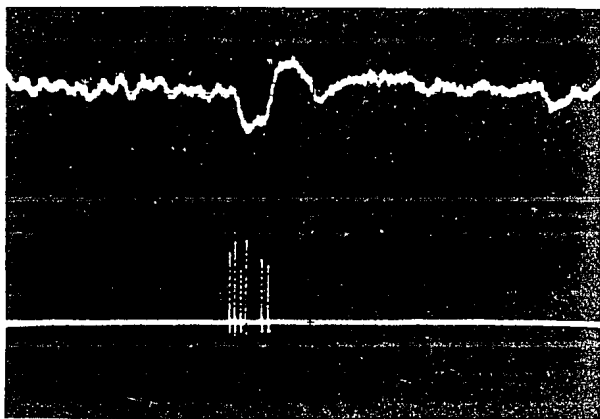


Figura 15. (a) Histograma de intervalos interesante, (b) histograma de autocorrelación, e (c) histograma de correlación cruzada de la actividad de una célula mostrada en la Fig 14. Esta célula PGOR-on de espigas aisladas presenta una distribución irregular en su HII observándose que es aritmética al analizar su HA. En el HCC la ocurrencia de la PGOR se indica por la barra, registrándose la frecuencia de descarga de la célula desde 500 ms antes del inicio de la PGOR hasta 620 ms posteriores al inicio del potencial.

la onda PGOR en 5 células (desde 402 ms antes), de las cuales en 2 persistió la asociación hasta después de haber finalizado este potencial (hasta 223 ms después). En el caso de 1 célula la asociación solamente se dió durante la ocurrencia de la onda PGOR. Las células PGOR-on ráfaga presentaron en promedio una frecuencia de descarga de 13.61 Hz (DS 20.82). Los núcleos en donde se registraron estas células fueron el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), cuerpo trapezoide (TB) y la división medial del núcleo gris pontino (PGM). De las 6 células de este tipo se presentaron 2 de distribución Gaussiana, 2 de distribución de Poisson y 2 de distribución irregular, así como 3 rítmicas y 3 arrítmicas.



100 ms

Figura 16. Trazo de osciloscopio que muestra en la parte superior la actividad PGOR y en la parte inferior la actividad de una célula PGOR-on ráfaga.

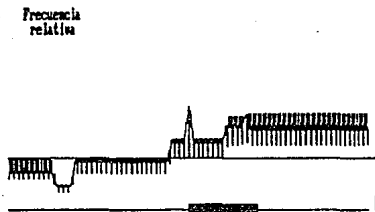
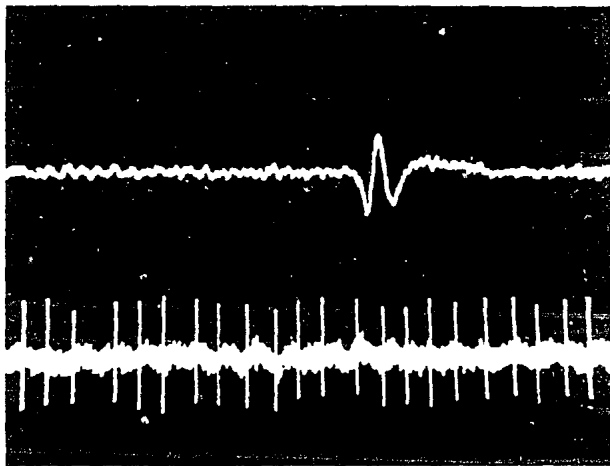


Figura 17. Histograma de correlación cruzada de la célula mostrada en la Figura 16. La ocurrencia de la PGOR se indica con la barra, mostrándose la actividad de la célula PGOR-on ráfaga desde 500 ms anteriores al inicio de este potencial hasta 500 ms posteriores al inicio del mismo. La actividad basal de la célula se indica con la línea horizontal. Se observa que esta célula aumentó su frecuencia de descarga desde antes del inicio de la onda PGOR.

3. Células pre-PGOR-off

Estas células se caracterizan por presentar una disminución en su frecuencia de descarga antes del inicio de la PGOR (hasta de 719 a 3 ms antes). Descargas de células pre-PGOR-off se presentan en las Fig 18 y 20, mostrándose HCC de células de este tipo en las Fig 19c y 21b. Se observó que las células pre-PGOR-off registradas estaban asociadas con la onda PGOR primaria y con la onda secundaria. Se registraron 42 células de este tipo, que representa 56% del total de células registradas (Fig 26), de las cuales 39 (93% de este tipo) descargaron con un patrón de espigas aisladas y 3 (7%) de manera aislada y en ráfagas. La asociación finalizó durante la ocurrencia de la onda PGOR en el 50% de estas células y hasta después de haber concluido este potencial en el 50% restante. La frecuencia de descarga promedio

de estas células fue de 11.15 Hz (DS 10.7). Células pre-PGOR-off se localizaron en el campo tegmental central (FTC), campo tegmental gigantocelular (FTG), locus coeruleus (LC), cuerpo trapezoide (TB) y tracto piramidal (P). El 50% de las células presentaron una distribución Gaussiana en el HII, el 12% una distribución de Poisson y el 38% una distribución irregular. Además, el 36% presentaron ritmicidad y el 64% fueron arrítmicas.



200 ms

Figura 18. Trazo de un osciloscopio que muestra la actividad PGOR en la parte superior y la actividad de una célula pre-PGOR-off en la parte inferior.

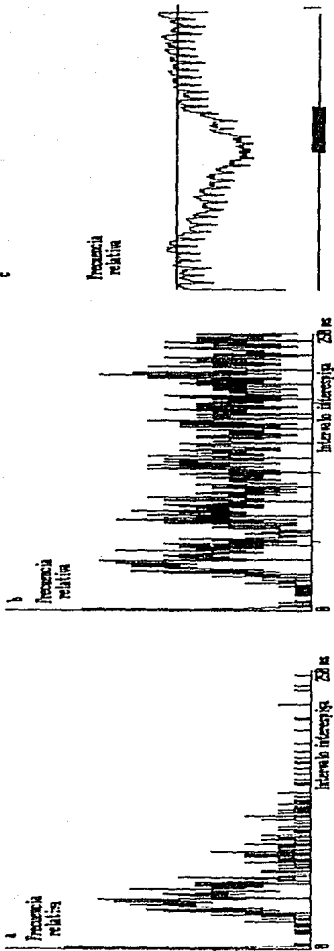


Figura 19. Análisis estadístico de la actividad desarrollada por una célula cuyas descargas se muestran en la Figura 18. (a) Histograma de intervalos interespiga que presenta una distribución gaussiana, (b) histograma de autocorrelación en el cual se distinguen 3 modas, lo cual caracteriza a esta célula como de baja ritmicidad, e (c) histograma de correlación cruzada en el que se muestra una disminución en la frecuencia de descarga de la célula desde antes de la onda PGO_r, lo cual indica que se refiere a una célula pre-PGO_r off. La barra muestra la ocurrencia de la PGO_r y la línea horizontal la descarga basal de la célula anterior al potencial tálámico.

4. Células intra-PGOR-off

Estas células se caracterizaron por iniciar una disminución en su frecuencia de descarga durante la onda PGor. La Fig 22 muestra la descarga asociada de una célula intra-PGOR-off y la Fig 22c el HCC de esta misma célula. Se registraron 5 células de este tipo, que representan el 7% del total de células registradas (Fig 26), de las cuales en 2 persistió esta disminución hasta después de haber finalizado la onda PGor. Todas las células de este tipo descargaron con un patrón de espigas aisladas,

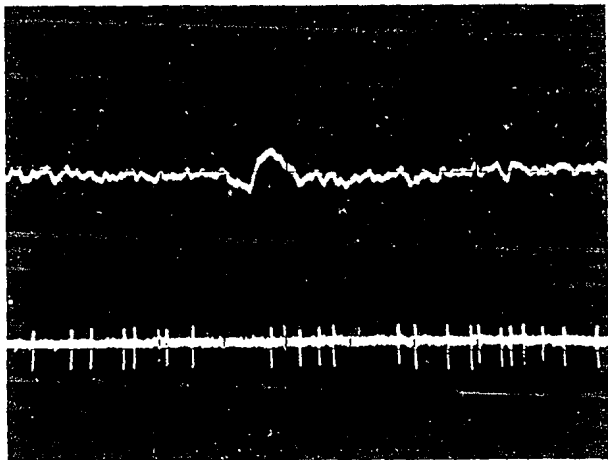


Figura 20. Trazo de osciloscopio que muestra en la parte superior la actividad PGor y en la parte inferior la descarga de una célula pre-PGOR-off.

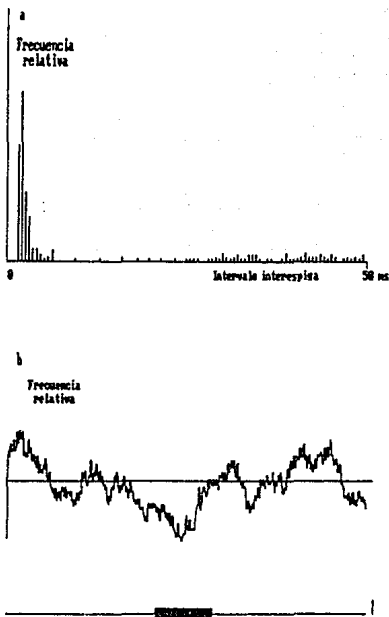


Figura 21. (a) Histograma de intervalos interespiga que muestra una distribución de Poisson e (b) histograma de correlación cruzada de la actividad eléctrica de una célula cuya descarga se muestra en la Figura 20, en el cual se presenta una disminución en la descarga neuronal anterior a la onda PGOR, lo cual caracteriza a esta célula como pre-PGOR-off. En el HCC la ocurrencia del potencial se indica por medio de la barra horizontal y la descarga basal de la célula por medio de la línea horizontal, presentándose la descarga neuronal de la célula desde 500 ms anteriores hasta 700 ms posteriores al inicio de la onda PGOR.

presentando en promedio una frecuencia de descarga de 8.14 (DS 6.44). Los núcleos donde se registraron estas células fueron el campo tegmental central (FTC), el campo tegmental gigantocelular (FTG), el núcleo tegmental reticular central (TRC) y el tracto piramidal (TP). De las 5 células intra-PGOR-off registradas 3 presentaron una distribución de Gauss en el HII y 2 una distribución irregular. En cuanto a la ritmicidad, 1 célula fue rítmica y 4 arrítmicas.

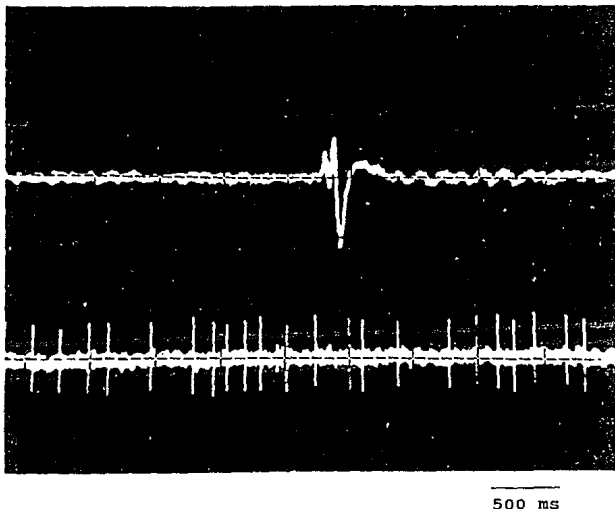


Figura 22. Trazo de osciloscopio que muestra la actividad PGOR en la parte superior y la actividad de una célula intra-PGOR-off en la parte inferior.

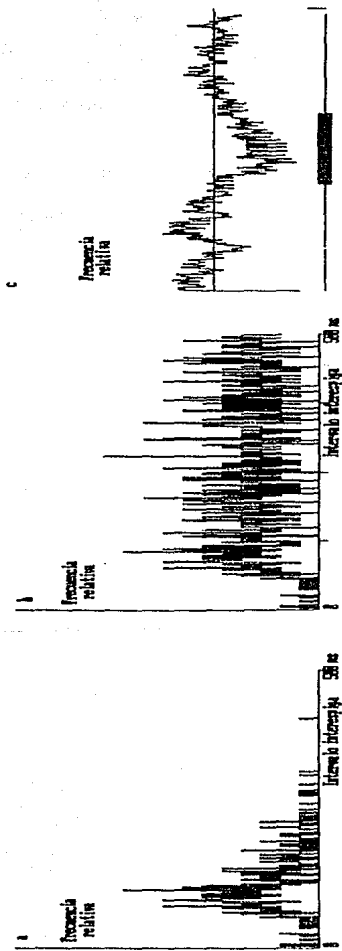
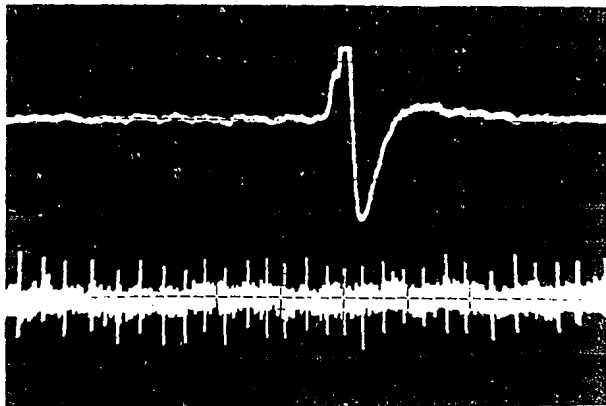


Figura 23. Análisis del patrón de descarga de una célula mostrado en la Figura 22. (a) Histograma de intervalos mostrados de distribución Gaussiana, (b) histograma de autocorrelación que muestra que la célula es aritmética, e (c) histograma de correlación cruzada en donde se observa una disminución en la frecuencia de descarga de la célula durante la ocurrencia de la onda PGOR, lo cual la caracteriza como célula intra-PGOR-off. En c la barra indica la ocurrencia del potencial talámico y la línea horizontal la descarga basal de la célula, analizándose la asociación desde 250 ms anteriores hasta 410 ms posteriores al inicio de la onda.

5. Células no asociadas a la actividad PGOR

Se registraron 3 células (4% del total) que no cambiaron su frecuencia de descarga en relación con la onda PGOR (Fig 26). Un ejemplo de la actividad unitaria de una célula no asociada a la actividad PGOR se muestra en la Fig 24 y un HCC de una célula de este tipo en la Fig 25. Todas estas células descargaron con un patrón de espigas aisladas, registrándose en el campo tegmental central (FTC), el campo tegmental gigantocelular (FTG) y el cuerpo trapezoide (TB), siendo su frecuencia de descarga promedio de 86.96 (D.S. 142.47). De estas 3 células 2 tuvieron una distribución gaussiana en el HII y 1 una distribución irregular. Además, 2 fueron rítmicas y 1 arrítmica.



200 ms

Figura 24. Trazo de osciloscopio que muestra en la parte superior la actividad PGOR y en la parte inferior la descarga neuronal de una célula no asociada a la PGOR.

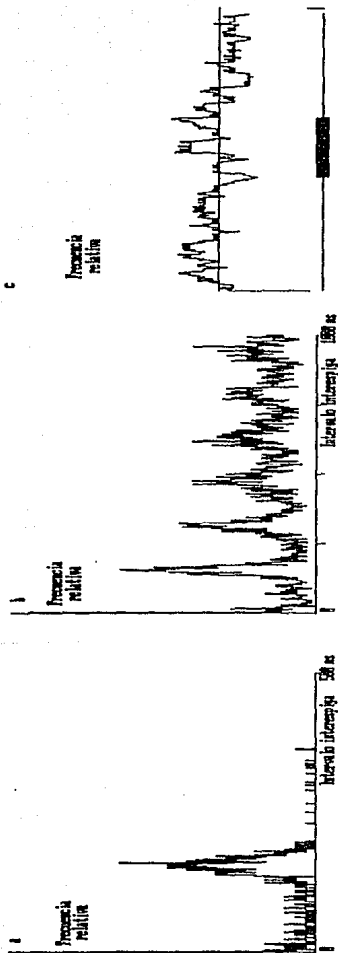


Figura 25. Análisis de una célula no asociada a la PGor. (a) Histograma de intervalos interespiga que presenta una distribución gaussiana, (b) histograma de autocorrelación en el cual se distinguen más de 4 modas, por lo cual la célula se clasificó como de alta ritmicidad, e (c) histograma de correlación cruzada, en el cual no se distingue asociación alguna con la actividad PGor. La descarga basal de la célula se distingue por medio de la línea horizontal y la ocurrencia del potencial talámico por la barra. En c se analiza la descarga de la célula desde 500 ms anteriores hasta 700 ms posteriores al inicio de la onda PGor.

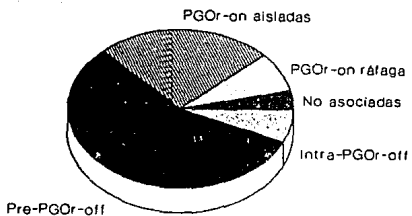
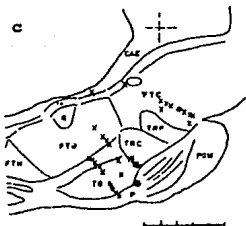
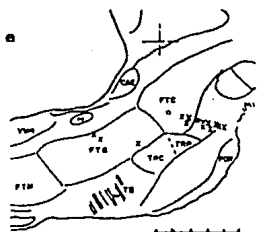
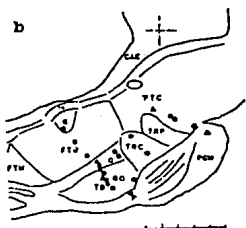
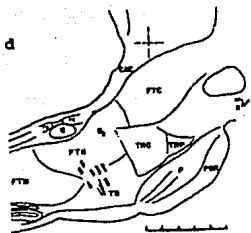
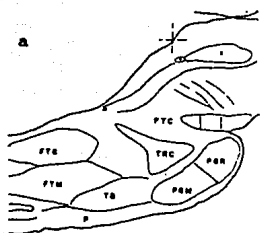


Figura 26. Proporción de tipos celulares registrados en la FRPm según su asociación con la actividad PGor y su patrón de descarga.



- Células PGO_r-on aleladas
- ▲ Células PGO_r-on ráfaga
- Células no asociadas
- × Células Pre-PGO_r-off
- ◼ Células Intra-PGO_r-off

Figura 27. Localización de los diferentes tipos celulares registrados en la FRPM. Cortes sagitales a (a) 0.5, (b) 1.0, (c) 1.0, (d) 1.5, y (e) 2.0 mm de línea media.

DISCUSION

a) Patrones de descarga de las células de la formación reticular pontina medial en el gato reserpinizado

En las células de la formación reticular pontina medial (FRPm) del gato reserpinizado el tipo de descarga aislada es el más común, lo cual se observa en la mayor proporción de células registradas que descargan aisladamente (88%) en relación a aquellas que presentan descargas en ráfagas (12%).

La frecuencia de descarga promedio de las células registradas fue de 15.25 Hz (DS 38.05), la cual es baja en relación a aquella encontrada en otras regiones. Además, la gran mayoría de estas células presentaron frecuencias de descarga comprendidas entre 0.17 y 56 Hz, lo que indica que en el gato reserpinizado las células de la FRPm presentan en general bajas frecuencias de descarga. Por otro lado, la gran variabilidad en la frecuencia de descarga muestra que esta región presenta células muy heterogéneas.

El análisis de la regularidad de descarga muestra que células que presentaron una distribución de Poisson en sus histogramas de intervalos interespiga de primer orden (HII) presentaron en promedio una frecuencia de descarga (media, 46 Hz; DS, 70.56) mayor a aquella presentada por las células con una distribución Gaussiana en sus HII (media, 20.57 Hz; DS, 41.96) y a la registrada por las células irregulares (media, 2.32 Hz; DS, 1.91). Esto se debe a que células con una distribución de Poisson

presentan un mayor número de intervalos interespiğa pequeños en relación a los otros dos tipos de células, por lo cual tienden a presentar una frecuencia de descarga mayor. Se encontró una menor proporción de células con distribución de Poisson (11%) que de células con distribución Gaussiana (45%) y de células irregulares (44%), no sólo globalmente, sino en casi todos los núcleos, lo cual puede explicar de cierta manera el bajo promedio encontrado para la frecuencia de descarga de las células registradas.

Los resultados muestran que las células con descargas de menor frecuencia fueron irregulares y por lo tanto arrítmicas, debido a que toda célula de distribución irregular en el HII fue arrítmica. Este hecho lo confirma la mayor frecuencia de descarga promedio encontrada para las células rítmicas (media, 32.37 Hz; DS, 59.69) en relación a aquella encontrada para las células arrítmicas (media, 5.62 Hz, 6.71). Lo anterior nos lleva a pensar que células con baja frecuencia de descarga, en general menores a 5 Hz, no presentan una regularidad en su patrón de disparo, lo cual sí se presenta en el caso de células que descargan a frecuencias más altas. Sería interesante confirmar esta irregularidad en la descarga de células de baja frecuencia de actividad al analizar la ritmicidad de disparo de neuronas de otras áreas en varios estados fisiológicos. Además, es factible considerar que sí existe un cierto patrón en la descarga neuronal de células consideradas irregulares, el cual no es posible detectarlo a partir del análisis de los histogramas de intervalos interespiğa y de los histogramas de autocorrelación. McCarley y Hobson al analizar el patrón de descarga de células registradas

en la FRPm sóloamente encontraron células arrítmicas (McCarley y Hobson, 1975a). En nuestro estudio aunque en la gran mayoría de los núcleos se registraron una mayor proporción de células arrítmicas que de células rítmicas, la presencia de ritmicidad neuronal en casi todos los núcleos de la FRPm nos indica que sí existe ritmicidad neuronal en esta región durante algunos estados fisiológicos, como en el síndrome reserpínico del gato. Las células reportadas por McCarley y Hobson fueron registradas durante el sueño paradójico, por lo que es probable que la ritmicidad neuronal que se encuentra en nuestro estudio se presente durante el síndrome reserpínico y no durante el SP. Para confirmar lo anterior sería necesario registrar células de la FRPm durante todo el ciclo sueño-vigilia y durante el síndrome reserpínico para poder encontrar en cuales estados fisiológicos se presenta ritmicidad neuronal, analizando cómo cambia ésta al pasar de un estado fisiológico a otro.

A pesar de que McCarley y Hobson no registraron ritmicidad neuronal en la FRPm, encontraron una mayor irregularidad en el campo tegmental gigantocelular (FTG) que en el campo tegmental central (FTC), núcleo tegmental reticular central (TRC) y gris pontino, división medial (PGM), lo cual se confirma en este estudio al registrarse en FTG la mayor proporción de células tanto irregulares como arrítmicas en relación a aquellas registradas en FTC, TRC y PGM, así como en relación a aquellas registradas en el cuerpo trapezoide (TB), tracto piramidal (P) y locus coeruleus (LC).

b) Asociación de las células de la formación reticular pontina medial con la onda PGO_r

Estudios anteriores reportan una proporción considerable de células PGO-on en la FRPm (Jeannerod y Kiyono, 1969a; McCarley e Ito, 1983; Steriade y col, 1990; Paré y col, 1990). Sin embargo, los resultados muestran que la mayoría de las neuronas registradas en esta región fueron PGO_r-off, lo cual se presentó tanto globalmente como en casi todos los núcleos. Las células PGO_r-off registradas presentaron una frecuencia promedio de descarga lo suficientemente alta (media, 10.83 Hz, DS 10.32) como para contemplarlas como posibles células SP-on. Sin embargo, para poder establecer que estas células realmente fueran SP-on hubiera sido necesario registrarlas durante el SP y no sólo durante el síndrome reserpínico. Células tanto SP-on como PGO_r-off se han reportado en la región peribrachial (Steriade y col, 1990), pero no en la FRPm.

Un punto interesante es el hecho de que no se observaron células que sólo descargaran en ráfagas, ya que las células que presentaron descargas de este tipo también descargaban de manera aislada. Es factible considerar la posibilidad de que en estas células las descargas aisladas presentan una diferente función, por lo menos en relación a la generación de la PGO, que las descargas en ráfaga, como se muestra en el hecho de que las células PGO_r-on ráfaga generalmente disparan en ráfagas durante la asociación y aisladamente en otros momentos. Las células PGO_r-on ráfaga es probable que sean aquellas reportadas anteriormente

como neuronas PGO-on de latencia larga (McCarley e Ito, 1983), debido a que se trata en ambos casos de células de la FRPM que están asociadas a la PGO desde 400 ms anteriores al inicio de este potencial y que descargan en ráfagas, especialmente durante la asociación.

En general, se observó que la asociación con la actividad PGO de las células PGO-on y PGO-off se presentó tanto para la onda primaria como para la onda secundaria. Esto indica que este potencial de campo tiene influencias ipsi y contralaterales, y no sólo ipsilaterales, debido a que si así fuera la asociación se presentaría sólo con la onda PGO primaria.

Es factible considerar que la onda PGO se presenta debido a la descarga ya sea de células regulares o de células irregulares. McCarley y Hobson (1975a) sólo encontraron células PGO-on rítmicas, por lo que plantean la irregularidad en la descarga como una condición para que se presente la asociación con la onda PGO. Este postulado no se cumple tanto para las células PGO-on rítmicas (36% de las células PGO-on), como para las células PGO-off rítmicas (34% de las células PGO-off) encontradas en este estudio. A partir de los resultados obtenidos es difícil plantear ya sea la regularidad o la irregularidad en la descarga neuronal como causa de la ocurrencia de la actividad PGO.

A partir de la asociación con las ondas PGO encontrada en las células de la FRPM es factible tratar de explicar la ocurrencia de este potencial de campo a través de la actividad de estas células. Sin embargo, antes de llegar a estas explicaciones es importante plantear algunas consideraciones. Si nosotros encon-

tramos una correlación temporal entre dos eventos podemos suponer que el evento que sucedió primero es causa del segundo y el que ocurrió posteriormente efecto del primero. Sin embargo, en la realidad ambos eventos no se encuentran aislados, y la ocurrencia de otros puede influir en éstos e inclusive determinar su presencia. Por lo tanto, es factible que aunque dos eventos en ciertas condiciones estén asociados, realmente no tengan relación de causalidad, siendo otros fenómenos los que verdaderamente determinan su relación. Si esto sucede, la relación entre ambos eventos es válida en condiciones específicas y no en condiciones generales. A partir de lo anterior no debe descartarse la posibilidad de que células asociadas a la PGO, tanto PGO-on como PGO-off, no presenten una relación causal con este potencial, siendo la actividad de otras células, que a su vez están asociadas a las células de la FRPm, las que realmente determinen la presencia de esta onda. Sin embargo, la posibilidad de encontrar asociaciones no causales entre la actividad de las células registradas con la actividad PGO se trató de reducir al registrarse al sujeto experimental durante el síndrome reserpínico, en el cual, de los eventos del SP sólo se presenta la actividad PGO, por lo que las células encontradas asociadas a las ondas PGO sólo están correlacionadas con este evento y no con otro, como pueden ser los movimientos oculares rápidos y las contracciones mioclónicas, que a su vez están asociados a la actividad PGO.

La presencia de células PGO-on y PGO-off en los mismos núcleos neuronales plantea una posible regulación en la génesis

de la onda PGO por medio de interrelaciones entre ambos tipos de células de un mismo núcleo o de núcleos cercanos, tal vez de mutua inhibición. Las células PGO-off al inhibir a las células PGO-on evitarían la ocurrencia de este potencial, con lo cual al disminuir el disparo de las células pre-PGO-off se desinhibirían las células PGO-on, tanto PGO-on ráfaga como PGO-on de espigas aisladas, las cuales a partir de un umbral de células PGO-on activadas se iniciaría el potencial, el cual se mantendría al disminuir la descarga de las células intra-PGO-off y por lo tanto al aumentar aún más la descarga de células PGO-on. La descarga de células PGO-on inhibiría la actividad de las células PGO-off (Fig 2B). Lo anterior se podría corroborar al estimular células PGO-off y registrar si se presenta una disminución en la frecuencia de descarga de las células PGO-on, así como al estimular células PGO-off y registrar la descarga de las células PGO-on para encontrar si ésta decrementa. Estudios anteriores (Ramón y Cajal, 1952; Scheibel y Scheibel, 1958; Walberg, 1974; Graybiel, 1977) muestran que las células de la FRP proyectan a células de esa misma región, por lo que sí existen interrelaciones entre células de la FRP.

Es importante hacer notar que las células registradas presentaron características muy heterogéneas tanto en su asociación con la actividad PGO, como en su frecuencia, regularidad y ritmicidad de descarga, lo cual se presentó no sólo entre células de diferentes núcleos sino entre células de los mismos núcleos. Lo anterior sugiere que los núcleos de la FRPm al no presentar células parecidas en sus características

electrofisiológicas no actúan como una unidad funcional, por lo menos en cuanto a su participación en la generación de la actividad PGO.

La activación de las células PGO-on de la FRPm es probable que genere la ocurrencia de la onda PGO debido a que presentan un aumento en su frecuencia de descarga anterior a este potencial a un tiempo de latencia mayor que el registrado en otras regiones. Existe un relevo en la zona peribrachial antes de que este potencial continúe de manera tanto ipsi como contralateral hacia el núcleo geniculado lateral por una vía y hacia la corteza occipital por otra.

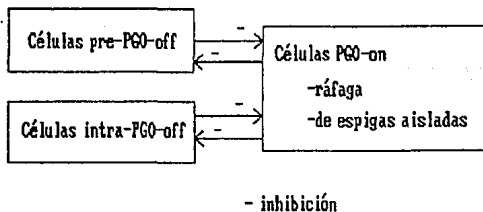


Figura 28. Modelo de interrelación propuesto por el autor entre los diferentes tipos celulares de la formación reticular pontina medial según su asociación con la actividad PGO.

CONCLUSIONES

1. En la formación reticular pontina medial (FRPm) del gato reserpinizado se registraron una mayor proporción de células con una distribución Gaussiana en su histograma de intervalos interespiga (45%) y de células irregulares (44%) que de células con una distribución de Poisson (11%), lo cual puede explicar la baja frecuencia de descarga promedio encontrada (media, 15.25; DS 38.05). La mayoría de las células registradas descargaron de manera aislada, aunque también se registraron células que dispararon en ráfagas.

2. Se registraron 5 tipos de células en la FRPm según su asociación con la onda PGOR registrada en el núcleo geniculado lateral derecho (NGLd):

1) Células PGOR-on de espigas aisladas.- Se encontraron 19 células (25%) de este tipo, las cuales aumentaron su frecuencia de descarga en relación con la onda PGOR antes del inicio de este potencial, hasta 440 ms, o durante la ocurrencia de esta onda, caracterizándose por descargar de manera aislada.

2) Células PGOR-on ráfaga.- Se registraron 6 células (8%) que aumentaron su frecuencia de descarga antes del inicio la onda PGOR, hasta 400 ms, o durante el potencial talámico, las cuales distintivamente descargaron en ráfagas.

3) Células pre-PGOR-off.- Las 42 células (56%) de este tipo descargaron algunas aisladamente y otras también en ráfagas,

caracterizándose por disminuir su frecuencia de descarga antes del inicio del potencial talámico, llegándose a presentar un tiempo de latencia de hasta 720 ms.

4) Células intra-PGOR-off.- Se encontraron 5 células (7%) que descargaron en ráfagas, disminuyendo su frecuencia de descarga durante la ocurrencia de la onda.

5) Células no asociadas.- Se registraron 3 células (4%) que no cambiaron su frecuencia de descarga durante la actividad PGOR, las cuales descargaron de manera aislada.

3. Existen células de la FRPm asociadas a la PGO que en condiciones reserpínicas presentan ritmicidad en su descarga. Es necesario conocer si esta ritmicidad existe durante la vigilia, el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico.

4. Se presentaron células PGOR-on y PGOR-off en los mismos núcleos neuronales, lo cual plantea una posible regulación de la PGO por medio de interrelaciones locales, probablemente de mutua inhibición, entre ambos tipos de células localizadas en un mismo núcleo o en núcleos cercanos.

5. Se encontró una asociación tanto de las células PGOR-on como de las células PGOR-off con la mayoría de las ondas PGOR talámicas, lo cual indica que existe una influencia de la FRPm tanto ipsilateral como contralateral hacia el NGL.

APENDICES

Apéndice I

Abreviaturas

A	Anterior
CHAT	Colinacetyltransferasa
DRN	Rafe Dorsal
DS	Desviación Standard
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
FRM	Formación Reticular Mesencefálica
FRP	Formación Reticular Pontina
FRPm	Formación Reticular Pontina medial
FRPP	Formación Reticular Pontina Paramediana
FTC	Campo Tegmental Central (del inglés "Central Tegmental Field")
FTG	Campo Tegmental Gigantocelular (del inglés "Gigantocellular Tegmental Field")
FTL	Campo Tegmental Lateral (del inglés "Lateral Tegmental Field")
FTM	Campo Tegmental Magnocelular (del inglés "Magnocellular Tegmental Field")
HA	Histograma de Autocorrelación
HCC	Histograma de Correlación Cruzada
HII	Histograma de Intervalos Interespiga de primer orden
Hz	Hertz
L	Lateral
LC	Locus Coeruleus
LC α	Locus Coeruleus alfa
Ldt	Núcleo Laterodorsalis tegmenti
LSC	Locus Subcoeruleus
Mc	Núcleo Reticularis Magnocellularis
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
NGC	Núcleo Gigantocellularis
NGL	Núcleo Genuculado Lateral
P	Tracto Piramidal
P	Posterior
Pbl	Núcleo Parabrachialis lateralis
Pbm	Núcleo Parabrachialis medialis
Pc	Núcleo Reticularis parvocellularis
PP	Pedúnculo Pontino
PGO	Ponto-Geniculo-Occipital
PGOr	Ponto-Geniculo-Occipital reserpina
PGOs	Ponto-Geniculo-Occipital fisiológica
PGM	Gris Pontino, división Medial
REM	Movimientos oculares rápidos (del inglés "Rapid Eye Movement")
RPC	Núcleo Reticularis Pontis Caudalis

RPO Núcleo Reticularis Pontis Oralis
SOL Sueño de Ondas Lentas
SP Sueño Paradójico
TB Cuerpo trapezoide (del inglés "Trapezoid Body")
TH Hidroxilasa de tirosina
TRC Núcleo Tegmental Reticular Central
V Volts
V Ventral
W Vigilia

Apéndice II

Anatomía y nomenclatura del puente

La nomenclatura más sencilla divide a la formación reticular del tallo cerebral en mesencefálica, pontina y bulbar. La superficie ventral del tallo cerebral humano define al mesencéfalo por los pedúnculos cerebrales y al puente por la protuberancia basilar, estando definido el bulbo al ser la región entre el puente y la médula espinal. Dorsalmente, el límite caudal del colículo inferior define el límite caudal del mesencéfalo. El límite dorsal entre el puente y el bulbo está menos definido. En el cerebro humano el puente dorsal comúnmente se considera que incluye al núcleo abducens, los núcleos vestibular y coclear, el núcleo facial y todos los núcleos reticulares adyacentes. El bulbo se considera la región caudal a estos puntos. Esta nomenclatura no ha sido utilizada consistentemente en el gato. En algunos estudios en el gato, el núcleo abducens ha sido considerado la porción más caudal del puente, considerando a los núcleos vestibular, coclear y facial como parte del bulbo. Todavía menos claro es el límite entre la formación reticular medial y lateral. No hay un límite que divida a la formación reticular de esta manera. Comúnmente en el gato se considera a la región medial como aquella comprendida entre la línea media y 2 mm laterales a ésta.

Un sistema de nomenclatura alternativo divide a la formación reticular en formación reticular mesencefálica (FRM), núcleo

reticularis pontis oralis (RPO), núcleo reticularis pontis caudalis (RPC) y núcleo gigantocelularis (NGC) del bulbo. Según Brodal (1969), el RPO comienza en el límite rostral del puente y carece de células gigantes y el RPC es la región caudal al RPO y contiene células gigantes. No hay una delimitación a partir de algún nervio craneal que delimite ambos núcleos. Sin embargo, el atlas de Berman (1968) los delimita a nivel del núcleo dorsal tegmental. El atlas de Snider y Niemer (1961) define el límite rostral del RPO a 2.5 mm anteriores al cero estereotáxico, Carli y Zanchetti (1965) lo colocan a 1.0 mm anterior y el atlas de Reinoso-Suárez (1961) a 2.0 mm posteriores al cero, lo cual muestra la poca certeza en cuanto a la definición de este límite. La unión entre el RPC y NGC se da a nivel del núcleo abducens y el límite caudal del NGC se presenta en la extensión más rostral del núcleo hipogloso.

Un tercer sistema para subdividir la formación reticular lo ideó Berman (1968). En este sistema se utiliza el término campo en vez de núcleo, por lo que se definen los términos campo tegmental gigantocelular (FTG), campo tegmental lateral (FTL) y campo tegmental magnocelular (FTM). Esta nomenclatura se ha definido solamente para el gato, no correspondiendo estos términos a ninguna de las terminologías mencionadas anteriormente. El FTG comprende la porción medial del RPC y la punta rostral del NGC. La mayoría de su área no coincide con el NGC, con el cual comúnmente se confunde. El FTL se presenta desde la porción más caudal del bulbo hasta el RPC. El FTM se encuentra en la porción más ventral del NGC.

Para el núcleo locus coeruleus (LC) se ha utilizado una nomenclatura anatómica más precisa. El LC se encuentra en la región gris central claramente definida. Ventral y poco lateral al LC se presenta una región denominada locus subcoeruleus (LSC). Ventral al LC y dorsomedial al LSC se encuentra el locus coeruleus α (LC α). Recientemente se ha utilizado el término perilocus coeruleus α (peri-LC α) para describir una región ventral al LC α .

Análisis estadístico de la actividad unitaria

a) Análisis del patrón de descarga de una neurona

El patrón de descarga de una neurona se ha caracterizado en diferentes formas como son (MacGregor y Lewis, 1977):

3. Frecuencia de descarga neuronal

La frecuencia de descarga neuronal indica el número de células que descargan una célula por unidad de tiempo. Este método nos da poca información en cuanto a la regularidad de la descarga neuronal.

2. Distribución de intervalos interespiga (ISI)

Los intervalos interespiga están dados por el tiempo que transcurre entre el disparo de dos espigas. Los intervalos interespiga se clasifican por orden de la distribución que espigas adyacentes al intervalo interespiga es de primer orden si se considera a partir de una espiga la segunda subsiguiente, es de segundo orden si se considera a partir de una espiga la tercera subsiguiente, etc. de n-ésimo orden si se considera a partir de una espiga la n-ésima espiga subsiguiente al intervalo interespiga es de n-ésimo orden.

Este método proporciona la frecuencia de regularidad del patrón de descarga. Un orden de distribución está indicado en el patrón de descarga. Este método de intervalos interespiga de primer orden (ISI). Este método presenta el problema de que algunos de los intervalos interespiga de primer orden y de los ordenes de

Apéndice III

Análisis estadístico de la actividad unitaria

a) Análisis del patrón de descarga de una neurona

El patrón de descarga de una neurona se ha caracterizado en diferentes formas como son (MacGregor y Lewis, 1977):

1. Frecuencia de descarga neuronal

La frecuencia de descarga neuronal indica el número de espigas que descarga una célula por unidad de tiempo. Esta medida nos da poca información en cuanto a la regularidad de la descarga neuronal.

2. Histograma de intervalos interespiga (HII)

Los intervalos interespiga están dados por el tiempo que transcurre en ms entre el disparo de dos espigas. Los intervalos interespiga se clasifican por ordenes. Si se consideran dos espigas adyacentes, el intervalo interespiga es de primer orden, si se considera a partir de una espiga la segunda subsecuente, es de segundo orden, y en general, si se considera a partir de una espiga la n-ésima espiga subsecuente el intervalo interespiga es de n-ésimo orden.

Esta medida especifica la frecuencia de regularidad del patrón de descarga. Una manera de presentar esta información es por medio de un histograma de intervalos interespiga de primer orden (HII). Este histograma presenta en las abscisas rangos de intervalos interespiga de primer orden, y en las ordenadas la

frecuencia relativa en que suceden los intervalos dentro de los diferentes rangos.

Si un tren de descarga neuronal es totalmente regular, todos los intervalos interespiga tendrán el mismo valor, por lo que el histograma consistirá en un pico de gran tamaño en el valor de tiempo particular. Este patrón de descarga se denomina marcapaso. Si se presenta cierta irregularidad en un tren de descarga, pero con sus intervalos interespiga cercanos al valor medio de estos intervalos, el histograma presenta una distribución Gaussiana. Una descarga más irregular es aquella que se representa a partir de una curva exponencial negativa que se denomina distribución de Poisson.

Algunos patrones de descarga parecidos reflejan las propiedades refractarias de las neuronas al no presentar intervalos interespiga muy pequeños, con lo cual el histograma de intervalos interespiga de la descarga de estas células presenta una distribución de Poisson truncada.

3. Histograma de autocorrelación (HA)

El histograma de autocorrelación contempla tanto la frecuencia media de descarga y el grado de regularidad de los intervalos, así como el ordenamiento temporal de éstos. Este histograma considera los intervalos interespiga de todos los órdenes. Se representan en las abscisas los rangos de los intervalos interespiga de todos los órdenes, y en las ordenadas la frecuencia relativa en que suceden los intervalos dentro de los diferentes rangos. Esta medida indica lo siguiente: Si una célula descarga

al tiempo cero, ¿cuál es la probabilidad de que descargue de nuevo a un tiempo (t) posterior sin considerar cuántas espigas hayan o no ocurrido?

Esta medida es muy usada para determinar si existe ritmicidad en los patrones de descarga.

Un histograma de autocorrelación de una célula marcapaso presenta picos muy pronunciados a tiempos múltiplos del período del marcapaso. Una célula de distribución Gaussiana en el histograma de intervalos interespiga presenta en el histograma de autocorrelación picos a múltiplos de la media periódica, disminuyendo los picos progresivamente en relación directa con la desviación standard del orden de ocurrencia. El histograma de autocorrelación de una célula de distribución de Poisson es generalmente plana, por lo que en este caso no podemos conocer cual es la probabilidad de que la célula presente una descarga a un tiempo posterior al momento en que se presentó una espiga.

El número de eventos por rango de intervalo en el histograma de autocorrelación se acerca a la tasa media de disparo a tiempos del histograma cada vez más grandes.

4. Diagrama de Poincare

Se utiliza para caracterizar el ordenamiento temporal de los intervalos que constituyen el patrón de descarga de una neurona. Consiste en una gráfica donde las abscisas representan la longitud de un intervalo interespiga (t_i) y las ordenadas la longitud del próximo intervalo interespiga (t_{i+1}). Un tren que presenta intervalos cortos seguidos de intervalos largos y viceversa

presenta un diagrama con una tendencia hacia abajo. Un tren que presenta intervalos cortos seguidos de intervalos cortos e intervalos largos seguidos de intervalos largos presenta una tendencia hacia arriba en el diagrama. En un tren donde los intervalos se distribuyen sin regularidad la media de eventos en las hileras y columnas tiene un valor constante esperado.

b) Análisis de la relación entre la descarga de dos neuronas

Para encontrar el grado de correlación entre la descarga de dos neuronas, o un estímulo y la descarga de una neurona, o en general dos eventos cualesquiera se utiliza el histograma de correlación cruzada (HCC) (MacGregor y Lewis, 1977). De dos trenes de descarga A y B se obtiene un intervalo que considera el tiempo que transcurre entre una espiga del tren A y otra espiga del tren B anterior o posterior a la espiga del tren A, pudiéndose encontrar de esta manera todos los intervalos para cada una y todas las espigas del tren A. El histograma de correlación cruzada de A a B grafica en las abscisas los rangos de todos los intervalos obtenidos, y en las ordenadas la frecuencia relativa de estos intervalos, por lo que nos indica lo siguiente: Sea que el tren A descargue al tiempo cero ($t=0$), ¿cuál es la probabilidad de que el tren B descargue a un tiempo (t) posterior o anterior a este evento?

El histograma de correlación cruzada de A a B es una imagen en espejo del histograma de correlación cruzada de B a A.

El grado de asociación entre dos eventos lo indican los picos y valles presentes en el histograma de correlación. En el

caso de dos neuronas que presentan descargas independientes, el histograma es plano. Por otro lado, si una célula A excita a otra célula B con un retraso de T, entonces habrá un pico en el histograma de A a B al tiempo T. De manera similar, una influencia inhibitoria en B de A con una latencia T, se muestra como un valle al tiempo T en el histograma de A a B.

Sin embargo, las desviaciones de las distribuciones planas de los histogramas de correlación cruzada se pueden deber a múltiples factores como son interconexiones directas o difusas entre dos células, activaciones compartidas o interdependencias artificiales como en el caso de que una o ambas células presenten descargas rítmicas.

BIBLIOGRAFIA

- Aguilar, L., Borlone, M., Gallardo, R. y Palestini, M. Electrical activity of the pulvinar and EEG pattern. *Excerpta Medica Found, Amsterdam*, 1962.
- Allison, T. y Van Twyver, H. Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. II. Dormancy and hibernation. *Archives Italiennes de Biologie* 110: 195, 1972.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953.
- Arankowsky-Sandoval, G., Prospero-García, O., Aguilar-Roblero, R. y Drucker-Colín, R. Rapid eye movement (REM) sleep and ponto-geniculo-occipital (PGO) spike density are increased by somatic stimulation. *Brain Research* 400: 155-158, 1986.
- Ayala-Guerrero, F. y Vargas, L. Sleep and wakefulness in the lizard *Ctenosaura similis*. *Bol. Estud. Med. Biol.* 35: 25-33, 1987.
- Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Research* 306: 39-52, 1984.
- Berger, R.J. Oculomotor control: A possible function of REM sleep. *Psychol. Rev.* 76: 144-164, 1969.
- Berman, A.T. *The Brain Stem of the Cat*. Madison, W.I., University of Wisconsin Press, 1968.
- Bert, J. y Godet, R. Reaction d'éveil télencéphalique d'un dipneuste. *Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris)* 157: 1787-1790, 1963.
- Bizzi, E. y Brooks, D.C. Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Archives Italiennes de Biologie* 101: 666-680, 1963.
- Bowe-Anders, C., Adrien, J. y Roffwarg, H.P. Ontogenesis of ponto-geniculo-occipital activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. *Experimental Neurology* 43: 242-260, 1974.
- Bowker, R.M. Variability in the characteristics of pontogeniculo-occipital spikes during paradoxical sleep. *Experimental Neurology* 87: 212-224, 1985.

- Bowker, R.M. y Morrison, A.R. The startle reflex and PGO spike. *Brain Research* 102: 185-190, 1976.
- Bremer, F. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris)* 118: 1235-1242, 1935.
- Bremer, F. L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. *Bull. Acad. Roy. Méd. (Belgica)* 4: 68, 1937.
- Brodal, A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. London, Oxford University Press, 807 pp, 1969.
- Brooks, D.C. Localization of the lateral geniculate nucleus monophasic waves associated with paradoxical sleep in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 23: 123-133, 1967a.
- Brooks, D.C. Effect of bilateral optic nerve section on visual system monophasic wave activity in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 23: 134-141, 1967b.
- Brooks, D.C. Waves associated with eye movements in the awake and sleeping cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 24: 532-541, 1968a.
- Brooks, D.C. Localization and characteristics of the cortical waves associated with eye movements in the cat. *Experimental Neurology* 22: 603-613, 1968b.
- Brooks, D.C. y Bizzi, E. Brain Stem Electrical Activity During Deep Sleep. *Archives Italiennes de Biologie* 101: 648-665, 1963.
- Brooks, D.C. y Gershon, M.D. Eye movement potentials in the oculomotor and visual systems of the cat: A comparison of reserpine induced waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. *Brain Research* 27: 223-239, 1971.
- Brooks, D.C. y Gershon, M.D. An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital wave activity of the cat. *Neuropharmacology* 11: 499-510, 1972.
- Brooks, D.C. y Gershon, M.D. Amine repletion in the reserpinized cat: Effect upon PGO waves and REM sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 42: 35-47, 1977.
- Broughton, R. Phylogenetic evolution of sleep systems. En: *The Sleeping Brain*. (ed Chase, M.) Brain Information Service, Los Angeles, pp 2-7, 1972.
- Cadilhac, J., Passouant-Fontaine, T. y Passouant, P. Modification de l'activité de l'hipocampe suivant les divers stades du

- sommeil spontané chez le chat. *Rev. Neurol.* 105: 171-176, 1961.
- Callaway, C.W., Lydic, R., Baghdoyan, H.A. y Hobson, J.A. Pontogeniculooccipital Waves: Spontaneous Visual System Activity During Rapid Eye Movement Sleep. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 7(2): 105-149, 1987.
- Calvo, J.M. y Fernández-Guardiola, A. Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep* 7: 202-210, 1984.
- Carli, G. y Zanchetti, A. A study of pontine lesions supressing deep sleep in the cat. *Archives Italiennes de Biologie* 103: 751-788, 1965.
- Cespuglio, R., Faradji, H., Gómez, M.E. y Jouvet, M. Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. *Neuroscience Letters* 24: 135-138, 1981.
- Cespuglio, R., Gómez, M.E., Faradji, H. y Jouvet, M. Alterations in the sleep-waking cycle induced by cooling of the locus coeruleus area. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 54: 570-578, 1982.
- Chandler, S.H, Chase, M.H. y Nakamura, Y. Intracelular analisis of synaptic mechanisms controlling trigeminal motoneuron activity during sleep and wakefulness. *Journal of Neurophysiology* 44: 359-371, 1980.
- Chase, M.H. y Morales, F.R. Supraspinal control of spinal cord motoneuron membrane potential during active sleep. En: *Modulation of sensorimotor activity during alterations in behavioral states.* (ed Bandler, R.) Liss, 1984.
- Chouvet, G. y Gadea-Ciria, M. Analyse séquentielle de l'activité PGO chez le chat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 36: 597-607, 1974.
- Cohen, B y Feldman, M. Relationship of electrical activity in the pontine reticular formation and lateral geniculate body to rapid eye movements. *Journal of Neurophysiology* 31: 807-817, 1968.
- Corsi Cabrera, M. *Psicofisiología del sueño.* Trillas, México DF, 1983.
- Dahlstrom, A. y Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavia* 64 (247): 1-36, 1965.
- Delorme, F., Froment, J.L. y Jouvet, M. Suppression du sommeil par la p-chlorméthamphétamine et la p-chlorphénylalanine.

Comptes Rendus de la Societé de Biologie 160: 2347-2351, 1966.

- Delorme, F., Jeannerod, M. y Jouvét, M. Effets remarquables de la réserpine sur l'activité EEG phasique ponto-géniculo-occipitale. *Comptes Rendus de la Societé de Biologie* 159: 900-904, 1965.
- Dement, W. The occurrence of low voltage fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10: 291-296, 1958.
- Dement, W. y Kleitman, N. Cyclic variations of EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 9: 673-690, 1957a.
- Dement, W. y Kleitman, N. The relation of eye movement during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology* 53: 339-346, 1957b.
- Derbyshire, A.J., Rempel, B. y Forbes, R. The effect of anaesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *American Journal of Physiology* 116: 557-596, 1936.
- Dewan, E.M. The programming (P) hypothesis for REM sleep. En: *Sleep and dreaming*. (ed Hartmann, E.) Little Brown, Boston, pp 295-307, 1970.
- Drucker-Colín, R. y Bernal-Pedraza, J.G. Kainic acid lesions of gigantocellular tegmental field (FTG) neurons do not abolish REM sleep. *Brain Research* 272: 387-391, 1983.
- Drucker-Colín, R., Bernal-Pedraza, J., Fernández-Cancino, F. y Morrison, A.R. Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases the latency of rapid eye movement sleep (REM) sleep. *Brain Research* 278: 308-312, 1983.
- Dusan-Peyrethon, D., Peyrethon, J. y Jouvét, M. Etude quantitative des phénomènes phasiques du sommeil paradoxal pendant après sa déprivation instrumentale. *Comptes Rendus de la Societé de Biologie* 161: 2530-2533, 1967.
- Farber, J., Marks, G.A. y Roffwarg, H.P. Rapid eye movement sleep PGO-type waves are present in the dorsal pons of the albino rat. *Science* 209: 615-617, 1980.
- Feldman, M. y Cohen, B. Electrical activity in the lateral geniculate body of the alert monkey associated with eye movements. *Journal of Neurophysiology* 31: 455-466, 1968.
- Fishbein, W. y Gutwein, B.M. Paradoxical sleep and memory storage

- processes. *Behav. Biol.* 19: 425-464, 1977.
- Flanigan, W.F., Wilcox, R.H. y Rechtschaffen, A. The EEG and behavioral continuum of the crocodylian, *Caiman sclerops*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 34: 521, 1973.
- Friedman, L. y Jones, B.E. Computer graphics analysis of sleep-wakefulness state changes after pontine lesions. *Brain Research Bulletin* 13: 53-68, 1984.
- Fung, S.J., Boxer, P.A., Morales, F.R. y Chase, M.H. Hyperpolarizing membrane responses induced in lumbar motoneurons by stimulation of the nucleus reticularis pontis oralis during active sleep. *Brain Research* 248: 267-273, 1982.
- Glenn, L.L. y Dement, W.C. Membrane potential synaptic activity, and excitability of hindlimb motor neurons during wakefulness and sleep. *Journal of Neurophysiology* 46: 839-854, 1981a.
- Glenn, L.L. y Dement, W.C. Membrane resistance and rheobase of hindlimb motor neurons during wakefulness and sleep. *Journal of Neurophysiology* 46: 1076-1088, 1981b.
- Graybiel, A.M. Direct and indirect preoculomotor pathways of the brain stem: An autoradiographic study of the pontine reticular formation in the cat. *Journal of Comparative Neurology* 175: 37-78, 1977.
- Henn, V. Reticulo-oculomotor neurons: Specificity of discharge in relation to eye movements. *Neuroscience Research Program Bulletin* 18: 55-58, 1980.
- Henn, V., Buttner-Ennever, J.A. y Hepp, K. The primate oculomotor system. 1. Motoneurons. A synthesis of anatomical, physiological and clinical data. *Human Neurobiology* 1: 77-85, 1982a.
- Henn, V., Hepp, K. y Buttner-Ennever, J.A. The primate oculomotor system. 2. Premotor systems A synthesis of anatomical, physiological and clinical data. *Human Neurobiology* 1: 87-95, 1982b.
- Hess, W.R. Le sommeil. *Comptes Rendus de Biologie* 107: 1333-1364, 1931.
- Hobson, J.A. The effects of chronic brain-stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 19: 41-62, 1964.
- Hobson, J.A. Electrographic correlates of behavior in the frog with special reference to sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 22: 113, 1967.

- Hobson, J.A. Goins, O.B., Goins, C.J. Electroencephalographic correlates of behavior in tree frogs. *Nature* 220: 386, 1968.
- Hobson, J.A., Lydic, R. y Baghdoyan, H.A. Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *The Behavioral and Brain Sciences* 9: 371-448, 1986.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Pivik, R.T. y Friedman, R. Selective firing by cat pontine brainstem neurons in desynchronized sleep. *Journal of Neurophysiology* 37: 497-510, 1974.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W. y Wyzinsky, P.W. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189: 55-58, 1975.
- Hobson, R. Ocular phenomena in the two stages of sleep in the cat. *Experimental Neurology* 9: 36-43, 1964.
- Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K., Irie, M., Tsushima, T. y Shizume, K. Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology* 29: 20-29, 1969.
- Huttenlocher, P.R. Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking. *Journal of Neurophysiology* 24: 451-468, 1961.
- Ito, K. y McCarley, R.W. Alteration in membrane potential and excitability of cat medial pontine reticular formation neurons during changes in naturally occurring sleep-wake states. *Brain Research* 292: 169-175, 1984.
- Jeannerod, M. y Kiyono, S. Décharge unitaire de la formation réticulaire pontique et activité phasique ponto-géniculococcipitale chez le chat sous réserpine. *Brain Research* 12: 112-128, 1969a.
- Jeannerod, M. y Kiyono, S. Effets de la réserpine sur la response réticulaire aux stimulations sensorielles. *Brain Research* 12: 129-137, 1969b.
- Jeannerod, M. y Sakai, K. Occipital and geniculate potentials related to eye movements in the unanaesthetized cat. *Brain Research* 19: 361-377, 1970.
- Jones, B.E. Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Neuroscience Letters* 13: 285-293, 1979.
- Jones, B.E., Harper, S.T. y Halaris, A.E. Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain Research* 124: 473-496, 1977.

- Jouvet, M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables de différents phases du sommeil physiologique. *Archives Italiennes de Biologie* 100: 125-206, 1962.
- Jouvet, M. The states of sleep. *Scientific American* 216: 67-72, 1967.
- Jouvet, M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163: 32-41, 1969.
- Jouvet, M. Does a genetic programming of the brain occur during paradoxical sleep? En: *Cerebral correlates of conscious experience*. (eds Buser, P. y Rougel-Buser, A.) Elsevier, 1978.
- Jouvet, M. y Delorme, F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris)* 159: 895-899, 1965.
- Jouvet, M., Jeannerod, M y Delorme, F. Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 159: 1599-1604, 1965.
- Jouvet, M. y Michel, F. Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 153: 422-425, 1959.
- Jouvet, M., Michel, F. y Courjon, J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 153: 1024-1028, 1959a.
- Jouvet, M., Michel, F. y Courjon, J. L'activité électrique du rhinencéphale au cours du sommeil chez le chat. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 153: 101-105, 1959b.
- Kasamatsu, T. Maintained and evoked unit activity in the mesencephalic reticular formation of the freely behaving cat. *Experimental Neurology* 28: 450-470, 1970.
- Kaufman, L.S. Parachlorophenylalanine does not affect pontine-geniculate-occipital waves in rats despite significant effects on other sleep-waking parameters. *Experimental Neurology* 80: 410-417, 1983.
- Kimura, H., McGeer, P.L., Peng, J.H. y McGeer, E.G. The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *Journal of Comparative Neurology* 200: 151-201, 1981.
- Klaue, R. Etude polygraphique des différents états du sommeil. *J. Physiol. Neurol.* 47: 510-531, 1937.
- Laurent, J.P., Cespuglio, R. y Jouvet, M. Délimitation des voies

- ascendantes de l'activité ponto-géniculo-occipitale chez le chat. *Brain Research* 65: 29-52, 1974a.
- Laurent, J.P., Guerrero, F.A. y Jouvet, M. Reversible suppression of the geniculate PGO waves and of the concomitant increase of excitability of the intrageniculate optic nerve terminals. *Brain Research* 81: 558-563, 1974b.
- Lehmann, D. EEG, evoked potentials and eye image movement. En: *The control of eye movements*. Academic Press Inc., Nueva York, Londres, 1971.
- Lena, C. y Parmeggiani, P.L. Hippocampal theta rhythms and activated sleep. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* 22: 1964, 1964.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. Further observations on the rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81: 597-598, 1935a.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. Further observations on the rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 82: 198-200, 1935b.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* 21: 127-144, 1937.
- Lydic, R., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. The time-course of dorsal raphe discharge, PGO waves, and muscle tone averaged across multiple sleep cycles. *Brain Research* 274: 365-370, 1983.
- MacGregor, R.J. y Lewis, E.R. *Neural Modeling*. Plenum Press, Nueva York, 414 p, 1977.
- Marks, G.A., Farber, J. y Roffwarg, H.P. Metencephalic localization of ponto-geniculo-occipital waves in the albino rat. *Experimental Neurology* 69: 667-677, 1980.
- Matsumoto, J. y Jouvet, M. Effets de réserpine, DOPA et 5-HTP sur les deux états de sommeil. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 158: 2137-2140, 1964.
- McCarley, R.W. y Hobson, J.A. Single neuron activity in cat gigantocellular tegmental field: Selectivity of discharge in desynchronized sleep. *Science* 174: 1250-1252, 1971.
- McCarley, R.W. y Hobson, J.A. Discharge patterns of cat pontine brainstem neurons during desynchronized sleep. *Journal of Neurophysiology* 38: 751-766, 1975a.
- McCarley, R.W. y Hobson, J.A. Neuronal excitability over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science* 189: 58-60, 1975b.

- McCarley, R.W. e Ito, K. Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO wave generation. *Brain Research* 280: 343-348, 1983.
- McCarley, R.W., Nelson, J.P. y Hobson, J.A. Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: Correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. *Science* 201: 269-272, 1978.
- McCarley, R.W., Winkelman, J.W. y Duffy, F.H. Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: link to PGO waves and waking potentials. *Brain Research* 274: 359-364, 1983.
- McGinty, D.J. y Harper, R.M. Dorsal raphe neurons: Depression of firing during sleep in cats. *Brain Research* 101: 569-575, 1976.
- Mikiten, T.H., Niebyl, P.H. y Hendley, C.D. EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. *Fed. Proc.* 20: 327, 1961.
- Mitani, A., Ito, K., Hallanger, A.E., Wainer, B.H., Kataoka, K. y McCarley, R.W. Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Brain Research* 451: 397-402, 1988.
- Morales, F. y Chase, M.H. Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Experimental Neurology* 62: 821-827, 1978.
- Morgane, P.J., Bronzino, J.D. y Kennard, M.M. PGO wave activity and cortical EEG in the reserpinized, anesthetized cat. *Sleep* 4: 207-219, 1981.
- Morrison, A.R. y Pompeiano, O. Vestibular influences during sleep. IV. Functional relations between the vestibular nuclei and lateral geniculate nucleus during desynchronized sleep. *Archives Italiennes de Biologie* 104: 425-458, 1966.
- Moruzzi, G. Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement* 13: 231-256, 1960.
- Moruzzi, G. Active processes in the brain stem during sleep. *Harvey Lectures*: 233-397, 1963.
- Moruzzi, G. y Magoun, H. W., Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1: 455-473, 1949.
- Mouret, J., Jeannerod, M. y Jouvet, M. L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez

- le chat. *Journal of Physiology* 55: 305-306, 1963.
- Munson, J.B. Eye movement potentials following visual deafferentation. *Brain Research* 66: 435-442, 1974.
- Nelson, J.P., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. REM sleep burst neurons, PGO waves and eye movement information. *Journal of Neurophysiology* 50: 784-797, 1983.
- Netick, A., Orem, J. y Dement, W.C. Neuronal activity specific to REM sleep and its relationship to breathing. *Brain Research* 120: 197-207, 1977.
- Orem, J. Medullary respiratory neuron activity: Relationship to tonic and phasic REM sleep. *Journal of Applied Physiology* 48: 54-65, 1980.
- Paré, D., Curró Dossi, R., Datta, S. y Steriade, M. Brainstem genesis of reserpine-induced ponto-geniculo-occipital waves: an electrophysiological and morphological investigation. *Experimental Brain Research* 81: 533-544, 1990.
- Paul, K. y Dittrichová, J. The process of falling asleep in infancy. *Activ. nerv. sup. (Praha)* 19: 272-273, 1977.
- Peterson, B.W. Participation of pontomedullary reticular neurones in specific motor activity. En: *The reticular formation revisited*. (eds Hobson, J.A y Brazier, M.A.B.) Raven Press, Nueva York, 1980.
- Petsche, H., Stumpf, C. y Gogolak, G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 14: 202-211, 1962.
- Polc, P. y Monnier, M. An activating mechanism in the pontobulbar raphe system of the rabbit. *Brain Research*, 22: 47-61, 1970.
- Pompeiano, O. The neurophysiological mechanisms of the postural and motor events during desynchronized sleep. *Proceedings of the Association of Research in Nervous and Mental Disease*. 45: 351-423, 1967.
- Pompeiano, O. Cholinergic activation of reticular and vestibular mechanisms controlling posture and eye movements. En: *The reticular formation revisited*. (eds Hobson, J.A y Brazier, M.A.B.) Raven Press, Nueva York, 1980.
- Pompeiano, O. y Hoshino, K. Tonic inhibition of dorsal pontine neurons during the postural atonia produced by an anticholinesterase in the decerebrate cat. *Archives Italiennes de Biologie* 114: 310-340, 1976.

- Ramón y Cajal. *Histologie du système nerveux*, vol 1. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1952.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. (USPHS Publication # 204), 1968.
- Reihnberger y Jasper. Electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat. *American Journal of Physiology* 119: 186-196, 1937.
- Reinoso-Suarez, F. *Topographischer Hirnatlas der Katze, für experimental-physiologische Untersuchungen*. Darmstadt, Merck, 1961.
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.N. y Dement, W.C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619, 1966.
- Ruch-Monachon, M.A., Jalfre, M. y Haefly, W. Drugs and PGO waves in the lateral geniculate body of the curarized cat. I. PGO wave activity induced by Ro4-1284 and by p-chlorophenylalanine (PCPA) as a basis for neuropharmacological studies. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 219: 251-268, 1976a.
- Ruch-Monachon, M.A., Jalfre, M. y Haefly, W. Drugs and PGO waves in the lateral geniculate body of the curarized cat. I. PGO wave activity and brain 5-hydroxytryptamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 219: 269-286, 1976b.
- Saito, H., Sakai, H. y Jouvet, M. Discharge patterns of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. *Brain Research* 134: 59-72, 1977.
- Sakai, K. Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: *The reticular formation revisited*. (eds Hobson, J.A y Brazier, M.A.B.) Raven Press, Nueva York, pp 427-447, 1980.
- Sakai, K. Central mechanisms of paradoxical sleep. En: *Experimental brain research. Suplemento 8, Sleep mechanisms* (eds Borbély, A. y Valatx, J.L.) Springer, 1984.
- Sakai, K. Executive Mechanisms of Paradoxical Sleep. *Archives Italiennes de Biologie.* 126: 239-257, 1988.
- Sakai, K. y Cespuglio, R. Evidence for the presence of eye movement potentials during paradoxical sleep in cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 41: 37-48, 1976.
- Sakai, K. y Jouvet, M. Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Re-*

- Sakai, K., Petitjean, F. y Jouviet, M. Effects of ponto-mesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs in unanesthetized cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 41: 49-63, 1976.
- Sastre, J.P. Sakai, K., Jouviet, M. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brain Research* 229: 147-161, 1981.
- Schade, J.P. y Weiler, I.J. EEG patterns of the goldfish (*Carassius auratus*). *Journal of Experimental Biology* 36: 435-452, 1959.
- Scheibel, M.E. y Scheibel, A.B. Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core. En: *Reticular formation of the brain* (eds Jasper, H.H., Proctor, L.D., Knighton, R.S., Noshay, W.S. y Costello, R.T.) Little Brown, 1958.
- Shiromani, P.J., Armstrong, D.M., Berkowitz, A., Jeste, D.V. y Gillin, J.C. Distribution of Choline Acetyltransferase Immunoreactive Somata in the Feline Brainstem: Implications for REM Sleep Generation. *Sleep* 11(1): 1-16, 1988.
- Shiromani, P.J., Armstrong, D.M. y Gillin, J.C. Cholinergic neurons from the dorsolateral pons project to the medial pons: a WGA-HRP and choline acetyltransferase immunohistochemical study. *Neuroscience Letters* 95: 19-23, 1988.
- Sheu, Y., Nelson, J.P. y Bloom, F.E. Discharge patterns of cat raphe neurons during sleep and waking. *Brain Research* 73: 263-276, 1974.
- Siegel, J.M. Brainstem Mechanisms Generating REM Sleep. En: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (eds Kryger, M.H., Roth, T. y Dement, W.C.) pp 104-120, 1988.
- Siegel, J.M., McGinty, D.J. y Breedlove, S.M. Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. *Experimental Neurology* 56: 533-573, 1977.
- Siegel, J.M. y Tomaszewski, K.S. Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cat. 1. Cells related to axial, limb, eye, and other movements. *Journal of Neurophysiology* 50: 696-716, 1983a.
- Siegel, J.M., Tomaszewski, K.S. y Wheeler, R.L. Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cat. 2. Cells related to facial movements. *Journal of Neurophysiology* 50: 717-723, 1983b.
- Simon, R., Gershon, M.D. y Brooks, D.C. The role of the raphe

- nuclei in the regulation of PGO wave activity. *Brain Research* 58: 313-330, 1973.
- Snider, R.S. y Niemer, W.T. *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. Chicago, The University of Chicago Press, 1961.
- Steriade, M. Cortical long-axoned cells and putative interneurons during the sleep-waking cycle. *Behavioral and Brain Sciences* 3: 465-514, 1978.
- Steriade, M. Mechanisms underlying cortical activation: Neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. En: *Brain mechanisms and perceptual awareness*. (eds Pompeiano, O. y Ajmone-Marsan, C.) Raven Press, 1981.
- Steriade, M. The excitatory-inhibitory response sequence in thalamic and neocortical cells: State related changes and regulatory systems. In: *Dynamic aspects of neocortical function* (eds Edelman, G.M., Gall, W.E. y Cowan, W.M.) Wiley, 1984.
- Steriade, M. y Deschenes, M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Research Reviews* 8: 1-63, 1984.
- Steriade, M. y Hobson, J.A. Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Progress in Neurobiology* 6: 153-376, 1976.
- Steriade, M., Paré, D., Datta, S., Oakson, G. y Curró Dossi, R. Different Cellular Types in Mesopontine Cholinergic Nuclei Related to Ponto-Geniculo-Occipital Waves. *Journal of Neuroscience* 10(8): 2560-2579, 1990.
- Steriade, M., Ropert, N., Kitsikis, A. y Oakson, G. Ascending activation neuronal networks in midbrain reticular core and related rostral systems. En: *The reticular formation revisited*. (eds Hobson, J.A y Brazier, M.A.B.) Raven Press, Nueva York, 1980.
- Sterman, M.B., Knauss, T., Lehman, D y Clemente, C.D. Circadian sleep and waking pattern in the laboratory cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 19: 509-517, 1965.
- Stern, W.C. y Morgane, P.J. Theoretical view of REM sleep function: maintenance of catecholamine systems in the central nervous system. *Behav. Biol.* 11: 1-32, 1974.
- Stern, W.C., Morgane, P.J. y Bronzino, J.D. LSD: Effects on sleep patterns and spiking activity in the lateral geniculate nucleus. *Brain Research* 41: 199-204, 1972.
- Susic, V.T. y Kovacevic, R.M. Sleep patterns in the owl *Strix aluco*, *Physiology and Behavior* 11: 313-317, 1973.

- Tauber, E.S., Roffwarg, H.P. y Weitzman, E.D. Eye movements and electroencephalogram activity during sleep in diurnal lizards. *Nature* 212: 1612, 1966.
- Thomas, J. y Benoit, O. Individualisation d'un sommeil à ondes et activité phasique. *Brain Research* 5: 221-235, 1967.
- Trulson, M.E. y Boys, R. Effects of chronic administrations of d-amphetamine on PGO wave activity in the cat. *Neuropharmacology* 23: 1151-1160, 1984.
- Vanderwolf, C.H. y Robinson, T.E. Reticulo-cortical activity and behavior: A critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behav. Brain Sci.* 4: 459-514, 1981.
- Van Twyver, H. y Allison, T. A polygraphic and behavioral study of sleep in the pigeon (*Columba livia*). *Experimental Neurology* 35: 138-153, 1972.
- Vasilescu, E. Sleep and wakefulness in the tortoise (*Emys orbicularis*). *Rev. Roum. Biol. Zool. (Bucharest)* 15:177, 1970.
- Vertes, R.P. An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *Journal of Neurophysiology* 46: 1140-1159, 1981.
- Vertes, R.P. Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Progr. Neurobiol.* 19: 159-186, 1982.
- Vertes, R.P. A life-sustaining function for REM sleep: a theory. *Neuroscience & Behavioral Reviews* 10: 371-376. 1986.
- Villablanca, J. Behavioral and polygraphic study of "sleep" and "wakefulness" in chronic decerebrate cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 21: 562-577, 1966.
- Vuillon-Cacciuttolo, G y Seri, B. Effets de la section des nerfs optiques chez le babouin sur l'activité A Type de pointes génoùilles et corticales au cours des divers états de vigilance. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 44: 754-768, 1978.
- Walberg, F. Crossed reticulo-reticular projections in the medulla, pons and mesencephalon. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 143: 127-134, 1974.
- Walker, J.M. y Berger, R.J. Sleep as an adaptation for energy conservation functionally related to hibernation and shallow torpor. En: *Progress in Brain Research*, Volumen 53, *Adaptive Capabilities of the Nervous System.* (eds McConnell, P.S., Boer, G.J., Romijn, H.J., van de Poll, N.E. y Corner, M.A.), pp 255-278, 1980.
- Webb, W.B. Ontogenia del sueño. En: *Avances en la investigación*

del sueño y sus trastornos. (eds Buéla-Casal, G. y Navarro-Humanes, J.F.) Siglo XXI, Madrid, pp 29-46, 1990.

Webster, H.H. y Jones, B.E. Kainic acid lesions of pontomesencephalic cholinergic neurons: Effects upon sleep-wakefulness states. *Soc. Neurosci. Abstr.* 12: 155, 1986.