

221
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

" PARTICIPACION DE LA AMIGDALA DEL
LOBULO TEMPORAL EN LA REGULACION DEL
SUEÑO Y LOS FENOMENOS FASICOS DEL SUEÑO
CON MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS
DEL GATO "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A:
KARINA SIMON ARCEO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE MARIA CALVO Y OTALORA

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

*A mi padre, simbolo de
honestidad, rectitud y
bondad. Base de mi
vida.*

*A mi madre, por ser mi
amiga, compañera, sinónimo
de cariño, comprensión y
ternura. Guía de mi camino.*

*A Youssef y Ale, por ser
el mejor equipo de mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

Con agradecimiento y admiración al Dr. José M. Calvo, por su apoyo y excelente orientación en el desarrollo de la presente tesis y en mi carrera académica y científica.

Al Dr. Fernández-Guardiola por su constante apoyo en mi carrera científica.

Al Dr. Alfonso Salgado, Mtro. Fernando Vázquez y a la Dra. María Corsi por los comentarios y sugerencias sobre este trabajo de tesis.

A mis abuelos, tíos y primos de las familias Arceo-Escalante y Simón-Domínguez por su inmenso cariño a lo largo de mi vida.

A Sheyla Mejía, por ser una persona con mentalidad diferente a la de otras gentes, por compartir conmigo su formación académica y su amistad.

A los Sres. Carlos Jiménez Rodríguez y Carlos Camacho García, por su excelente ayuda técnica durante el desarrollo y análisis de los experimentos.

A Constanza Alcaráz, Enrique Pérez-Garci, Rubén González, Diana Posadas, Sergio Márquez, Alicia Lara y Vladimir Orduña gracias por su cariño y amistad incondicional.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Cronobiología de la División de Investigaciones en Neurociencias, del Instituto Mexicano de Psiquiatría, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, proyecto 3564-N9311).

... " Y los hombres deben saber
que de ningún otro lado,
sino de aquí (del cerebro)
proviene las alegrías, las delicias,
las risas, las diversiones y los pesares,
tristezas, desesperanzas, lamentaciones.

Y por él, de un modo especial,
adquirimos la sabiduría y
el conocimiento "....

... " Y por el mismo órgano
nos volvemos locos y delirantes,
nos asaltan miedos y temores,
algunos por la noche y
otros durante el día.
Y en sueños, extraños desvaríos
cuidados que no son adecuados;
ignorancia de las circunstancias presentes,
falta de ilación o incapacidad.

Todas estas cosas las sufrimos desde
el cerebro, cuando no está sano "....

HIPÓCRATES (460-335 A.C)
En la Enfermedad Sagrada

INDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
I. INTRODUCCIÓN	5
II. FASES DEL SUEÑO EN EL GATO	
1. Estado de Vigilia	9
1.1 Aspectos Conductuales	9
1.2 Aspectos Poligráficos	9
1.3 Aspectos Fisiológicos	10
2. Sueño de Ondas Lentas	
2.1 Aspectos Conductuales	11
2.2 Aspectos Poligráficos	11
2.3 Aspectos Fisiológicos	12
3. Sueño con Movimientos Oculares Rápidos	
3.1 Aspectos Conductuales	15
3.2 Aspectos Poligráficos	15
3.3 Aspectos Fisiológicos	16
III. FENÓMENOS TÓNICOS DEL SUEÑO REM	28
1. Actividad Electroencefalográfica Rápida	28
2. Atonía Muscular	29
3. Actividad theta Hipocámpica	30
IV. FENÓMENOS FÁSICOS DEL SUEÑO REM	32
1. Movimientos Oculares Rápidos	32
2. Actividad PGO	34
2.1 Aspectos cuantitativos de la actividad PGO	35
2.2 Generación pontina de la actividad PGO	37
2.3 Aspectos Farmacológicos de la actividad PGO	42

2.3.1 Regulación monoaminérgica de la actividad PGO	42
2.3.2 Efecto de la manipulación colinérgica sobre la actividad PGO	44
V. SISTEMA LÍMBICO	53
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
VII. HIPÓTESIS	54
VIII. OBJETIVOS	54
IX. MATERIAL Y MÉTODO	
1. Material	55
2. Sustancias	55
3. Aparatos	55
4. Procedimiento	56
4.1 Sujetos Experimentales	56
4.2 Intervención Quirúrgica	56
4.3 Registros Poligráficos	57
4.4 Aplicación de Carbacol	58
4.5 Verificación Histológica	59
4.6 Análisis de las diferentes Fases de Sueño	59
4.7 Análisis de la Actividad PGO	60
4.8 Análisis Estadístico	60
X. RESULTADOS	
1. Aspectos Cualitativos	62
2. Aspectos Cuantitativos	69
2.1 Localización de los sitios de microinyección del carbacol	69
2.2 Efecto del carbacol sobre la organización del sueño	69
2.3 Efecto del carbacol sobre las características intrínsecas de la actividad PGO	75
XI. DISCUSIÓN	80
XII. CONCLUSIONES	91
XIII. APÉNDICE	92
XIII. REFERENCIAS	97

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormona adenocorticotrófica
AMG	Amígdala del Lóbulo Temporal
AP	Antero-posterior
BC	Brachium Conjunctivum
CGL	Cuerpo Geniculado Lateral
CTG	Campo Tegmental Gigantocelular
CTM	Campo Tegmental Magnocelular
DAG	Diacilglicerol
DOPA	Dopamina
EEG	Actividad Electroencefalográfica
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
FLC	Fosfolipasa C
FRP	Formación Reticular Pontina
L	Lateral
LC	Locus coeruleus
LC- α	Locus coeruleus alfa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LDT	Núcleo Tegmental Laterodorsal
MORs	Movimientos Oculares Rápidos

MV	Médula Ventromedial
NC	Núcleo Central Amigdalino
NE	Norepinefrina
NRD	Núcleo del Rafe Dorsal
NRM	Núcleo reticular magnocelular
PBL	Región Parabraquial
PCC	Proteína Cinasa C
PCPA	Paraclorofenilalanina
Peri-LC- α	Peri-locus coeruleus alfa
PGO	Potenciales ponto-genículo-occipitales
POMC	Proopiomelanocortina
PPT	Pedúnculo Pontino Tegmental
REM	Sueño con Movimientos Oculares Rápidos
RPC	Núcleo reticularis pontis caudalis
RPO	Núcleo reticulares pontis oralis
SOL	Sueño de Ondas Lentas
SOL-I	Sueño de Ondas Lentas I
SOL-II	Sueño de Ondas Lentas II
SPHOL	Sueño Fásico en Ondas Lentas
V	Vertical
VIP	Polipéptido Intestinal Vasoactivo

RESUMEN

Durante el dormir ocurren alternativamente dos estados de sueño, el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El sueño REM se distingue poligráficamente de desincronización EEG, atonía muscular, movimientos oculares rápidos (MORs) y siempre está precedido (20 a 30 segundos) por períodos transicionales donde comienzan a aparecer los potenciales ponto-genículo-occipitales (PGO), a estos períodos se les denomina sueño fásico en ondas lentas (SPHOL). El sueño REM también se acompaña de ensoñaciones constituidas por fenómenos alucinatorios, cambios emocionales y vegetativos, que aparecen concomitantemente con los MORs y los potenciales PGO; pero no se conoce con precisión la integración cerebral de éstas. Los mecanismos del sueño REM se integran en diversas regiones pontinas del tallo cerebral. Sin embargo, ha sido poco estudiada la interacción neurofisiológica y neuroquímica de estas regiones con estructuras del sistema límbico, donde se integran las emociones, los cambios vegetativos en respuesta a éstas, y que también participa en la generación de fenómenos alucinatorios.

La amígdala del lóbulo temporal (AMG) forma parte del sistema límbico y a través de su núcleo central, que contiene células colinérgicas, proyecta y recibe fibras de la región parabraquial (PBL), que participa en la generación de potenciales PGO. Se ha demostrado que los potenciales PGO se propagan desde su origen pontino hacia la AMG y que ésta, facilita la aparición de los potenciales PGO. Estos hallazgos sugieren que el núcleo central amigdalino, a través de un mecanismo colinérgico, participa en la instalación del sueño REM y en la integración de los fenómenos alucinatorios, los cambios emocionales y las variaciones vegetativas que componen a las ensoñaciones.

El objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto de la activación colinérgica de los diferentes núcleos amigdalinos (central, basal, lateral y basolateral), sobre la densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO, la tasa diaria de las diferentes fases de vigilia, SOL, los episodios de SPHOL y del sueño REM.

Se utilizaron gatos adultos en preparación crónica con electrodos para el registro del sueño y de los potenciales PGO, y con cánulas guía en ambas AMG para la aplicación de microinyecciones de carbacol en los núcleos amigdalinos. Después de un período de recuperación quirúrgica y de habituación a las condiciones de registro, se realizaron 3 registros poligráficos del sueño en situaciones de control durante 8 horas. Posteriormente se aplicó, de manera unilateral o bilateral, una microinyección de carbacol en dosis de 4 μ g, 8 μ g o 16 μ g disueltas en 0.25 μ l, 0.50 μ l o 1.0 μ l de solución salina respectivamente, en el núcleo central, basal, lateral o basolateral de la AMG. El día de la microinyección y los siguientes 4 días se realizaron registros poligráficos de sueño durante 8 horas.

La actividad PGO fue grabada en cintas magnéticas para su análisis computacional, mediante el cual se determinó el efecto de la aplicación carbacol en el núcleo central amigdalino, sobre la

densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO. A partir de los registros poligráficos se valoraron visualmente las diferentes fases de vigilia, SOL y sueño REM. El análisis estadístico del porcentaje, número, duración promedio y latencia de cada una de las fases de vigilia y sueño se calcularon mediante un programa computacional para la valoración del sueño en el gato. Todas estas variables se promediaron en situaciones de control y en cada uno de los 5 días posteriores a la aplicación de las diferentes dosis de carbacol, así como de acuerdo al sitio de microinyección.

Las diferencias entre los valores promedio de la densidad y el patrón de ocurrencia de la actividad PGO, obtenidos en situaciones de control y bajo el efecto de la microinyección de carbacol (4 μ g) en el núcleo central amigdalino, se valoraron mediante las pruebas ANOVA y "t" de Student. De la misma forma se evaluaron las diferencias entre los valores promedio obtenidos en situaciones de control y bajo el efecto de las diferentes dosis de carbacol aplicadas en los núcleos amigdalinos.

Los resultados mostraron que una simple microinyección de carbacol en el núcleo central de la AMG, provoca el aumento significativo y duradero (5 días) del sueño REM y de los periodos SPHOL, siendo este aumento de mayor magnitud con las dosis más altas (8 y 16 μ g) Por otra parte, la microinyección de carbacol (4 μ g/0.25 μ l) en el núcleo central amigdalino también provocó el aumento progresivo y duradero de la densidad de potenciales PGO durante los periodos de SPHOL y del sueño REM. El carbacol también produjo cambios en el patrón de ocurrencia de los potenciales PGO en ambas fases de sueño, que consistieron en un aumento significativo de la densidad de las salvas de estos potenciales.

Estos resultados apoyan importantemente la hipótesis de que el núcleo central de la AMG participa en el control colinérgico de los potenciales PGO y en la instalación del sueño REM. Se concluye que la AMG es una estructura límbica prosencefálica que juega una papel en la instalación del sueño REM.

I. INTRODUCCIÓN

La vigilia y el sueño son estados fisiológicos que se suceden de manera cíclica. Estos estados se componen de fenómenos vegetativos, conductuales, neurofisiológicos y neuroquímicos diferentes. Debido a esta variedad de fenómenos, el sueño y la vigilia han sido estudiados por separado, sin embargo, se deben considerar como estados dependientes entre sí, pues la alteración de uno repercute sobre el desarrollo adecuado del otro.

El sueño puede definirse como un estado normal fácilmente reversible, recurrente y espontáneo, durante el cual disminuye la atención a la estimulación externa.

Los primeros estudios sobre el sueño se basaron en observaciones conductuales, de cambios posturales en sujetos sanos y en el análisis de las ensoñaciones mediante el método introspectivo. Posteriormente, se analizaron los cambios en los fenómenos vegetativos que ocurrían durante el dormir, tales como la presión arterial, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca o el diámetro pupilar. A partir del descubrimiento del electroencefalograma, realizado por Berger (1930), el estudio del sueño se centró en la búsqueda de correlaciones entre la conducta de dormir y la actividad eléctrica cerebral.

Más tarde, la investigación del sueño fue abordada desde dos puntos de vista: el neurofisiológico y el neurohumoral. El estudio neurofisiológico tuvo su origen en las observaciones de Bremer (1960), sobre las preparaciones *encéphale isolé* (encéfalo aislado), que consiste en una sección total practicada a nivel cervical alto, con la que se separa la médula espinal del encéfalo, y *cerveau isolé* (cerebro aislado) en la que se separa el tallo cerebral del resto del cerebro. Bremer encontró que la preparación encéfalo aislado produce una oscilación entre la vigilia y el sueño, pero con una tendencia marcada hacia la sincronización electroencefalográfica y los signos oculares del sueño; y

en la preparación de cerebro aislado la actividad eléctrica del animal permanece siempre sincrónica, salvo breves períodos de alertamiento. Más tarde, Moruzzi y Magoun (1949) demostraron que al estimular la formación reticular de animales experimentales, con pulsos eléctricos de alta frecuencia y bajo voltaje, hay un incremento del nivel de activación cerebral. Todos estos estudios permitieron considerar al sueño como un proceso pasivo, resultante de una disminución de la vigilia, producto de la desaferentación sensorial. Actualmente, considerar al sueño como un fenómeno pasivo no es correcto, sin embargo una aportación valiosa de estos autores, fue la demostración de que la región comprendida entre los colículos y el bulbo es importante para la integración de la vigilia y el sueño.

Por otro lado, Hess (1944) logró inducir sueño mediante la estimulación eléctrica del tálamo y el hipotálamo posterior, demostrando así que el sueño era el producto de la activación de regiones cerebrales específicas, es decir, un proceso activo.

Desde el punto de vista neurohumoral, Piéron (1913) argumentaba que el sueño era el resultado de la acumulación de factores humorales (hipnotoxinas) y consideraba que algunos compuestos hipnógenos acumulados en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo, durante la vigilia, alcanzaban un nivel depresor de las zonas de integración de la vigilia. Estos estudios también demostraron que el sueño es un fenómeno activo, producto de la síntesis de factores hipnógenos.

Posteriormente con la ayuda de la electroencefalografía, se hicieron intentos por clasificar las diferentes etapas del sueño, según la proporción de ondas lentas que aparecían, denominándolas como etapas A, B, C, D del sueño (Loomis et al., 1937).

Más tarde, Aserinsky y Kleitman (1953) descubrieron que las diferentes fases del sueño de ondas lentas son interrumpidas periódicamente por una etapa de sueño caracterizada por actividad electroencefalográfica (EEG) rápida y de bajo voltaje, acompañada de movimientos oculares rápidos

(MORs). A esta etapa la denominaron sueño con movimientos oculares rápidos o sueño REM (del inglés *rapid eye movements*).

El descubrimiento de Aserinsky y Kleitman impulsó la búsqueda de las relaciones entre el sueño REM y diversos cambios cerebrales y periféricos. Así, Dement y Kleitman (1957) descubrieron que los MORs del sueño REM aparecen concomitantemente con las ensoñaciones. Estos trabajos fueron de gran relevancia, pues por primera vez se estableció la relación entre las ensoñaciones y un estado fisiológico cerebral. Más tarde, Hartman (1967) describió que las ensoñaciones se componen de fenómenos sensoriales, cambios emocionales y episodios alucinatorios. Posteriormente, se demostró que las ensoñaciones también se acompañan de cambios en las funciones vegetativas (Orem, 1980).

Por otra parte, el descubrimiento del sueño REM hizo necesaria una nueva clasificación de las fases de sueño. Gracias a un comité internacional encabezado por Rechtschaffen y Kales (1968), las fases del sueño en el hombre se clasifican de acuerdo a sus características poligráficas en Fase de vigilia, Fase I, II, III y IV del sueño en ondas lentas y sueño REM. Actualmente las fases III y IV del sueño en ondas se consideran como una sola, denominada sueño Delta.

Los estudios sobre sueño han tenido como principal objetivo el delimitar las estructuras cerebrales que participan en la integración y modulación de cada una de las fases de éste, e identificar a través de qué neurotransmisor o factor humoral pueden ser moduladas. Todo esto ha sido posible debido a los estudios en animales experimentales, pues la mayoría de las aves y mamíferos estudiados hasta el momento, presentan las diferentes etapas de sueño de ondas lentas (SOL) y episodios de sueño REM (Jouvet, 1972).

Un animal ampliamente utilizado en estas investigaciones ha sido el gato, pues además de presentar las diferentes fases del sueño, se ha demostrado que una lesión en la región caudal del *locus coeruleus* (LC) y el tegmento pontino, provoca la aparición del tono muscular durante el sueño REM, lo que le permite desplegar conductas elaboradas de origen instintivo, como huida, furia, agresión, predación y reacciones de orientación, mientras que permanece con los ojos cerrados (Jouvet y Michel, 1959). Este fenómeno ha sido corroborado por varios investigadores y se le ha denominado como "conducta onírica del gato" (Jouvet y Delorme, 1965; Henley y Morrison, 1969; Sastre y Jouvet, 1979; Hendriks et al., 1982). Estas características, validan la utilización de esta especie animal en la investigación de los mecanismos de las diferentes fases del sueño y de las bases biológicas de las ensoñaciones.

Debido a lo anterior y al hecho de que el gato fue la especie animal utilizada en el trabajo experimental de la presente tesis, a continuación se describirán las características poligráficas de sus diferentes estados de vigilia y sueño, así como el estado actual del conocimiento sobre los mecanismos neurobiológicos de éstos.

II. FASES DE SUEÑO EN EL GATO

I. Estado de Vigilia

1.1 Aspectos Conductuales

Durante el estado de vigilia se presentan una gran variedad de conductas, que van desde conductas espontáneas, donde el gato puede realizar desde una actividad motora espontánea, hasta conductas elaboradas en respuesta a la estimulación ambiental (reacción de orientación).

1.2 Aspectos Poligráficos

En el gato, el estado de alerta muestra una actividad electrocortical y subcortical con frecuencias rápidas (23-30 cps) de bajo voltaje (20-30 μ V), y una actividad más lenta (5-7 cps) en la porción rostral del hipocampo. En la vigilia atenta, el tono muscular es elevado y conductualmente existen manifestaciones vegetativas características del estado de actividad, así como relajación pupilar y contracción de las membranas nictitantes (Jouvet, 1967). Durante la vigilia tranquila, la actividad cortical alcanza una frecuencia entre los 5 y 8 cps, mientras que en las regiones subcorticales la actividad EEG permanece elevada (Figura 1).

Cuando el animal se encuentra atento y mueve los ojos en función de la estimulación externa, se registra una actividad eléctrica fásica que recibe el nombre de potenciales de movimiento ocular (Brooks, 1968; Brooks y Gershon, 1971). Estos potenciales pueden registrarse en la región pontina, en el cuerpo geniculado lateral (véase Figura 1) y en la corteza occipital, siempre se presentan después del movimiento ocular, su amplitud depende de la velocidad del movimiento ocular y se ha descrito que en la oscuridad disminuyen de voltaje (Jouvet, 1972). Varios autores han descrito que

los potenciales de movimiento ocular tienen un componente retineal y uno no retineal (Sakai et al., 1976) y que la región comprendida alrededor del *Brachium conjunctivum* (BC) es de particular importancia para la generación y transmisión de estos potenciales.

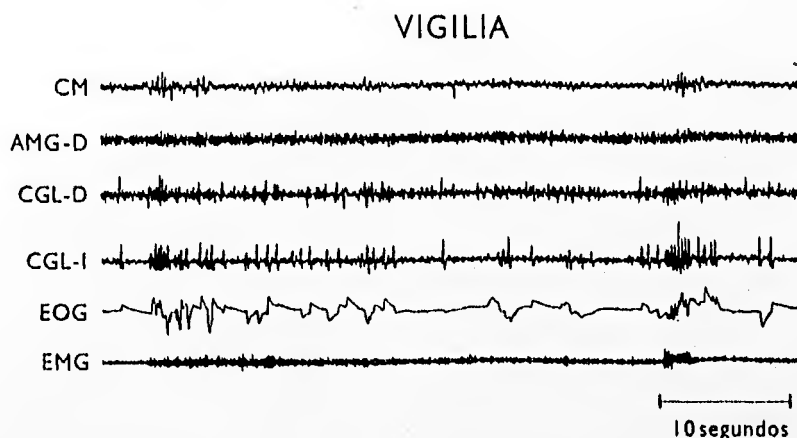


FIGURA 1. Trazo poligráfico del gato obtenido durante el estado de vigilia. Nótese la elevación del tono muscular, los movimientos oculares y los potenciales de movimiento ocular, registrados en el cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo (CGL-D y CGL-I respectivamente). CM, corteza motora; AMG-D, amígdala del lóbulo temporal derecho; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

1.3 Aspectos Fisiológicos

La vigilia es un estado cerebral que resulta de la activación de algunas áreas del sistema nervioso central. Dentro de ellas se ha propuesto a la formación reticular del tallo cerebral como una de las más importantes en el control de la vigilia (Moruzzi y Magoun, 1949). Jouvét (1967), propuso que las áreas diencefálicas son las inductoras de la actividad cortical rápida y señaló que el hipotálamo posterior es otra de las áreas extra-reticulares que también juega un papel en el mantenimiento del estado conductual de alerta.

2. Sueño de ondas lentas (SOL)

2.1 Aspectos Conductuales

Durante la fase de SOL-I, el gato adopta la postura de "esfinge" manteniendo inicialmente la cabeza erguida, dejándola caer progresivamente, y se presentan el cierre palpebral y la relajación de las membranas nictitantes. En la fase de SOL-II, el animal apoya la cabeza en sus patas delanteras, la actividad muscular sigue disminuyendo. Además de estos cambios conductuales se aprecia la lentificación de la frecuencia cardiaca y respiratoria, además de una disminución de la temperatura y de la presión arterial. No se producen movimientos oculares y la pupila está ligeramente miótica (Jouvet, 1967).

2.1 Aspectos Poligráficos

En el gato, el SOL solamente se divide en dos etapas. La fase I (SOL-I), que se caracteriza por la aparición de husos de sueño (15-16 cps) mezclados con ondas lentas (3-4 cps) de alto voltaje y con frecuencias rápidas (13-26 cps), acompañándose además de una estabilización y disminución del tono muscular en relación a la vigilia. Además se aprecia la desaparición de los movimientos oculares. La fase II (SOL-II) se caracteriza por la actividad delta (0.5-4 cps) sostenida y de alto voltaje, que a veces alterna con husos de sueño. El tono muscular durante esta fase se encuentra más relajado (Figura 2). Después de algunos minutos de iniciada esta fase del sueño, comienzan a aparecer los potenciales ponto-genículo-occipitales (PGO), que siempre preceden al sueño REM (20 a 30 segundos). A estos períodos transicionales entre el SOL y el sueño REM, se les ha dado el nombre de sueño fásico en ondas lentas (SPHOL, del francés *sommeil phasique a ondes lentes*) (Thomas y Benoit, 1967) (Figura 3).

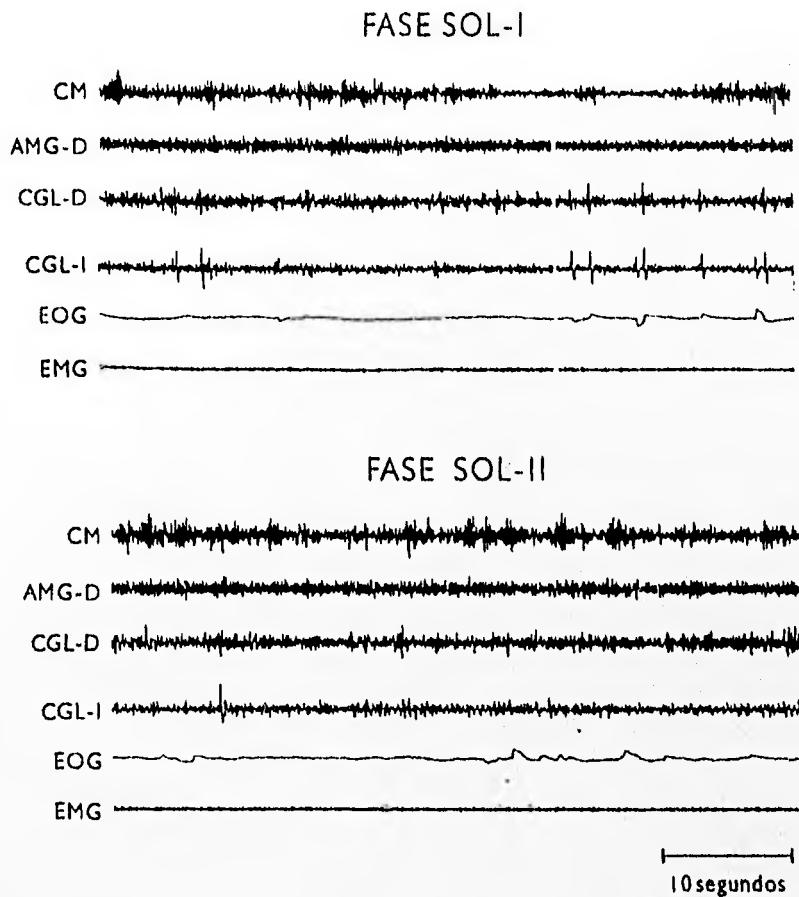


FIGURA 2. Trazo poligráfico obtenido durante las fases del sueño de ondas lentas I (SOL-I) y sueño de ondas lentas II (SOL-II). Nótese que en la fase SOL-I aparecen pequeños husos de sueño, disminuye el tono muscular, los potenciales de movimiento ocular y los movimientos oculares rápidos. En la fase SOL-II aumentan los husos de sueño y el tono muscular se encuentra más relajado. CM, corteza motora; AMG, amígdala del lóbulo temporal derecha; CGL-D y CGL-I, cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo respectivamente; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

2.3 Aspectos Fisiológicos

Los estudios realizados por Jouvet (1972), sugieren que dos regiones del tallo cerebral controlan el SOL y el sueño REM. La región localizada en la línea media a lo largo del puente, incluyendo los núcleos del rafe, desempeña un papel decisivo en la instalación del SOL. Las lesiones de ésta región producen un animal con insomnio transitorio. Este sistema neuronal envía proyecciones hacia el sistema reticular activador, al hipotálamo y a las estructuras límbicas del prosencéfalo.

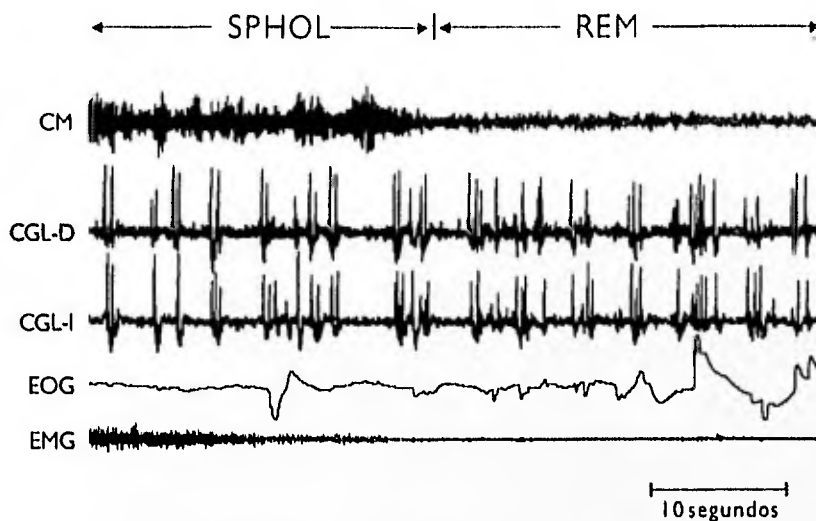


FIGURA 3. Trazo poligráfico de la transición de un episodio de sueño fásico en ondas lentas (SPHOL) al sueño REM. Nótese el aumento de la frecuencia de los potenciales PGO durante el sueño REM, registrados en el cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo (CGL-D y CGL-I). CM, corteza motora; EOG, electro-oculograma; EMG, electromiograma.

La hipótesis inicial de Jouvet (1972), sugirió que la activación de los núcleos del rafe, inhibe el efecto de despertamiento del sistema reticular activador, permitiéndole al tálamo medial inducir los husos y ondas lentas corticales descritas por Hess (1949) y Purpura et al. (1966). Esta hipótesis inicial de Jouvet, ha tenido ciertas modificaciones debido a los resultados obtenidos a partir de la exploración de los núcleos del rafe, por métodos más recientes.

Jouvet propuso que los sistemas serotoninérgicos del tallo cerebral, constituidos por los núcleos del rafe, participan en los mecanismos del sueño (Jouvet, 1972). Para delimitar con precisión la función de los diferentes núcleos del rafe en la instalación del SOL y del sueño REM, Cespuglio et al. (1979) utilizaron la técnica de congelamiento reversible sobre estos núcleos. Esta técnica permite detener transitoriamente la activación neuronal por algunos minutos. Los resultados obtenidos mostraron que los núcleos del rafe situados en la región anterior del bulbo (*rafe dorsalis*)

y rafe *centralis*) son los responsables de la instalación del SOL, mientras que los núcleos posteriores del rafe (rafe *pontis* y rafe *magnus*) participan en los mecanismos de instalación del sueño REM.

En estudios más recientes se ha demostrado que la actividad neuronal y la actividad serotérgica cortical y del núcleo del rafe *dorsalis* (NRD) se deprimen o desaparecen durante el SOL y el sueño REM, mientras que durante la vigilia alcanzan sus niveles más elevados (Cespuglio et al., 1981). En base a estos resultados Jouvet (1984) propuso que durante el estado de vigilia, el NRD a través de sus conexiones con los núcleos hipotalámicos periventriculares, participa en la generación de un factor humoral inductor del sueño. Esta hipótesis es apoyada por los resultados obtenidos por la estimulación o la lesión de regiones hipotalámicas. La estimulación eléctrica del hipotálamo lateral o del área preóptica provoca una sincronización EEG cortical y la conducta de sueño. Mientras que la lesión de estas estructuras, provoca la disminución del SOL y del sueño REM durante varias semanas.

El hecho de que los núcleos del rafe proyecten abundantes fibras hacia estas regiones también apoya la idea de que el NRD favorece la producción de un factor hipnógeno, secretado al líquido cefalorraquídeo (LCR) y que al alcanzar un nivel suficiente durante la vigilia induce la instalación del SOL. Asimismo, Fernández-Guardiola et al. (1981) encontraron que al aplicar diariamente estímulos eléctricos en el NRD, a baja intensidad (200-600 μ A) y con una duración corta (1 segundo) aplicada a intervalos largos (cada 24 horas), disminuye la latencia de aparición del SOL y del sueño REM. En conclusión, podemos decir que los mecanismos de instalación del sueño inician durante la vigilia, probablemente varios minutos antes de que aparezcan los signos conductuales y poligráficos que lo caracterizan. Cuando inicia el SOL, los núcleos rafe *magnus*, *obscurus* y *pontis*, son los responsables de su mantenimiento, e intervienen en los mecanismos preparativos y de instalación del sueño REM.

3. Sueño con Movimientos Oculares Rápidos (REM)

3.1 Aspectos Conductuales

Durante el sueño REM, los gatos toman la posición de ovillo y se puede observar la aparición de fenómenos fásicos, que consisten en MORs en sentido horizontal, vertical u oblicuo, que se acompañan de miosis acentuada interrumpida en ocasiones por midriasis. Aparecen movimientos rápidos de las orejas, de las vibrisas y de las extremidades. La respiración se vuelve irregular y con períodos cortos de apnea.

3.2 Aspectos Poligráficos

El sueño REM se caracteriza poligráficamente por la desincronización EEG, atonía muscular, los MORs y los potenciales PGO (Figura 4). Como ya se mencionó los potenciales PGO preceden al sueño REM y cuando aumentan su frecuencia de aparición, tiene lugar la instalación de ésta fase del sueño. Este fenómeno ha permitido postular a numerosos autores, que los mecanismos generadores de los potenciales PGO, son el componente principal de los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño REM (Callaway et al., 1987).

Los componentes poligráficos que caracterizan al sueño REM en el gato, se clasifican de acuerdo a su ocurrencia temporal en dos tipos: los fenómenos tónicos y los fenómenos fásicos. Los fenómenos tónicos son aquellos cambios que se presentan de manera continua durante el sueño REM (actividad EEG rápida, atonía muscular y actividad *theta* hipocámpica). Se definen como fenómenos fásicos, a aquellos cambios que se presentan en fases y que se repiten durante el sueño REM (MORs y potenciales PGO). Los mecanismos neurobiológicos que subyacen a cada uno de estos fenómenos serán descritos en detalle más adelante.

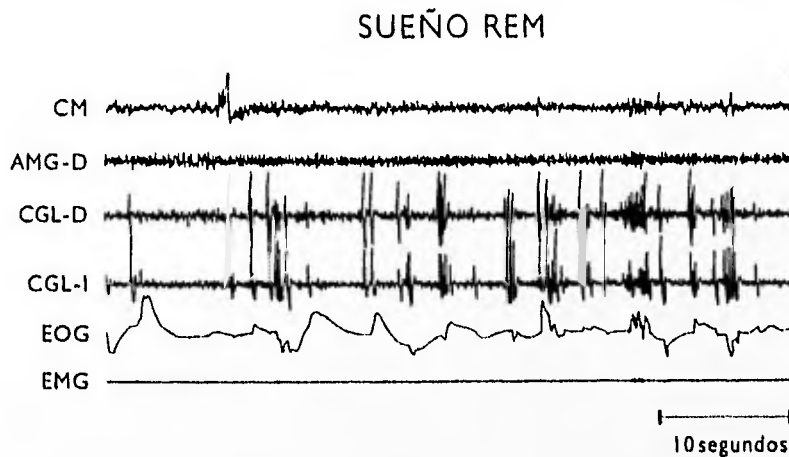


FIGURA 4. Trazo poligráfico obtenido durante el sueño REM. Nótese la desincronización EEG, la atonía muscular, las salvas de potenciales PGO y de MORs. CM, corteza motora; AMG-D, amígdala del lóbulo temporal derecho; CGL-D y CGL-I, cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

3.3 Aspectos Fisiológicos

El sueño REM es un estado fisiológico cuyos mecanismos de instalación y mantenimiento se integran en varias estructuras de la región pontina del tallo cerebral. Dichas estructuras están reguladas a largo plazo por factores peptídicos de origen hipotálamo-hipofisarios. También están reguladas inhibitoriamente por neurotransmisores como la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA). Por otra parte, uno de los neurotransmisores involucrado directamente en la generación del sueño REM es la acetilcolina.

El sueño REM siempre está precedido por el SOL. La administración de paraclorofenilalanina (PCPA) inhibe la síntesis de 5-HT, provocando una disminución del SOL y del sueño REM. Cabe mencionar que cuando el SOL disminuye por debajo del 15% el sueño REM desaparece (Koella et al. 1968; Jouvet, 1969; Dement et al. 1970). Con base en estos resultados, se propuso la existencia de una relación entre la disminución en la síntesis de 5-HT y la disminución del sueño REM. Durante

la recuperación del SOL y del sueño REM posterior a la aplicación de PCPA, existe una correlación entre el aumento de los niveles endógenos de 5-HT en el tallo cerebral y el número de episodios de sueño REM (Mouret et al. 1968). En cambio, la duración promedio del sueño REM está relacionada inversamente con los niveles de 5-HT (Jouvet, 1972), en resumen estos resultados indican que la frecuencia de aparición del sueño REM depende de los mecanismos serotoninérgicos de preparación mientras que su duración promedio, depende de los mecanismos de instalación y mantenimiento catecolaminérgicos y colinérgicos.

Se ha descrito que existe una especificidad de algunas neuronas serotoninérgicas relacionadas con el sueño REM, ya que la lesión total del sistema del rafe disminuye el SOL y suprime la aparición del sueño REM. Asimismo, la destrucción del NRD o *centralis* provoca un estado permanente de alerta durante los 2 o 3 primeros días, mientras que el sueño REM se presenta periódicamente (Renault, 1967). Esto sugiere que las neuronas de la región anterior del rafe, están más involucradas en los mecanismos del SOL que en los del sueño REM. Por otro lado, al destruir la región caudal del rafe (*rafe pontis* y *magnus*) el SOL disminuye un 40% y el sueño REM desaparece totalmente; lo que sugiere que las neuronas de la región caudal del rafe intervienen en los mecanismos preparativos del sueño REM. Es importante mencionar que las neuronas de dicha estructura proyectan sus axones hacia la parte dorsolateral del tegmento pontino, donde se localizan los mecanismos de instalación de esta fase del sueño.

Existen numerosos resultados experimentales que sugieren la participación de mecanismos catecolaminérgicos en la instalación del sueño REM. La administración de reserpina, que disminuye los niveles cerebrales de monoaminas, provoca un estado de insomnio prolongado con abolición del sueño REM durante 24 horas. Este efecto puede revertirse mediante la aplicación de dopamina

(DOPA), provocando la instalación del sueño REM en un tiempo de 1-3 horas (Matsumoto y Jouvet, 1964). Asimismo, la administración de alfa-metil-DOPA, sustancia que da origen a un falso neurotransmisor que desplaza a la noradrenalina (alfa-metil-NA), suprime la aparición del sueño REM durante 16-20 horas (Dusan-Peyrethon et al., 1968); mientras que la administración de Disulfiram (sustancia que afecta al metabolismo de la NA), provoca un decremento del sueño REM y del estado de vigilia (Dusan-Peyrethon y Froment, 1968).

En la regulación del SOL y del sueño REM también participan factores humorales. Pappenheimer et al. (1967), reportaron que la infusión intraventricular en ratas del LCR proveniente de cabras privadas de sueño, produce un incremento de ondas lentas en el EEG y una disminución de la actividad motora espontánea nocturna. Estos autores también demostraron que se podía extraer este factor inductor de sueño (factor S) purificado y concentrado, no solamente del LCR sino también de la corteza cerebral y del mesencéfalo de animales privados de sueño. Se ha descrito que el factor S es un péptido capaz de inducir sueño en otras especies animales. Más tarde, Drucker-Colín et al. (1970, 1973) utilizando sistemas de cánulas "push-pull" para recolectar el líquido perfundido en la formación reticular mesencefálica durante el sueño de gatos, encontraron una relación directa entre la aparición del sueño REM y el aumento de proteínas cerebrales, proponiendo que durante el sueño REM se generan más proteínas que durante la vigilia o el SOL y que dichas proteínas son específicas de esta fase de sueño.

Asimismo, se ha propuesto la participación de un factor de naturaleza proteínica en los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño REM. Se ha propuesto que este factor durante el sueño REM, se secreta a partir del hipotálamo para almacenarse en el LCR o en la sangre y posteriormente poner en marcha los mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos de instalación del

sueño REM. Denoyer et al. (1989) reportaron que la aplicación tópica de triptofano, en la parte rostral y ventral del hipotálamo revierte el insomnio provocado por la PCPA y produce un aumento significativo del sueño REM. Este resultado y el hecho de que animales en preparación pontina con hipófisis intacta, presenten una mayor cantidad de sueño REM que los animales pontinos hipofisectomizados y que la administración subcutánea o intraventricular del extracto puro de hipófisis de buey aumenta el sueño REM en animales hipofisectomizados (Jouvet, 1984), sugieren que a nivel del hipotálamo, la 5-HT pone en marcha un mecanismo hipotálamo-hipofisiario que genera un factor peptídico, el cual activa los mecanismos pontinos ejecutores del sueño REM.

Existen evidencias de que dicho factor puede estar bajo la influencia inhibitoria de la región postero-ventral del hipotálamo, pues su lesión provoca el aumento significativo del sueño REM (Sallanon et al., 1986; Jouvet, 1988). Por lo tanto, existen dos centros hipotalámicos para la regulación del sueño REM, uno anterior facilitatorio y otro posterior inhibitorio.

Chastrette y Cespuglio (1990) analizaron el efecto de varios péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC), que son sintetizados en el hipotálamo y la hipófisis, sobre la organización del sueño de ratas. Estos autores encontraron que la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) provoca un aumento del estado de vigilia, en cambio la administración de la hormona desacetil-alfa estimulante del melanocito, derivada de la POMC y de la ACTH, incrementa el número y la duración media del sueño REM. Estos resultados apoyan la existencia de factores peptídicos hipotálamo-hipofisiarios que participan en la instalación del SOL y del sueño REM, e identifican a dos de ellos.

En otros estudios, se ha encontrado que la administración del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), que se encuentra distribuido en el núcleo supraquiasmático y en el tallo cerebral, provoca

el aumento del SOL y del sueño REM, y revierte la abolición del sueño REM provocado por la administración de PCPA (Riou et al., 1982; Drucker-Colin et al., 1990).

Jouvet et al. (1988), han hecho evidente que los sistemas hipotalámicos y bulbares encargados de la regulación de la temperatura, participan de manera importante en los mecanismos de instalación del sueño REM. Estos autores encontraron que en gatos sin el eje hipotálamo-hipofisiario, al disminuir la temperatura ambiente y con esto disminuir la temperatura cerebral de los animales, el sueño REM comienza a presentarse de manera cíclica y abundante a partir de los 35.5 grados, alcanzando su mayor cantidad alrededor de los 32 grados. Con base en estos resultados, propusieron que los sistemas ponto-bulbares encargados de controlar la vasomotricidad y en el especial el núcleo para-giganto-celular, juegan un papel importante en los mecanismo de instalación del sueño REM. Este núcleo contiene abundantes eferencias excitatorias hacia el *Locus coeruleus* (LC), cuyas neuronas adrenérgicas tienen una influencia inhibitoria sobre los mecanismos colinérgicos del sueño REM, por lo tanto, la inhibición de este núcleo al disminuir la temperatura, desfacilitaría al LC lo que permitiría la activación de los mecanismos colinérgicos del sueño REM.

Por otro lado, se ha descrito que en los mecanismos centrales del sueño REM participan células colinérgicas, a las que se les denomina "células REM-on" y células monoaminérgicas (serotonérgicas, noradrenérgicas y adrenérgicas) denominadas "células REM-off". Las células REM-on juegan un papel ejecutivo en la generación del sueño REM y se localizan en el tegmento pontino mediodorsal, especialmente en el *Peri-Locus coeruleus-alfa* (peri-LC- α), en la parte medial del *Locus coeruleus-alfa* (LC- α) y en la médula ventromedial (MV). En contraste las células REM-off, cuando detienen su actividad, juegan un papel facilitador del sueño REM y se encuentran distribuidas en el tallo cerebral (Sakai, 1985).

El tegmento pontino mediodorsal y la MV participan en la generación del sueño REM ya que: *a)* en ambas estructuras se han identificado células tónicas (REM-on) que están involucradas directamente en la generación del sueño REM (Sakai, 1985) *b)* la microinyección de carbacol en el tegmento pontino mediodorsal provoca la aparición inmediata de sueño REM (George, 1964; Jouvet, 1972; Mitler, 1974; Steriade, 1976) *c)* el sueño REM desaparece al destruir bilateralmente el tegmento pontino mediodorsal o las vías ascendentes y descendentes que conectan a esta estructura con la MV (Jones, 1979; Sastre, 1979) *d)* la transección retropontina suprime el sueño REM (Jones, 1985) *e)* la lesión parcial de la MV, incluyendo el núcleo del rafe *magnus*, suprime completamente el sueño REM (Petitjean et al. 1978).

El peri-LC- α , el LC- α y la MV son estructuras que contienen gran cantidad de neuronas colinérgicas. A nivel del puente las neuronas colinérgicas del LC- α y del peri-LC- α se entremezclan con neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. Estas neuronas pontinas reciben aferencias colinérgicas de la MV, aferencias serotoninérgicas del NRD y aferencias noradrenérgicas de las neuronas ponto-medulares. A nivel de la médula las neuronas monoaminérgicas que se encuentran en la parte medial o lateral, se entremezclan con las neuronas medulares colinérgicas y reciben aferencias colinérgicas del tegmento pontino mediodorsal, aferencias serotoninérgicas del NRD y aferencias noradrenérgicas del LC. McGinty (1976) describió que estas neuronas aminérgicas del puente y de la MV muestran un estado específico durante el sueño REM, es decir, un cese selectivo de descarga (células REM-off). Cuando se registran las células REM-on y REM-off simultáneamente, el cambio de actividad de ambos grupos neuronales está estrechamente relacionado con la transición del SOL al sueño REM y viceversa (Sakai, 1985). Estos resultados sugieren que en la instalación y mantenimiento del sueño REM, además de las interacciones colinérgicas entre el puente y las neuronas

medulares, existen interacciones colinérgicas y aminérgicas entre las neuronas ponto-medulares y la activación colinérgica de las neuronas REM-on o la inhibición de las neuronas monoaminérgicas REM-off.

La lesión bilateral por electrocoagulación de la parte caudal del LC, solamente suprime la atonía muscular del sueño REM (Jouvet y Delorme, 1965; Henley y Morrison, 1969; Sastre y Jouvet, 1979; Hendriks et al., 1982). Las lesiones parciales de las neuronas catecolaminérgicas situadas por delante de la parte caudal del LC, disminuyen pero no abolen el sueño REM, sin embargo, provocan una disminución en los potenciales PGO (Buguet et al., 1970). Las lesiones bilaterales más extensas que incluyen a los dos tercios caudales del LC y *Locus subcoeruleus*, suprimen la aparición del sueño REM y la conducta alucinatoria, sin embargo, la actividad PGO todavía aparece durante el SOL. La lesión bilateral y total de las neuronas catecolaminérgicas, provoca la disminución del estado de vigilia, la supresión permanente del sueño REM y de los potenciales PGO (Buguet et al., 1970).

A partir de estos datos experimentales, se puede concluir que la mayor parte de las neuronas catecolaminérgicas localizadas en la región dorso-lateral del puente, juegan un papel en los mecanismos de generación del sueño REM.

Por otra parte, también existen datos experimentales que sugieren la participación de mecanismos colinérgicos en la instalación del sueño REM. Desde 1965, Hernández Peón (1965), propuso un sistema hipnógeno de naturaleza colinérgica. Basó su hipótesis en experimentos en los cuales inducía sueño en el gato, mediante la aplicación local de cristales de acetilcolina, eserina y carbamilcolina. Concluyó que en el cerebro existe un sistema inductor de sueño, compuesto por una porción descendente localizada en los circuitos límbicos del cerebro medio, que recibe vías corticofugas y posiblemente proyecciones talámicas, y una porción ascendente, originada en la médula espinal

y que recorre el bulbo raquídeo y la protuberancia. Ambas porciones al ser activadas por mecanismo dependientes de la acetilcolina, producirían una inhibición directa del sistema reticular mesodiencefálico responsable de la vigilancia. En experimentos posteriores se demostró que las observaciones de Hernández-Peón eran en realidad una transición directa de la vigilia al sueño REM, así la aplicación de agonistas colinérgicos, como el carbacol y la oxotremorina, en la protuberancia incluyendo el campo tegmental gigantocelular (CTG) en animales despiertos, produce la aparición inmediata de episodios prolongados de sueño REM (George et al. 1964).

El sueño REM puede suprimirse selectivamente por la administración sistémica de atropina (Jouvet, 1972), el mismo efecto se puede provocar por la inyección intraventricular de hemicolina-3 (Hazra, 1970; Domino et al. 1971). Por otro lado, la eserina puede aumentar (100%) la duración promedio del sueño REM (Khazan et al. 1967; Matsuzaki et al. 1967) y la microinyección local de carbacol en la vecindad del LC o en el cuarto ventrículo, aumentan considerablemente la duración del sueño REM (George et al. 1964). Esto sugiere que la región caudal del LC encargada de la atonía muscular, posee mecanismos tanto catecolaminérgicos como colinérgicos. A partir de estos resultados, se ha propuesto que la acetilcolina juega un papel en la regulación de los fenómenos tónicos del sueño REM y que este neurotransmisor está involucrado en un paso intermedio entre los mecanismos serotoninérgicos y los mecanismos catecolaminérgicos del sueño REM.

Las neuronas del CTG juegan un papel importante en la generación del sueño REM (McCarley, 1971; Hobson et al., 1974; Steriade, 1976), ya que incrementan su frecuencia de disparo durante esta fase del sueño. Algunos autores han propuesto que el sueño REM ocurre en consecuencia de la interacción recíproca entre las neuronas colinérgicas del CTG y grupos de neuronas monoaminérgicas del núcleo del rafe y LC. También se ha descrito que las neuronas del CTG descargan

fásicamente durante la vigilia y el sueño REM, lo que sugiere que este conjunto de neuronas no está relacionado selectivamente con la generación del sueño REM (Sastre et al., 1981; Sakai et al., 1983; Steriade et al., 1984). Asimismo se ha descrito que la lesión electrolítica y química de esta estructura no afecta los aspectos cuantitativos y cualitativos del sueño REM (Sastre et al., 1981).

La aplicación tópica de carbacol en el peri-LC- α , el LC- α , y en el campo tegmental magnocefal (CTM) provoca la aparición de episodios prolongados de sueño REM, con una latencia corta (5 a 7 minutos) (Vivaldi et al., 1980; Baghdoyan et al., 1984; Vanni-Mercier et al., 1989; Yamamoto et al., 1990; Yamamoto et al., 1990; Vanni-Mercier et al., 1991).

Un punto actual de controversia es que las zonas colinoceptivas más sensibles para la inducción del sueño REM (CTG y el CTM) por la aplicación de carbacol (Baghdoyan et al., 1984; Vanni-Mercier et al., 1989; Yamamoto et al., 1990; Yamamoto et al., 1990), carecen en absoluto de células colinérgicas (Shiromani et al., 1988). Esto dio lugar a pensar que los impulsos colinérgicos para la inducción del sueño REM tienen su origen en la región parabraquial (PBL), donde se ha demostrado la presencia de cúmulos de células colinérgicas (Dolabela y Singer, 1987; Jones y Beaudet, 1987). Además, en estas regiones es donde se generan los potenciales PGO (que siempre preceden al sueño REM) y donde se originan abundantes eferencias hacia el CTG y el CTM (Mitani et al., 1988; Quattrochi et al., 1989).

En 1992 Calvo, Datta, Quattrochi y Hobson, para investigar la posibilidad de que los impulsos colinérgicos que inducen al sueño REM se originan en la región PBL, llevaron a cabo un mapeo del efecto de microinyecciones de carbacol en esta región. Estos autores encontraron que una sola microinyección provoca durante 20 a 24 horas un estado de activación EEG y la ocurrencia ininterrumpida de salvas de potenciales PGO, de manera independiente de las fases de sueño y de

manera ipsilateral al sitio de la microinyección. Estos autores también encontraron que este fenómeno va seguido del aumento duradero (6 a 8 días) y significativo de los episodios de SPHOL y del sueño REM. En estos días, los potenciales PGO se restringen progresivamente a los episodios de SPHOL y del sueño REM, pero su densidad (número de potenciales PGO/minuto) continua significativamente aumentada (Calvo et al., 1991; Datta et al., 1991; Calvo et al., 1992; Datta et al., 1992; Hobson et al., 1993).

La localización de los sitios de inyección con mayor efecto, mediante la microinyección de micro esferas fluorescentes de rodamina cargadas de carbacol y el análisis histológico, mostraron que los cúmulos de células colinérgicas del núcleo marginal de la región PBL fueron los puntos de mayor efecto (Quattrochi et al., 1989). Estos resultados muestran que la activación colinérgica de la región PBL semeja la secuencia de eventos que ocurre normalmente durante la instalación del sueño REM, un período de actividad PGO que precede al establecimiento de esta fase del sueño. Por lo tanto, apoyan la hipótesis de que a partir de la región PBL se originan los impulsos colinérgicos hacia la región dorsolateral del tegmento pontino, que es una zona colinoceptiva para la inducción del sueño REM (Yamamoto et al., 1990).

Por otra parte, estos resultados apoyan el análisis del papel que juegan en la inducción del sueño REM, las estructuras prosencefálicas que están relacionadas anatómica y fisiológicamente con la región PBL.

Como ya se mencionó, la aplicación de carbacol en la región PBL provoca un aumento significativo del sueño REM. Ahora bien, la localización autoradiográfica de los receptores muscarínicos M1 y M2 en el cerebro, muestra que la región PBL está libre de receptores muscarínicos M1 y contiene receptores muscarínicos M2 (Mash y Potter, 1986; Spencer et al., 1986); lo que sugiere

que el efecto del carbacol en esta estructura podría estar mediado por el subtipo de receptor M2. Datta et al. (1993) demostraron que el efecto del carbacol en la región PBL desaparece al bloquear previamente a los receptores M2 con metoctramina, lo que apoya la hipótesis de que el efecto del carbacol se debe a la activación de estos receptores.

La microinyección de carbacol en el CTG de la formación reticular pontina produce un estado similar poligráfica y conductualmente al sueño REM, de hecho se ha descrito como el único modelo farmacológico que produce esta etapa de sueño. Las neuronas del CTG no sintetizan acetilcolina, la entrada colinérgica de esta estructura proviene del núcleo *laterodorsalis tegmentis* (LDT) y del pedúnculo pontino tegmental (PPT). La relevancia funcional de estas vías se ha demostrado mediante la estimulación eléctrica de estas estructuras, ya que provoca un incremento en la liberación de acetilcolina en el CTG. Durante el sueño REM, las neuronas de la región PBL incrementan su frecuencia de disparo (células REM-on) o la decrecientan (células REM-off), este patrón de disparo también se presenta cuando se aplica carbacol en el CTG. Al combinar registros de larga duración de las neuronas de la región PBL con manipulaciones farmacológicas en el CTG, se ha observado que el patrón de disparo de las neuronas parabraquiales cambian durante el sueño. Los resultados obtenidos utilizando este procedimiento muestran que la microinyección de agonistas colinérgicos en el CTG provoca una disminución en el patrón de disparo de las células de la región PBL contralateral a la microinyección, y que dichos cambios pueden bloquearse aplicando antagonistas colinérgicos previamente (Gilbert y Lydic, 1993).

Todos estos resultados sugieren que cada subtipo de receptor muscarínico induce cambios diferentes y específicos en el sueño y en los procesos de desincronización cortical. Los receptores M1 juegan un papel importante en el mantenimiento del sueño REM, los receptores M2 participan

en la inducción y mantenimiento de esta fase de sueño, aunque también regulan la vigilia y el SOL, y los receptores M3 no están involucrados en la regulación del sueño REM, pero si afectan al SOL y sus correlatos electrocorticales. Es importante señalar que en la regulación de la vigilia y el SOL participan diferentes cantidades de receptores M1 y M3, en el caso de la vigilia son más los M3 mientras que durante el SOL son iguales.

III. FENÓMENOS TÓNICOS DEL SUEÑO REM

Los fenómenos tónicos se definen como los cambios electrofisiológicos que se presentan de manera continua durante el sueño REM, es decir, la actividad EEG rápida (20-30 cps), la atonía muscular y la aparición de la actividad *tetha* continua en el hipocampo.

1. Actividad EEG rápida

La actividad eléctrica rápida (20-30 cps) y de bajo voltaje se presenta en regiones diencefálicas, mesencefálicas y corticales. Esta actividad es semejante a la activación cortical que ocurre durante el estado de hiper-alerta o de atención. Se ha propuesto que la activación eléctrica rápida durante el sueño REM, se inicia en el núcleo *reticularis pontis caudalis* (RPC) e involucra al núcleo *reticularis pontis oralis* (RPO), ya que la lesión de ésta región suprime dicha activación durante la vigilia y el sueño REM (Jouvet, 1962). Las vías por las cuales asciende esta influencia hacia la corteza son a través de las neuronas localizadas en el RPC y RPO, que hacen relevos en el hipotálamo y en los núcleos intralaminares del tálamo, para alcanzar amplias zonas corticales (Sakai, 1985).

El hecho de que el sueño REM se acompañe de una actividad cortical desincronizada y de bajo voltaje, semejante a la que ocurre durante el estado de vigilia, indica que durante el sueño REM el cerebro puede llevar a cabo una actividad mental en el caso del hombre, o bien, tener un estado específico de conciencia en los animales.

2. Atonía muscular

En un estudio inicial, Jouvet y Delorme (1965) demostraron que al lesionar la región caudal del LC y el tegmento pontino en el gato, se suprime la atonía muscular durante el sueño REM. En estudios más recientes, se ha encontrado que dos estructuras supraespinales son las responsables de la atonía muscular: el peri-LC- α y la parte medial del LC- α en la región pontina; y la segunda el núcleo reticular magnocelular (NRM) de la médula ventromedial oblongada (Sakai, 1985; Sakai, 1986). Las neuronas pontinas juegan el papel de neuronas comando, mientras que las medulares son neuronas de relevo. Las neuronas pontinas ejecutivas de la atonía muscular, ejercen una influencia facilitatoria sobre el NRM, a través del tracto lateral tegmento reticular. Éstas ejercen a su vez, a través del tracto ventrolateral reticuloespinal, una influencia excitatoria sobre las interneuronas espinales inhibitorias, provocando una inhibición generalizada de las motoneuronas y con ello, la atonía muscular de los músculos antigravitorios. Ambos grupos neuronales involucran mecanismos colinérgicos o colinoceptivos, para provocar la atonía muscular durante el sueño REM

Los resultados experimentales que apoyan la participación de estos grupos neuronales son:

a) La mayoría de las neuronas del peri-LC- α y de la parte medial del LC- α proyectan fibras descendentes al NRM y pocas neuronas del LC- α proyectan directamente a la médula espinal (Sakai et al., 1979). Mientras que el NRM, representa el principal origen de las fibras descendentes responsables de mediar los impulsos supraespinales a las motoneuronas espinales (Sakai, 1985). *b)* La lesión bilateral de las neuronas de la parte medial del LC- α y del peri-LC- α o la destrucción del tracto tegmental reticular, provoca una supresión de la atonía muscular (Sakai, 1985). *c)* Las neuronas del LC- α , del peri-LC- α y del NRM exhiben una alta descarga tónica, durante el sueño REM (Sakai, 1985). *d)* Las neuronas medulares y pontinas responsables de la atonía muscular no

son de naturaleza aminérgica (Sakai, 1985; Sakai, 1986), de hecho se ha demostrado que en el perir-LC- α y en la parte medial del LC- α existen gran cantidad de neuronas colinérgicas/colinoceptivas, y que la microinyección de carbacol en éstas regiones induce la atonía muscular. Por otro lado, las neuronas del NRM son principalmente colinoceptivas (Kimura y Maeda, 1982; Sakai, 1985). Estos resultados apoyan la participación de las neuronas pontinas y medulares en la generación de la atonía muscular, a través de un mecanismo colinérgico.

Es probable que con fines homeostáticos la naturaleza nos haya provisto de un mecanismo que suprime la actividad muscular durante el sueño REM. Se sabe que durante esta fase de sueño ocurren las ensoñaciones, las cuales aparecen de manera involuntaria y generalmente se acompañan de conductas motoras que de realizarse pondrían en peligro la integridad física y social del organismo.

3. *Actividad theta hipocámpica*

La actividad *theta* hipocámpica aparece de manera continua en las porciones dorsal y ventral del hipocampo. Jouvét (1962) describió que el septum está involucrado en la generación de dicha actividad, ya que la lesión de ésta estructura la suprime durante la vigilia y el sueño REM.

En animales despiertos, el ritmo *theta* aparece en brotes y está asociado a conductas de orientación y desplazamiento hacia un estímulo significativo. Este tipo de actividad cerebral también está asociado con el procesamiento, almacenamiento y evocación de la memoria. Durante el sueño REM, la actividad *theta* del hipocampo es regular y más rápida (5-7 cps) que en el estado de vigilia, y se puede registrar en la sustancia gris periacueductal, en la región anterior del puente y en el área límbica mesencefálica (Jouvét, 1962; Jouvét, 1965). El hecho de que la actividad *theta* aparezca

durante el sueño REM, es un indicio de los fenómenos mnésicos de los sueños y un signo de la orientación hacia un fenómeno perceptual durante las ensoñaciones.

IV. FENÓMENOS FÁSICOS DEL SUEÑO REM

Los fenómenos fásicos son los cambios electrofisiológicos que se presentan en fases, que se repiten durante el sueño REM. Los más característicos son: los MORs y la actividad PGO.

1. Movimientos oculares rápidos (MORs)

Los MORs aparecen desde el inicio del sueño REM, con una frecuencia de 60-70 movimientos por minuto y se presentan de manera aislada, en salvas cortas (5 a 10 movimientos) o en salvas largas hasta de 50 movimientos aproximadamente. Es importante señalar que son diferentes a los que ocurren durante la vigilia, ya que los mecanismos que los generan, su distribución temporal y patrón de ocurrencia son diferentes (Mouret et al., 1963). En apoyo a esta hipótesis, se ha descrito que la ablación de la corteza visual provoca una disminución de los MORs durante el sueño REM y que la ablación de la corteza frontal provoca un aumento de las salvas de MORs durante esta fase del sueño, mientras que durante la vigilia los suprime totalmente (Jouvet, 1962).

Al destruir los colículos superiores del gato, mediante una sección transversal a nivel pontino, solamente aparecen MORs aislados, dependientes del VI par craneal. Mientras que con una sección transversal a nivel mesencefálico, donde los colículos superiores permanecen intactos, persisten las salvas de MORs. Asimismo, la destrucción de los colículos superiores y del tegmento mesencefálico reduce el número de MORs, persistiendo los movimientos laterales y externos aislados (Jeannerod et al. 1965).

La lesión bilateral del fascículo longitudinal medio y de la comisura posterior, que provoca una oculoplejia total durante la vigilia, no modifica la motilidad ocular durante el sueño REM

(Valatx, 1964; Perenin, 1971). Estos resultados señalan que los MORs, que ocurren durante el sueño REM, son originados a nivel pontino y regulados de una manera compleja a nivel mesencefálico y del colículo superior, regiones donde los procesos de integración cortical (facilitación de la corteza visual e inhibición de la corteza frontal) ejercen su efecto.

Los núcleos vestibulares también participan en la generación de los MORs durante el sueño REM, ya que su destrucción total bilateral o lesión limitada suprime las salvas de MORs (Pompeiano et al. 1965). Las salvas de MORs están relacionadas con descargas periódicas de alta frecuencia de los núcleos vestibulares, la actividad de éstos núcleos está regulada por neuronas reticulares que mandan influencias a las neuronas vestibulares de segundo orden. Durante el sueño REM la actividad espontánea de esta neuronas consiste en períodos silentes y trenes de descargas, relacionados con las salvas de MORs (Pompeiano, 1972).

Por otro lado, en el hombre los MORs aparecen concomitantemente con las ensoñaciones; esto se sabe ya que al despertar a un sujeto durante una salva de MORs del sueño REM se obtiene un reporte verbal de sus sueños, y cuando se le despierta durante el SOL es difícil obtenerlo (Dement y Kleitman, 1957). La posibilidad de recolectar reportes verbales de varios sueños durante una noche, ha favorecido la caracterización de los componentes mentales de las ensoñaciones, y su relación con diferentes variables biológicas (Hobson, 1988). Por ejemplo se ha mostrado la coincidencia de salvas prolongadas de MORs con sueños activos y de MORs aislados con sueños pasivos. Asimismo, se encontró una relación entre las ensoñaciones con un alto contenido emocional y la aparición de un número elevado de MORs de gran amplitud (Dement y Wolpert, 1958; Berger y Oswald, 1962; Goodenough et al., 1965).

2. *Actividad ponto-genículo-occipital (PGO)*

Jouvet y Michel (1959) encontraron que al registrar la formación reticular durante el sueño REM, aparecen unos potenciales monofásicos de alto voltaje (200 a 300 microvoltios) y de corta duración (100 milisegundos), que ocurren de manera aislada o en salvas. Posteriormente se demostró que estos potenciales también pueden registrarse en estructuras de la vía visual, como en el CGL (Mikiten et al., 1961) y en la corteza occipital (Michel et al., 1963; Mouret et al., 1963). Debido a la distribución anatómica de estos potenciales, se les dio el nombre de actividad fásica ponto-genículo-occipital (PGO) (Jeannerod, 1965). Más tarde, se demostró que los potenciales PGO no aparecen de manera aleatoria en la vía visual, sino que estos se generan en la región pontina y se propagan a las estructuras visuales (Bizzi y Brooks, 1963).

Es importante mencionar que los potenciales PGO también pueden registrarse en el colículo superior (Calvet et al., 1964), en el cerebelo (Jeannerod, 1965), en la corteza auditiva y en el núcleo del V par craneal (Roffwarg et al., 1979), en los núcleos oculomotores del III, IV, y VI par craneal (Costin y Hafemann, 1970), en el cuerpo geniculado medio (Roffwarg et al., 1979) y en algunas estructuras talámicas como el núcleo pulvinar, la habénula, el núcleo central lateral y en el núcleo lateral posterior (Hobson, 1964). Los potenciales PGO presentan diferentes características dependiendo de la región en donde se registren. Por ejemplo, en la formación reticular pontina son monofásicos, con una duración de 75 a 100 mseg. y $100\mu\text{V}$ de amplitud; en cambio, en el CGL aparecen con una amplitud de $200\text{-}300\mu\text{V}$ y duran entre 100 y 150 mseg. Si se registran en la corteza visual, son bifásicos con una duración de 100 mseg. y una amplitud de $100\mu\text{V}$.

La actividad PGO ha sido estudiada en gran variedad de mamíferos, siendo el gato una de las especies más estudiada. Vuillon-Cacciuttolo et al. (1978) registraron potenciales PGO en el CGL

de conejos, asimismo se ha reportado que en macacos se presentan potenciales fásicos en el sistema visual (Cohen et al. 1968), y que en CGL de la rata también se pueden registrar los potenciales PGO (Cespuglio et al., 1976; Cespuglio et al., 1977; Farber et al., 1980; Marks et al., 1980; Kaufman, 1983). Todos estos estudios han mostrado que la actividad PGO tiene patrones y frecuencias diferentes en cada especie animal.

En el ser humano, también se ha demostrado la existencia de potenciales corticales equivalentes a los potenciales PGO de otras especies animales. Salzarulo et al. (1975) demostraron que al registrar la corteza estriada durante el sueño REM, aparecen potenciales PGO. Asimismo, se ha logrado identificar que en el hombre durante el sueño REM, ocurren unos potenciales parieto-occipitales que corresponden a los potenciales PGO de los animales. Dichos potenciales ocurren antes de los MORs, se pueden registrar en la proximidad de las diferentes estructuras de la corteza visual y tienen una duración semejante a los potenciales PGO del gato (McCarley et al., 1983). El hecho de que en el ser humano se presenten potenciales equivalentes a los PGO, indica que éstos aparecen en estrecha relación con la actividad mental del sueño REM (Miyachi et al., 1987) y sugiere la existencia de un sustrato fisiológico para la actividad mental durante las ensoñaciones (Hobson, 1988).

2.1 Aspectos Cuantitativos de la Actividad PGO

Como ya se mencionó el sueño REM siempre está precedido (20 a 30 segundos) por los episodios de SPHOL, donde comienzan a aparecer los potenciales PGO. En estos periodos la actividad PGO ocurre en forma aislada, con una frecuencia promedio de 10-15 potenciales por minuto. Durante el sueño REM, los potenciales PGO aumentan su frecuencia de aparición a 70-90

potenciales por minuto, presentándose en forma aislada (constituyendo el 23% del número total), en pares que constituyen el 24% y en salvas de 5 o más potenciales separados por intervalos de 100 mseg., que constituyen el otro 53% del número total. La frecuencia promedio de estos potenciales es constante de una fase de sueño REM a otra, y no depende de la duración de dicha fase ni del intervalo entre cada una.

En el gato, el número de potenciales PGO en 24 horas es muy constante ($13,000 \pm 1,500$). Esta "cuota diaria" de potenciales PGO aparentemente es una constante biológica controlada por mecanismos regulatorios a largo plazo, ya que si un animal es privado de sueño REM durante 3 días, durante el SOL aparecen pocos potenciales PGO (700 cada 24 horas) y durante el rebote de sueño REM, en los dos días siguientes a la privación, los potenciales PGO aparecen durante el SOL y el sueño REM con una frecuencia mayor. Además el déficit de potenciales PGO es recuperado en un 75-90% (Dusan-Peyrethon et al., 1967). Esto les confiere al sueño REM y a sus fenómenos fásicos (MORs y potenciales PGO) la característica de ser fenómenos necesarios para el cerebro. Es de interés hacer notar que el rebote de sueño REM en el hombre, se acompaña de un aumento de los MORs y de ensoñaciones con un contenido emocional más intenso y más vividas que en situaciones normales (Hobson, 1988).

Finalmente el hecho de que la actividad PGO se propague hacia el cerebro anterior, que siempre preceda al sueño REM e incremente su frecuencia de aparición durante esta fase de sueño, sugiere que los mecanismos generadores de los potenciales PGO constituyen un componente central de los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño REM (Sakai y Jouvet, 1980; Jouvet et al., 1959; Callaway et al., 1987).

2.2 Generación Pontina de la Actividad PGO

Una gran cantidad de trabajos experimentales realizados desde 1962 a la fecha, con la ayuda de técnicas inmunohistoquímicas, estudios de lesión y registros unitarios, sugieren que la actividad PGO tiene un origen pontino. A continuación serán descritos algunos de estos datos experimentales.

La sección retropontina no suprime la aparición de los potenciales PGO durante los episodios de SPHOL y de sueño REM (Jouvet, 1962). En cambio, la sección prepontina del tallo cerebral evita que los potenciales PGO se propaguen al CGL, desde su origen pontino (Jouvet, 1972).

Durante el sueño REM la estimulación del puente, a nivel del núcleo RPC, provoca la aparición de potenciales PGO en el CGL; mientras que la misma estimulación eléctrica durante la vigilia y el SOL no provoca ningún potencial. Estos resultados sugieren que la actividad PGO registrada en el CGL durante el sueño REM, no depende de las aferencias retineanas del CGL, sino que es producida en respuesta a impulsos ascendentes, que viajan desde la formación reticular pontina (FRP) hasta el CGL (Bizzi y Brooks, 1963). En contraste, al estimular eléctricamente el CGL no se registra ningún potencial pontino, lo que sugiere que las células de ésta estructura no descargan de una manera coordinada produciendo los potenciales PGO (Bizzi y Brooks, 1963). Nelson (1983) encontró que al estimular eléctricamente el CGL de un hemisferio, se pueden evocar potenciales PGO en el CGL contralateral. Con base en estos resultados, se ha propuesto que la estimulación del CGL provoca la excitación de las neuronas generadoras en el puente, ya que algunas células del tallo cerebral descargan en salvas precediendo a la actividad PGO.

La electrocoagulación bilateral del tegmento dorsal pontino, a nivel del LC y *subcoeruleus*, suprime inmediata y definitivamente los potenciales PGO en el CGL y la corteza occipital. Asimismo, la aplicación de 6-hidroxidopamina (que destruye las células noradrenérgicas) en el tegmento

dorsal pontino, suprime progresivamente los potenciales PGO (Buguet et al., 1970). La transección medio-sagital del tegmento pontino es suficiente para provocar una sincronización de la actividad PGO en ambos hemisferios, sin embargo, si se realiza la transección y una lesión se produce una disociación temporal completa en la aparición de la actividad PGO, registrada en ambos hemisferios.

Simon (1973) también sugirió que los generadores bilaterales de la actividad PGO se encuentran en la región pontina. Estos autores analizaron la participación del núcleo del rafe en la regulación de la actividad PGO. Al realizar una lesión y transección parasagital del NRD, que destruye las proyecciones de este núcleo hacia el tegmento pontino, encontraron un aumento significativo en la actividad PGO y su aparición independiente de las fases de sueño. Después de 3-4 días los potenciales PGO desaparecen durante la fase de vigilia y continúan presentándose durante el SOL y el sueño REM. Por otro lado, Nakamura (1975) propuso que la estimulación eléctrica del NRD inhibe el disparo de las neuronas del tegmento pontino, suprimiendo los potenciales PGO. Estos resultados son consistentes con la idea de que la influencia serotoninérgica del NRD durante la vigilia, inhibe la generación de los potenciales PGO. Las células del NRD disminuyen su frecuencia de disparo durante el sueño REM, lo que sugiere que los potenciales PGO varían inversamente en función de la actividad neuronal del NRD.

La estimulación eléctrica del tegmento pontino provoca un incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas del NRD, siempre y cuando se realice durante la vigilia o el SOL, donde los potenciales PGO son infrecuentes (Lydic et al., 1983). Durante el sueño REM, los niveles de disparo de las neuronas del NRD no incrementan con dicha estimulación. Estos hallazgos sugieren que el sueño REM depende de un decremento en la excitabilidad de las células del NRD, en contraste con las células de la FRP que se encuentran excitadas durante el sueño REM (McCarley y Ito, 1983).

Todos estos resultados, sugieren que los niveles de disparo del NRD están involucrados en la regulación de los potenciales PGO.

Asimismo se ha propuesto que las neuronas del BC a nivel pontino y del CTG son las generadoras de los potenciales PGO, ya que descargan en forma de salvas que preceden o son simultáneas a los potenciales PGO registrados en el CGL (McCarley et al., 1978).

Por otro lado, se ha demostrado que la lesión de los núcleos LDT, de la región PBL, de la parte rostral del LC- α y principalmente la lesión de una región situada por arriba del BC y por debajo del núcleo cuneiforme, denominada "área X", suprime los potenciales PGO en el CGL.

Saito et al. (1977) encontraron que las neuronas de la región PBL, descargan en salvas durante el sueño REM y que otro grupo de neuronas descarga en trenes aproximadamente 20 mseg. antes de que se presente el potencial PGO en el CGL. Varios estudios recientes apoyan que las neuronas de la porción caudal de la región PBL participan en la generación de la actividad PGO, pues se ha encontrado que: a). Comienzan a descargar e incrementan su frecuencia de disparo unos segundos antes de dichos potenciales (Datta y Hobson, 1994). b). La lesión electrolítica de la porción caudal de la región PBL provoca la desaparición de los potenciales PGO en el CGL ipsilateral a la lesión, durante el sueño REM (Sakai et al., 1976). c). La aplicación unilateral de ácido kaínico (que destruye selectivamente los cuerpos neuronales con un pequeño daño a las fibras nerviosas de paso) en la porción caudo-lateral de la región PBL, disminuye la aparición de potenciales PGO en ambos CGL durante el sueño REM, aunque el efecto es 5-6 veces mayor en el CGL ipsilateral a lesión (Datta y Hobson, 1995). d). La estimulación colinérgica de la región PBL provoca la pronta aparición (5 a 7 minutos) de potenciales PGO en el CGL ipsilateral a la región PBL estimulada colinérgicamente y un aumento en la densidad de estos potenciales durante el sueño REM

(Datta et al., 1991; Hobson et al., 1993).

Las neuronas alrededor del BC, incrementan su frecuencia de disparo antes de que se presente el potencial PGO en el CGL; lo que sugiere que estas neuronas forman parte del generador de la actividad PGO (McCarley et al., 1978). En apoyo a estos resultados, se ha descrito que la lesión unilateral de la formación reticular mesencefálica, incluyendo el BC, reduce el número de potenciales PGO, mientras que la lesión bilateral suprime completamente estos potenciales (Sakai et al., 1976). El CGL y el complejo pulvinar del tálamo reciben fibras del tegmento pontino dorsolateral, de la parte rostral del LC y del "área X". Las neuronas de éstas estructuras al ser excitadas antidrómicamente, por la estimulación del CGL, exhiben un patrón de descarga similar a las neuronas del CGL durante la ocurrencia de los potenciales PGO (Sakai y Jouvet, 1980).

A estas núcleos pontinos que se encuentran bilateralmente distribuidos, se les ha denominado generadores pontinos de la actividad PGO (Laurent et al., 1974). Laurent et al. (1974) propusieron que cada generador putativo de la actividad PGO se comunicaba con el generador contralateral, a través de la línea media del tegmento pontino. La activación de un generador es hipotéticamente seguida por la activación del generador contralateral, produciendo el componente tardío de los potenciales bifásicos observados en gatos tratados con reserpina. Cada generador inerva a la corteza contralateral y al tálamo mediante fibras ascendentes, pasando por la decusación supraóptica.

Laurent et al. (1974) y Cespuglio et al. (1975) demostraron que de cada generador pontino, la actividad PGO se propaga a ambos núcleos del VI par craneal (núcleo abducens). En este sitio es posible registrar dos tipos de potenciales, uno bifásico (lento) y 3-4 mseg. después un potencial monofásico (rápido) en el núcleo del VI par contralateral. La actividad PGO se propaga al CGL de una manera ipsilateral y cruzada, a través de un fascículo catecolaminérgico (Maeda et al., 1973) que

se origina en la porción medial y lateral de la región PBL y en el núcleo *subcoeruleus*. Dicho fascículo asciende por la formación reticular mesencefálica y se cruza a nivel de la decusación supraóptica. A partir de los generadores pontinos la latencia de los potenciales PGO en el CGL es de 13 a 15 mseg. Asimismo, los potenciales PGO se propagan a la corteza visual con una latencia de 18-20 mseg., a través de las radiaciones ópticas.

Jeannerod et al. (1969) analizaron el patrón de disparo de las neuronas de FRP en relación con la actividad PGO reserpínica. Estos autores encontraron que las neuronas de la parte dorsal de la FRP, incrementan su frecuencia de disparo durante los primeros 20-60 mseg. del potencial PGO, mientras que las neuronas tegmentales de la FRP muestran un incremento más prolongado (500 mseg.). Asimismo, se ha encontrado que las neuronas del CTG incrementan su frecuencia de disparo antes del potencial PGO registrado en la corteza occipital durante el sueño REM (McCarley y Ito, 1983).

Se ha mostrado que los potenciales PGO son los responsables de generar los MORs, ya que se propagan hacia los núcleos oculomotores (VI, IV y III par craneal) para provocar contracciones fásicas de los músculos intrínsecos del globo ocular (Michel et al. 1963; Cespuglio et al. 1975; Cespuglio et al. 1976). Por otro lado, Morrison y Pompeiano (1966) sugirieron que los núcleos vestibulares son los responsables de las salvas de MORs y de los potenciales PGO, ya que si se lesiona éste núcleo se eliminan las salvas de MORs asociados con las salvas de potenciales PGO, y no se producen cambios en las sacudidas oculares simples asociadas con los potenciales PGO simples. Sin embargo, una sección que separa a los generadores pontinos de potenciales PGO de los núcleos vestibulares, no provoca cambios en la aparición de salvas de potenciales PGO inducidos por la reserpina (Cespuglio et al., 1976).

2.3 Aspectos Farmacológicos de la Actividad PGO

Los efectos provocados por la aplicación sistemática de drogas, sobre la ocurrencia de la actividad PGO, han permitido identificar y caracterizar los sustratos neuroquímicos que generan este tipo de actividad. Se ha descrito que las monoaminas, incluyendo la 5-HT y la norepinefrina (NE), y la acetilcolina alteran la distribución temporal y amplitud de la actividad PGO. Esto sugiere que ambos sistemas de neurotransmisión están involucrados en la generación de la actividad PGO (Jouvet, 1972).

2.3.1 Regulación monoaminérgica de la actividad PGO

Las manipulaciones farmacológicas que reducen la disponibilidad de 5-HT en el cerebro, provocan la aparición de actividad PGO; mientras que la administración de agentes farmacológicos que incrementan los niveles de 5-HT y de NE la suprimen.

La reserpina ha sido utilizada para estudiar el papel de las monoaminas en la generación de la actividad PGO. La administración intraperitoneal de este fármaco, suprime las diferentes fases de sueño e incrementa el estado de vigilia, provocando que después de 60-90 minutos de su aplicación aparezcan continuamente potenciales PGO en el CGL, con una frecuencia de 15-30 potenciales por minuto (Matsumoto y Jouvet, 1964). A este efecto se le ha llamado "síndrome reserpínico" (Delorme et al., 1965; Jeannerod, 1965; Brooks y Gershon, 1971). La administración de precursores serotoninérgicos bloquea este efecto, ya que aumentan la síntesis y disponibilidad de 5-HT (Brooks y Gershon, 1972; Brooks et al., 1972). Es importante mencionar que en los gatos tratados con reserpina, también se observan variaciones periódicas en la frecuencia de los potenciales PGO y en la sincronización cortical electroencefalográfica. En contraste, se requieren dosis altas de precursores

catecolaminérgicos para suprimir la actividad PGO efectivamente.

Laurent (1974) analizó el efecto de múltiples transecciones cerebrales sobre la actividad PGO de gatos tratados con reserpina. Después de la administración de reserpina, aparecen potenciales PGO bifásicos en el CGL y en la corteza visual, caracterizados por dos componentes agudos temporalmente separados por 80 msec. La transección sagital de la decusación supraóptica, elimina el componente tardío de estos potenciales en cada hemisferio, es decir, el potencial observado en el CGL derecho o en la corteza visual es monofásico y se presenta en la estructura homóloga de lado izquierdo antes o después de 80 msec. En apoyo a la idea de que la actividad PGO es generada en el puente, Laurent et al. (1974), mostraron que el congelamiento del istmo pontomesencefálico, produce una supresión reversible de la actividad PGO reserpínica.

Aparte de la reserpina, se han encontrado otras sustancias que también provocan la aparición continua de la actividad PGO, estas son: para-clorofenilalanina, paraclorometanfetamina (Delorme et al., 1966), tropolona + DOPA (Matsumoto y Jouvet, 1964) y finalmente la 6-hidroxidopamina aplicada intraventricularmente (Jouvet, 1972).

La PCPA y la paraclorometanfetamina inhiben la síntesis de 5-HT y provocan la aparición continua de potenciales PGO en el puente, en el CGL y en la corteza occipital, al igual que en los gatos tratados con reserpina.

El papel de las monoaminas en los mecanismos que generan la actividad PGO, es apoyado por los trabajos de Neal et al. (1979), quienes administraron intravenosamente fluoxetina (inhibidor específico de la recaptura de 5-HT) y nisoxectina (inhibidor de la recaptura de NE), provocando una disminución significativa en la frecuencia de la actividad PGO inducida por la reserpina. Estos resultados sugieren que la instalación del sueño REM y la aparición de la actividad PGO, son debidas

a la recaptura de 5-HT.

2.3.2 Efecto de la manipulación colinérgica sobre la actividad PGO

El papel de los mecanismos colinérgicos en la generación de los potenciales PGO ha sido estudiada por numerosos investigadores. Vimont-Vicary et al. (1966) encontraron que después de 3 días de privación de sueño, la administración de atropina (antagonista colinérgico) no bloquea la ocurrencia de los potenciales PGO. A partir de estos resultados, Jouvet (1972) propuso que dichos mecanismos colinérgicos no controlan directamente la ocurrencia de los potenciales PGO. Sin embargo, Henriksen et al., (1972) demostraron que después de la privación de sueño la aplicación de atropina bloquea las salvas de potenciales PGO, que generan las salvas de MORs durante el sueño REM. Otros estudios muestran que la atropina bloquea la actividad PGO inducida por la administración de PCPA, y que la eserina (agonista colinérgico) invierte parcialmente este efecto (Jacobs et al., 1972).

La administración de agentes colinomiméticos en diferentes estructuras del puente ha permitido identificar aquellas estructuras que participan en la generación de los potenciales PGO, a través de un mecanismo colinérgico. Vivaldi et al. (1980), reportaron que la aplicación de carbacol en el CTG, provoca la aparición de episodios de sueño REM y de actividad PGO, y que la lesión de esta región elimina el sueño REM. Asimismo, se ha descrito que la aplicación de carbacol en la región PBL provoca la ocurrencia inmediata de salvas de potenciales PGO (Datta et al., 1991; Hobson et al., 1993); y en la parte caudal del tegmento pontino induce salvas de potenciales PGO y de MORs durante el sueño REM (Baghdoyan et al., 1984).

La microinyección de neostigmina en el tegmento pontino rostródorsal medial, produce un aumento significativo en la frecuencia de los potenciales PGO, además produce su aparición durante las diferentes fases de vigilia y SOL, y en un estado semejante al sueño REM (Baghdoyan et al., 1984). Estos resultados muestran que la generación de la actividad PGO, puede incrementarse colinérgicamente tanto en la región PBL como en diferentes regiones del tallo cerebral. Pero cabe distinguir que la inyección de colinomiméticos en la región PBL activa predominantemente a las neuronas generadoras de la actividad PGO, mientras que si se aplican en el tegmento pontino rostródorsal medial, también se activan indirectamente las neuronas responsables de la generación del sueño REM.

Estos resultados sugieren, que además de los mecanismos preparativos serotoninérgicos y de los mecanismos de disparo e instalación catecolaminérgicos de la actividad PGO y del sueño REM, los mecanismos colinérgicos también participan en la regulación de estos fenómenos.

La similitud entre la actividad PGO que ocurre normalmente durante el sueño REM y la provocada por la administración de antagonistas serotoninérgicos o agonistas colinérgicos, sugiere que éstas drogas inducen alteraciones en los sistemas de monoaminas y de acetilcolina que se semejan a los que ocurren durante el sueño REM. Los patrones de disparo de las células serotoninérgicas del NRD, constituyen la correlación fisiológica más significativa entre la actividad de los sistemas serotoninérgicos y la actividad PGO. Aunque estas células estudiadas en relación a la aparición del sueño REM no han sido identificadas directamente como serotoninérgicas, se sabe que el NRD contiene la mayor concentración de 5-HT en el cerebro. Por lo tanto, el generador de la actividad PGO aparentemente está compuesto por neuronas colinérgicas/colinoceptivas que son inhibidas por las neuronas serotoninérgicas.

La diferencia entre la actividad PGO inducida por antagonistas aminérgicos y la inducida por colinomiméticos, sugiere que cada sistema modula la generación de la actividad PGO. El sistema aminérgico inhibe tónicamente la actividad PGO, la eliminación de ésta inhibición aminérgica produce potenciales PGO simples y con una frecuencia baja sostenida. En contraste, la estimulación colinérgica provoca salvas de potenciales PGO.

V. SISTEMA LÍMBICO

Broca, en 1878, dio el nombre de lóbulo límbico a una parte de la corteza de las regiones medial y basal del hemisferio, que se halla en el "limbo" o hilio del mismo, rodeando a la parte rostral del tallo cerebral, diencefalo y comisuras interhemisféricas. El término de sistema límbico surgió de las teorías de la emoción, ya que se relacionaron algunas regiones del lóbulo límbico con el control del comportamiento emocional y los impulsos instintivos. Además, se ha descrito que este sistema controla diversas condiciones internas del cuerpo, tales como la temperatura corporal, la osmolaridad de los líquidos corporales, los impulsos para comer y beber y el control del peso corporal. Estas funciones internas se denominan en conjunto funciones vegetativas del encéfalo, y su control como es obvio, está muy relacionado con el comportamiento. También se ha descrito que el sistema límbico es una parte estratégica en la asociación de elementos sensoriales y emocionales, que permite la formación de elementos cognitivos de la actividad mental (Kotter y Meyer, 1992).

En relación a la anatomía del sistema límbico, existen diferentes criterios acerca de las estructuras que pueden ser consideradas como parte de este sistema. La mayoría de los autores coinciden en incluir a las siguientes estructuras: hipocampo, hipotálamo, tálamo, septum, cíngulo y la amígdala del lóbulo temporal (AMG).

Los mecanismos neurofisiológicos del tono emocional de la conducta y de los estados alucinatorios, han sido el interés de numerosos trabajos de investigación. Estos trabajos han confirmado la participación de diferentes estructuras del sistema límbico en la integración de estos fenómenos. Resulta interesante hacer notar que la mayoría de estas investigaciones se han realizado durante el estado de vigilia, sin embargo, han sido poco exploradas las interacciones neurofisiológicas y neuroquímicas entre las estructuras pontinas, donde se integran los mecanismos del sueño

REM, y el sistema límbico, donde se integran las funciones relacionadas con la emoción, los cambios vegetativos en respuesta a ésta y que también participa en la generación de fenómenos alucinatorios.

En apoyo a la participación de las estructuras límbicas en la regulación del sueño REM, es bien conocido que los trastornos afectivos se acompañan de alteraciones en la organización del sueño y particularmente en la distribución temporal del sueño REM. Asimismo, se sabe que en estrecha relación con los MORs del sueño REM, tienen lugar fenómenos alucinatorios, cambios emocionales y variaciones vegetativas que componen a las ensoñaciones.

Con base a las características funcionales del giro del cíngulo, el hipocampo y la AMG, es probable que estas estructuras límbicas participen en la generación de los componentes emocionales y mentales de las ensoñaciones. El hipocampo integra el tono emocional de la información sensorial talámica. Al estimular eléctricamente el hipocampo en animales, se generan reacciones de defensa y ataque además de cambios respiratorios y pupilares. Se ha encontrado que la lesión de ésta estructura, disminuye el umbral a las reacciones emocionales, como la furia y conducta emocional exagerada (McLean y Delgado, 1953; Phillips y LeDoux, 1992; Schenck et al., 1993). En el hombre, la estimulación eléctrica hipocámpica provoca cambios respiratorios y fenómenos alucinatorios elaborados, que son reportados como ensoñaciones por los pacientes (Brazier, 1966; Halgren et al., 1978). Es importante mencionar que el hipocampo, también participa en los procesos de consolidación de la memoria (Jouvet, 1988; Squire et al., 1992; Wible et al., 1992).

El giro del cíngulo también interviene en la integración emocional de la información sensorial proveniente de los núcleos del relevo talámico (Baleyrier y Mauguiere, 1980). Se ha demostrado que la estimulación de ésta estructura en animales, provoca la interrupción de la conducta motora que se realiza en el momento, los animales denotan sorpresa, ansiedad y presentan respuestas viscerales.

En el hombre, dicha estimulación provoca fenómenos alucinatorios complejos, cambios emocionales, MORs y la sensación de estar soñando (Escobedo, 1973; Bancaud, 1976).

La AMG es un complejo de núcleos localizado inmediatamente debajo de la corteza del polo anteromedial de cada lóbulo temporal. En el ser humano, la AMG está constituida por dos complejos nucleares: el *corticomedial*, que agrupa a los núcleos cortical, medial, central y al tracto olfatorio lateral; y el *basolateral*, constituido por los núcleos basal, lateral y basal accesorio. El complejo corticomedial, se encuentra localizado hacia la línea media del cerebro y está directamente relacionado con las fibras de las estructuras olfatorias. El complejo basolateral tiene una asociación más estrecha con los sistemas neocorticales.

En el gato, los núcleos amigdalinos se dividen en: núcleo del tracto olfatorio lateral, núcleo cortical anterior y posterior, núcleo medial anterior, corteza periamigdalina, núcleo paralaminar, núcleo intercalado, núcleo basal, núcleo basal accesorio, núcleo basolateral, núcleo lateral y núcleo central (Price et al., 1987; Amaral et al., 1992).

En los animales inferiores, la AMG se relaciona en gran medida con la asociación de estímulos olfatorios con los provenientes de otras partes del encéfalo. También recibe señales neuronales de todas las porciones de la corteza límbica y de la neocorteza de los lóbulos temporal, parietal y occipital, en especial de las áreas auditivas y visuales.

El papel de la AMG en el control de la conducta emocional, ha sido motivo de múltiples investigaciones. Se ha propuesto que la AMG tiene un efecto inhibitor sobre la actividad emocional, ya que la lesión de ésta estructura provoca agresividad y ferocidad. Asimismo, la estimulación eléctrica de un gran número de regiones en la AMG del gato, produce una respuesta de orientación, seguida de conductas asociadas con la defensa y huida (Kaada, 1972). Además estas conductas se

acompañan de fenómenos vegetativos como dilatación pupilar, piloerección, gruñidos, elevación de la presión sanguínea, bradicardia, incremento en la tasa respiratoria, motilidad gástrica y movimientos de masticación con olfateo. También produce diferentes tipos de movimientos involuntarios que incluyen movimientos tónicos, como enderezar la cabeza o inclinar el cuerpo; movimientos circulares, clónicos y rítmicos, así como diferentes movimientos asociados con la olfacción y la alimentación, como lamer, masticar y tragar. Este efecto provocado por la estimulación de la AMG, es el resultado de la activación de los centros del tallo cerebral involucrados en esta reacción defensiva, a través de la vía amigdalofugal ventral (Hilton y Zbrozyna, 1963).

Otros autores encontraron que al estimular la AMG por períodos cortos, se provoca bradicardia, dilatación pupilar, movimientos de la boca y lengüeteo, así como la interrupción de ciertos tipos de conducta, tales como la ingesta de agua y alimento, la obtención de comida y las respuestas a estímulos condicionados. Mientras que la estimulación amigdalina por períodos largos, sólo provoca un decremento en la actividad e ingesta de comida (Fonberg, 1973). Por último, la estimulación de la AMG también puede producir conductas sexuales que incluyen erección, movimientos copulatorios, eyaculación, ovulación, actividad uterina y trabajo de parto prematuro.

Asimismo, la lesión de la AMG produce diferentes reacciones emocionales, que también dependen del sitio de la lesión. Por ejemplo, la lesión de la región dorsomedial de la AMG produce afagia y decremento del tono emocional, mientras que la lesión lateral provoca hiperfagia e hiperactividad.

En el hombre, se ha explorado el papel que juega la AMG en la integración de la emoción, en los procesos de memoria, en el control de respuestas vegetativas y en la generación de fenómenos alucinatorios complejos. La estimulación de la AMG en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

provoca alucinaciones, cambios repentinos en el estado de ánimo, reminiscencias de tipo personal (sexuales, afectivas, placenteras, de miedo y enojo) y los sujetos reportan la sensación de "estar soñando" (Brazier, 1966; Fernández-Guardiola, 1977; Halgren et al., 1978; Halgren, 1992; Fish et al., 1993).

Es interesante mencionar, que existe una semejanza entre los fenómenos provocados por la estimulación de las diferentes estructuras límbicas durante la vigilia y los componentes emocionales, reminiscentes y alucinatorios de las ensoñaciones. Esto sugiere, la participación del sistema límbico en la generación y control de estos componentes durante los sueños.

La AMG está relacionada anatómicamente con diversas regiones del sistema nervioso central, a través de dos sistemas de fibras: el sistema aferente y el sistema eferente. El sistema eferente lo constituyen la estria terminalis y el haz amigdalofugal ventral. La primera conecta a la AMG con el área septal, el área preóptica, el hipotálamo anterior y con la habénula, mientras que el haz amigdalofugal ventral la conecta con el septum, el área preóptica, el núcleo ventromedial del hipotálamo anterior, el tegmento mesencefálico y con el tubérculo olfatorio. Es importante hacer notar, que la AMG tiene abundantes conexiones monosinápticas y recíprocas con los núcleos responsables del sueño REM, principalmente con los núcleos generadores de los potenciales PGO.

El núcleo central amigdalino (NC) contiene neuronas colinérgicas (Amaral, 1992) y proyecta fibras a través del haz amigdalofugal ventral hacia la región PBL, el "área X", el campo tegmental lateral, el CTG, el núcleo LDT, al BC, el LC y el LC- α (Hopkins y Holstege, 1978; Price y Amaral, 1981; Kawai et al., 1982; Takeuchi et al., 1982; Veening et al., 1984). A su vez, el LC, el "área X" y la región PBL proyectan fibras hacia el NC amigdalino (Norgren, 1976; Jones y Moore, 1977; Ottersen y Ben-Ari, 1978; Mehler, 1980; Saper y Loewy, 1980; Voshart y Van der Kooy, 1981,

Takeuchi et al., 1982; Veening et al., 1984).

En apoyo a la hipótesis de que el sistema límbico participa en los mecanismos del sueño REM, se ha demostrado que los potenciales PGO se propagan desde su origen pontino hacia diferentes estructuras límbicas, como el cíngulo, el hipocampo y la AMG (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984), mostrando que la actividad de estas regiones es modificada fásicamente por los potenciales PGO durante el sueño REM. Esto sugiere que la activación fásica de las regiones límbicas mencionadas, es la causa de los fenómenos alucinatorios, así como de los cambios emocionales y vegetativos que componen a las ensoñaciones. De acuerdo con esta idea está el hecho de que la estimulación eléctrica de la AMG, el cíngulo y el hipocampo en el hombre, provoca todos estos fenómenos y la sensación de estar soñando (Penfield y Perot, 1963; Brazier, 1966; Fernández-Guardiola, 1977; Halgren et al., 1978).

También se ha demostrado que diferentes modalidades de estimulación eléctrica amigdalina durante el sueño REM, provocan el aumento significativo del número y densidad de los potenciales PGO, así como cambios en su patrón de ocurrencia (Calvo et al., 1987). En cambio, la lesión electrolítica de la AMG provoca la disminución de estos potenciales (Calvo et al., 1988). Estos resultados muestran que la AMG es activada fásicamente por los potenciales PGO durante el sueño REM y que a la vez, ejerce una influencia facilitatoria sobre su aparición. Estos fenómenos apoyan importantemente la interacción fisiológica entre la AMG y las regiones pontinas generadoras de los potenciales PGO del sueño REM. Por otro lado, sugieren que la AMG constituye un componente prosencefálico de los circuitos neuronales involucrados en el sueño REM.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la actividad EEG de la AMG, es modificada fásicamente por los potenciales PGO que se propagan desde su origen pontino, a esta estructura. Asimismo, se ha encontrado que la AMG ejerce un control facilitatorio sobre la ocurrencia de estos potenciales, ya que la estimulación eléctrica amigdalina provoca el aumento en la densidad de los potenciales PGO, y la lesión electrolítica de esta estructura provoca la disminución de estos potenciales. Estos resultados y las conexiones anatómicas recíprocas entre el NC amigdalino, que contiene células colinérgicas, y la región PBL generadora de potenciales PGO, sugiere que la AMG forma parte de las estructuras que controlan la ocurrencia de los potenciales PGO y consecuentemente la inducción del sueño REM.

Por otra parte, ha quedado bien demostrado que la acetilcolina juega un papel primordial en la generación de los potenciales PGO y en la inducción del sueño REM. Por lo tanto, es necesario investigar la probable participación de la acetilcolina en el control facilitatorio amigdalino, sobre los potenciales PGO y la instalación de los estados que preceden al sueño REM (episodios de SPHOL) y al sueño REM.

Las relaciones anatómicas y funcionales entre la AMG y las regiones pontinas generadoras de los potenciales PGO y del sueño REM, permiten plantear las siguientes hipótesis.

VII. HIPÓTESIS

- 1.- Si la AMG participa en la inducción del sueño REM a través de un mecanismo colinérgico, la aplicación de carbacol en el NC amigdalino, que contiene células colinoceptivas y que está relacionado anatómica y fisiológicamente con la región PBL, provocará el aumento de los episodios de SPHOL (que preceden al sueño REM) y por lo tanto el aumento significativo del sueño REM. En cambio, la aplicación de carbacol en los núcleos basal, lateral o basolateral de la AMG, que carecen de células colinérgicas, no provocará cambios en la tasa diaria de los episodios de SPHOL ni del sueño REM.
- 2.- Si la activación colinérgica del NC amigdalino provoca un aumento de los episodios de SPHOL y del sueño REM, esta activación debe facilitar la aparición de los potenciales PGO, que forman parte de los mecanismos de instalación del sueño REM. Por lo tanto, la aplicación de carbacol en el NC amigdalino provocará el aumento de la densidad de potenciales PGO y cambios en su patrón de ocurrencia.

VIII. OBJETIVOS

Para poner a prueba estas hipótesis los objetivos del presente estudio fueron:

1. Analizar el efecto de la microinyección de dosis crecientes de carbacol (agonista colinérgico), en el núcleo central, basal, lateral o basolateral de la AMG, sobre la tasa diaria de las fases de vigilia, el SOL, los episodios de SPHOL y del sueño REM.
2. Analizar el efecto de la microinyección de carbacol ($4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$) en el NC amigdalino sobre el número, densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO.

IX. MATERIAL Y MÉTODO

1. Material

Alambre de acero inoxidable (0.0048 mm de diámetro, aislado con barniz)
Cánulas calibre 32, 26 y 24
Material quirúrgico
Microjeringa Hamilton 1µl
Cera para hueso
Hilo para suturar 000
Cemento acrílico
Papel y tinta para polígrafo
Cintas magnéticas
Papel fotográfico
Revelador y fijador fotográfico
3 Cámaras sono-amortiguadas de registro para gato

2. Aparatos

Aparato estereotáxico para gato
2 Polígrafos Grass Modelo 78-D (8 canales)
Polígrafo Grass Modelo 79-E (6 canales)
Osciloscopio Hitachi Modelo V-212
Videograbadora Vetter modelo 500G
Vibratomo Serie 1000 Pelco 101
Computadora 486, IBM compatible.

3. Sustancias

Carbacol (Carbamylocholine Chloride)
Solución salina
Solución glucosada
Pentobarbital sódico
Xilocaina
Formaldehído al 37%
Antisépticos (agua oxigenada, alcohol, isodine, benzal)
Antibióticos (penprocilina, terramicina)

4. Procedimiento

4.1 *Sujetos Experimentales*

Se utilizaron 12 gatos (*Felix domesticus*) machos adultos con un peso entre 3.5 y 4.5 Kg., en preparación crónica con electrodos implantados a permanencia para el registro del sueño (electroencefalograma, EEG; electrooculograma, EOG; electromiograma, EMG) y con cánulas guía para llevar a cabo microinyecciones de carbacol en la AMG. Estas cánulas permitieron inserciones repetidas del inyector en el mismo sitio.

4.2 *Intervención Quirúrgica*

Las intervenciones quirúrgicas para la implantación de los electrodos de registro y las cánulas para la microinyección de carbacol, se llevaron a cabo bajo anestesia general con pentobarbital sódico (33mg/Kg), administrado por vía intravenosa.

Una vez expuesto el cráneo, el techo del seno frontal se abrió parcialmente y se colocaron los electrodos para el registro del EOG en los límites anterior y posterior del techo de la órbita ocular. Para el registro de la actividad EEG se colocaron electrodos bipolares, constituidos por agujas de acero inoxidable, en la superficie del cráneo sobre la corteza sensoriomotora (para registrar predominantemente los husos de sueño) y sobre la corteza parietal. El registro del EMG, se llevó a cabo con dos alambres de acero inoxidable insertados en los músculos de la nuca.

La colocación de los electrodos y las cánula guía a profundidad, se realizó estereotáxicamente de acuerdo a las coordenadas del atlas de Snider y Neimer (1961). Se implantaron electrodos en ambos CGL (AP, 6.5 A; L, 9.5; V, +3.0) para el registro de los potenciales PGO. Para la microinyección de carbacol se colocaron cánulas guía en ambas AMG, 2 mm. por arriba del límite superior

del NC amigdalino (AP, 11.5 A; L, 10; V, -0.5). Estas cánulas tenían 2 alambres de acero inoxidable adheridos para el registro de los cambios electroencefalográficos provocados por el carbacol. Para la microinyección de carbacol en los diferentes núcleos amigdalinos (central, basal, lateral o basolateral), se utilizaron cánulas inyectoras de diferentes longitudes. Para evitar que se obstruyeran las cánulas mientras no eran utilizadas, fueron ocluidas por un mandril de acero inoxidable.

Todos los electrodos fueron soldados a un conector de 25 puntas y fijados al cráneo con cemento acrílico.

Inmediatamente después de la intervención quirúrgica los animales fueron sometidos a un período de recuperación de 10 a 15 días, durante el cual se les administraron antibióticos por vía intramuscular (penprocilina, 100,000 UI/Kg. cada 24 horas durante 8 días) y de manera tópica (terramicina) en los bordes de la incisión del cuero cabelludo .

4.3 Registros Poligráficos

Después de la recuperación quirúrgica cada gato fue sometido un período de habituación durante 10 días, en el cual permaneció en la cámara sono-amortiguada de registro, con acceso libre de agua y alimento y bajo un ciclo de luz-obscuridad constante (8:30 - 17:00 hrs). Durante este período y toda la serie experimental los animales permanecieron en la cámara sono-amortiguada de registro bajo estas condiciones. Durante los últimos 5 días del período de habituación, los animales fueron conectados al sistema de registro durante 8 horas diarias.

Posteriormente, se realizaron 3 registros poligráficos de sueño durante 8 horas en 3 días consecutivos, en situaciones de control. La actividad EEG de la corteza motora, corteza frontal y de ambas AMG, el EMG el EOG y la actividad PGO fueron amplificadas e inscritas en un polígrafo.

Durante las fases de SPHOL y sueño REM la actividad PGO fue grabada en cintas magnéticas para su posterior análisis computacional. Se tomaron 5 muestras diarias de potenciales PGO, con una duración de un minuto en el caso del SPHOL y tres minutos durante el sueño REM.

4.4 Aplicación del Carbacol

Posteriormente, se aplicó una microinyección de carbacol, unilateral o bilateral, en dosis de 4 μ g, 8 μ g o 16 μ g disueltas en 0.25 μ l, 0.5 μ l o 1.0 μ l de solución salina respectivamente, en el núcleo central, basal, lateral o basolateral de la AMG. Durante la microinyección de carbacol se inmovilizó la cabeza del animal en ausencia de dolor, con la ayuda de unas barras de acero inoxidable incluidas al acrílico durante la implantación de los electrodos.

Los inyectores estaban contruídos por cánulas (calibre 32) que tienen soldada en su parte superior otro tramo (5 mm) de cánula más gruesa (calibre 24), al cual se conectó un catéter (PE20) que fue insertado a una jeringa Hamilton de 1 μ l, la cual se acopló a una bomba de infusión continua. El inyector se introdujo en la cánula guía implantada crónicamente y se administraron las diferentes dosis de carbacol en los núcleos amigdalinos. El tiempo de administración de las diferentes dosis de carbacol, fue de 1 minuto y el inyector se mantuvo en el sitio de inyección por 1 minuto más antes de retirarlo. Después de extraerlo, se probó nuevamente el flujo de la sustancia a través del sistema de inyección.

Después de la aplicación del carbacol, se observó el comportamiento de los animales en la cámara sono-amortiguada de registro durante 30 minutos. Asimismo, después de la microinyección y los siguientes cuatro días, se realizaron registros poligráficos durante 8 horas diarias y bajo las mismas características que los realizados en condiciones de control, para determinar el efecto del

carbacol sobre la densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO, la tasa diaria de las diferentes fases de vigilia y sueño, los episodios de SPHOL y del sueño REM. El día de la microinyección y los siguientes cuatro días, la actividad PGO durante los episodios de SPHOL y del sueño REM fue grabada y analizada al igual que en la situación de control.

En los 12 gatos se aplicaron un total de 58 microinyecciones de carbacol, dejando entre cada una un lapso de 8 días.

4.5 Verificación Histológica

Al finalizar las series experimentales los sitios de microinyección del carbacol se verificaron histológicamente. Para ello, los gatos fueron sacrificados mediante una sobredosis de pentobarbital sódico, y perfundidos intracardiamente con solución isotónica de cloruro de sodio y formaldehído al 20%. Al día siguiente sus cerebros fueron extraídos y colocados en formaldehído al 20% durante 15 días. Posteriormente se utilizó la técnica del procedimiento rápido, que consiste en realizar cortes histológicos seriados cada 40 a 60 μ m como negativos para obtener impresiones en papel fotográfico (Guzmán-Flores et al., 1958).

4.6 Análisis de las diferentes Fases de Sueño

Se determinaron visualmente los períodos de vigilia, SOL-1, SOL-2, los episodios de SPHOL y del sueño REM, según la clasificación realizada por Ursin y Sterman (1968)

El análisis estadístico del porcentaje, número, duración promedio y latencia de cada una de las fases de vigilia y sueño, así como el intervalo promedio de ocurrencia del sueño REM, se calculó mediante un programa computacional para la valoración del sueño en el gato (Calvo y

Fernández-Mas, 1991). Todas estas variables se promediaron en situaciones de control y en cada uno de los 5 días siguientes a la microinyección de carbacol, así como de acuerdo al sitio de inyección.

Los datos acerca de la organización del sueño se obtuvieron a partir de 317 registros poligráficos, de los cuales 27 se obtuvieron en situaciones de control y los restantes bajo el efecto de las diferentes dosis de carbacol aplicadas.

4.7 Análisis de la Actividad PGO

La actividad PGO grabada en cintas magnéticas, tanto en situaciones de control como bajo el efecto de microinyecciones de 4µg de carbacol, se analizó mediante un programa computacional diseñado en nuestro laboratorio. Este programa nos proporcionó datos sobre las características intrínsecas de la actividad PGO, tales como: el número (número de potenciales en cada fase), densidad (número de potenciales PGO/minuto) y patrón de ocurrencia (frecuencia de aparición de potenciales simples, dobles, triples, cuádruples, quintuples y salvos de seis o más potenciales). Los valores obtenidos fueron promediados en situaciones de control y en cada uno de los 5 días siguientes a la microinyección de carbacol en el NC.

4.8 Análisis Estadístico

Una vez obtenidos todos los datos sobre las diferentes fases de sueño, se calcularon los valores promedio y se aplicaron pruebas estadísticas. Las diferencias entre los valores promedio de las fases de vigilia y sueño, obtenidos en situaciones de control y los obtenidos en cada día posterior a la administración de las diferentes dosis de carbacol, se valoraron estadísticamente mediante las

pruebas de ANOVA y "t" de Student. Las diferencias entre los valores promedio del número, la densidad y el patrón de ocurrencia de la actividad PGO, obtenidos en situaciones de control y bajo el efecto del carbacol ($4\mu\text{g}/0.25\text{ml}$) en el NC, también fueron valoradas estadísticamente mediante las pruebas ANOVA y "t" de Student.

X. RESULTADOS

I. Aspectos Cualitativos

La aplicación de carbacol en los diferentes núcleos amigdalinos provocó episodios intermitentes breves (15-30 segundos) donde los gatos permanecían con la mirada fija, sin responder a la estimulación externa (ruidos, movimiento, etc) y en ocasiones desplegaban conductas que denotaban ansiedad. Además presentaban dilatación pupilar, salivación, lengüeteo, guiño de los ojos, bradipnea, acicalamiento o ingesta de alimento.

Estas conductas se acompañaron de una aceleración de la actividad EEG de la corteza motora y visual, del CGL ipsilateral así como de la AMG ipsilateral a la microinyección de carbacol, cuando era aplicada de manera unilateral. Con las microinyecciones bilaterales ambas AMG presentaban éste tipo de actividad. En ambos casos, también se observaron brotes (1-2 segundos) de actividad

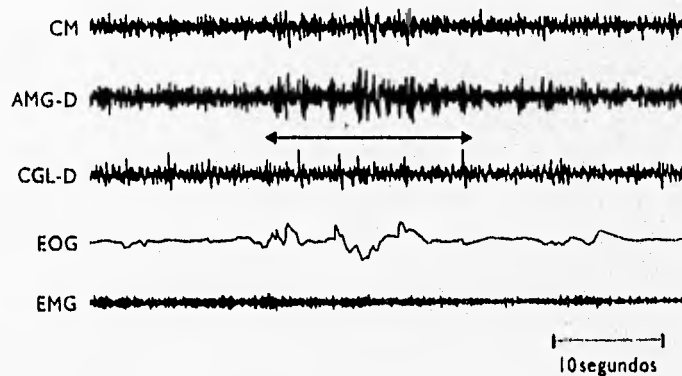


FIGURA 5. Trazo poligráfico durante el estado de vigilia, obtenido 20 minutos después de la microinyección unilateral de carbacol ($8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$) en la amígdala del lóbulo temporal derecho (AMG-D). Las flechas indican la aparición de actividad fusiforme y de frecuencia elevada en la AMG-D, que se propaga a la corteza motora (CM) y que coincide con salvas de movimientos oculares y potenciales de movimiento ocular característicos del estado de vigilia, registrados en el cuerpo geniculado lateral ipsilateral a la microinyección de carbacol (CGL-D). EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

fusiforme rápida (26 Hz) en ambas AMG, en la corteza motora y en el CGL ipsilateral a la microinyección, acompañada de potenciales de movimiento ocular y movimientos oculares (Figura 5).

Aproximadamente 2 a 3 horas después de aplicar el carbacol, también se observó la aparición de episodios de sueño REM de corta duración (15-20 segundos), que no estaban precedidos por episodios largos de SOL o por periodos de SPHOL (sueño REM abortivo). Estos episodios de sueño REM se presentaron con los elementos poligráficos característicos de esta fase de sueño (desincronización EEG, atonía muscular, potenciales PGO y MORs).

Otro fenómeno interesante que provocó la aplicación del carbacol, fue el hecho de que el día de la microinyección aparecieran fases de sueño REM con tono muscular. En ocasiones aparecían episodios (10 a 20 segundos) de actividad muscular sostenida durante el sueño REM y en otras ocasiones el tono muscular se mantenía desde el inicio del sueño REM (Figura 6). Otro fenómeno que se observó fue que los animales pasaban de una fase de sueño REM a una fase SOL-I o SOL-II, pero la atonía muscular continuaba por unos segundos (5-10 segundos) y reaparecía repentinamente. Todos estos fenómenos provocados por la aplicación de las diferentes dosis de carbacol, desaparecieron al día siguiente de la microinyección de carbacol.

Como se puede observar en la Figura 7, la aplicación de las diferentes dosis de carbacol también provocó cambios en la organización temporal de las fases de vigilia y sueño. Al comparar los hipnogramas obtenidos en situaciones de control y después de la aplicación de $4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$ de carbacol, se observa que el tiempo que el animal permanece despierto o en las fases SOL-I y SOL-II disminuye, mientras que el número de los episodios de SPHOL y del sueño REM aumenta. Nótese que la aplicación de $8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$ de carbacol, provoca un cambio mayor en la organización temporal

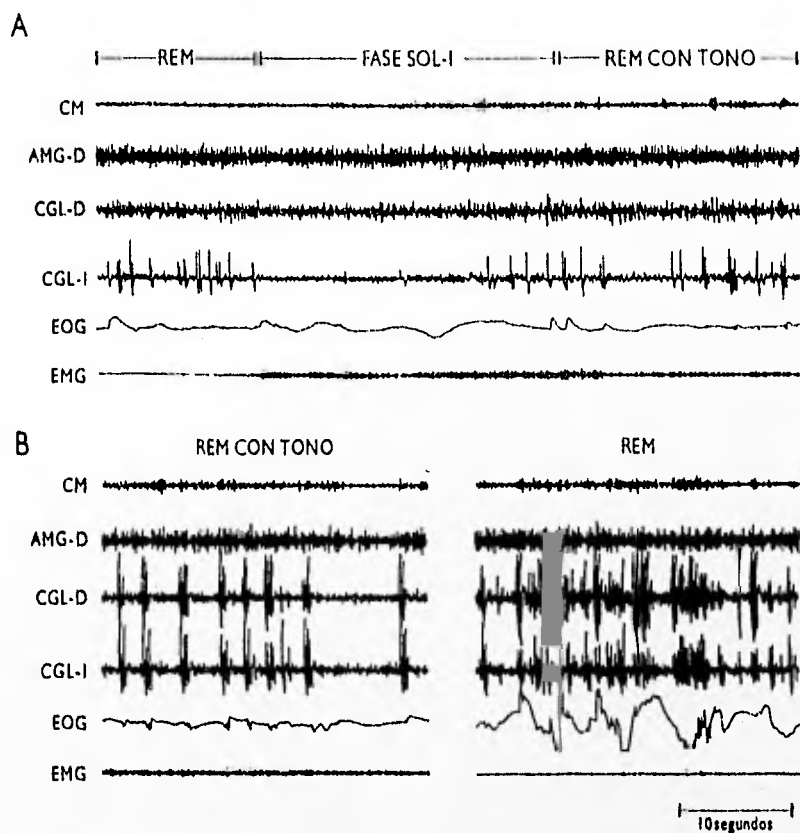


FIGURA 6. A. Trazo poligráfico obtenido el día de la microinyección unilateral de carbacol ($8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$) en la amígdala del lóbulo temporal derecho (AMG-D). Se muestra un episodio de sueño REM con sus elementos poligráficos característicos, una fase SOL-I y la rápida instalación del sueño REM pero con tono muscular, provocado por la aplicación de carbacol. B. Otro ejemplo de episodios de sueño REM con tono muscular provocado por la aplicación de carbacol. Es importante mencionar que el día de la microinyección también aparecieron episodios de sueño REM sin tono muscular, nótese que durante estos episodios hay un aumento en el número de salvas de potenciales PGO y de MORs. CM, corteza motora; CGL-D y CGL-I, cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo; EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

de las fases de vigilia y sueño de ondas lentas, así como el aumento en el número de episodios de SPHOL y del sueño REM. En este caso, con la dosis de $8\mu\text{g}$ aparecieron un total de 59 episodios de sueño REM, en comparación con 11 episodios en situaciones de control y 27 episodios después de la aplicación de $4\mu\text{g}$ de carbacol. Es interesante mencionar que la aplicación de esta dosis de carbacol, provoca que la latencia al sueño REM aumente, ya que el primer episodio de sueño REM se presenta después de 2 horas; asimismo, se observa que después de 3 horas aproximadamente

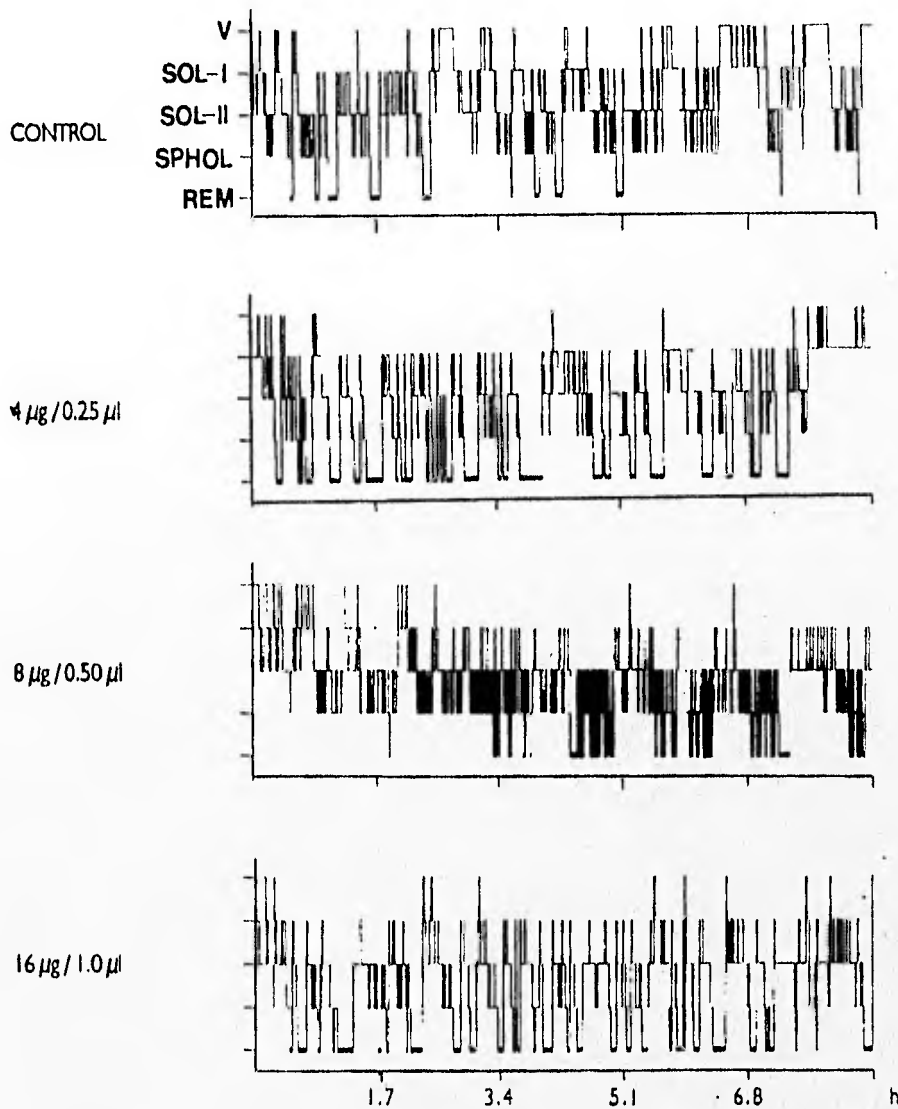


FIGURA 7. Hipnogramas que muestran la organización temporal de las fases de vigilia (V), del sueño de ondas lentas (SOL-I y SOL-II), de los episodios de SPHOL y del sueño REM, en condiciones de control y después de la aplicación de las diferentes dosis de carbaccol ($4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$, $8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$ y $16\mu\text{g}/1.0\mu\text{l}$). Nótese el cambio en la organización del sueño y el aumento del número de episodios de sueño REM, después de la aplicación de cualquier dosis de carbaccol.

comienzan a ocurrir episodios de sueño REM muy cortos (20 a 30 segundos), precedidos por largos períodos de SPHOL. Finalmente la aplicación de $16\mu\text{g}/1.0\mu\text{l}$ de carbaccol provocó cambios similares

en la organización temporal de las diferentes fases de sueño. Cualitativamente se puede observar que después de la aplicación de esta dosis de carbacol también hay un aumento en el número de episodios del sueño REM (32 episodios) y que la duración de estos episodios no aumenta, en comparación con el control.

Entre 1 y 2 horas después de la aplicación del carbacol, los potenciales PGO registrados en ambos CGL, disminuyeron de voltaje en comparación con el control y este cambio duró aproximadamente 24 horas. A partir del tercer día posterior a la microinyección de carbacol, el voltaje de los potenciales PGO aumentó, siendo en ocasiones más alto que el de los potenciales PGO registrados en situaciones de control (Figura 8). En algunas ocasiones la microinyección unilateral de carbacol provocó la desaparición de los potenciales PGO registrados en el CGL ipsilateral a la microinyección (véase Figura 6A). Después de 24 horas aproximadamente, estos potenciales aparecieron nuevamente, aunque eran de bajo voltaje al igual que los potenciales PGO registrados en el CGL contralateral. Posteriormente los potenciales PGO registrados en ambos CGL recuperaron su voltaje, siendo en ocasiones más alto que en situaciones de control.

Al comparar cualitativamente los trazos poligráficos obtenidos en situaciones de control y bajo el efecto de la microinyección de carbacol, se observó que durante los episodios de SPHOL y del sueño REM aumentó el número de estos potenciales. Asimismo, se observó que durante los episodios de SPHOL comienzan a presentarse potenciales PGO dobles y en salvas de tres potenciales, que en condiciones de control no se observaron. Durante el sueño REM, también se observó que el carbacol provoca un aumento en el número de salvas de MORs y de salvas de potenciales PGO, en comparación con los registros obtenidos en situaciones de control (Figura 9A y véase Figura 6B).

A pesar de que el día de la aplicación del carbacol, los potenciales PGO disminuyen de voltaje, el número de estos potenciales durante los episodios de SPHOL y del sueño REM aumentó debido a

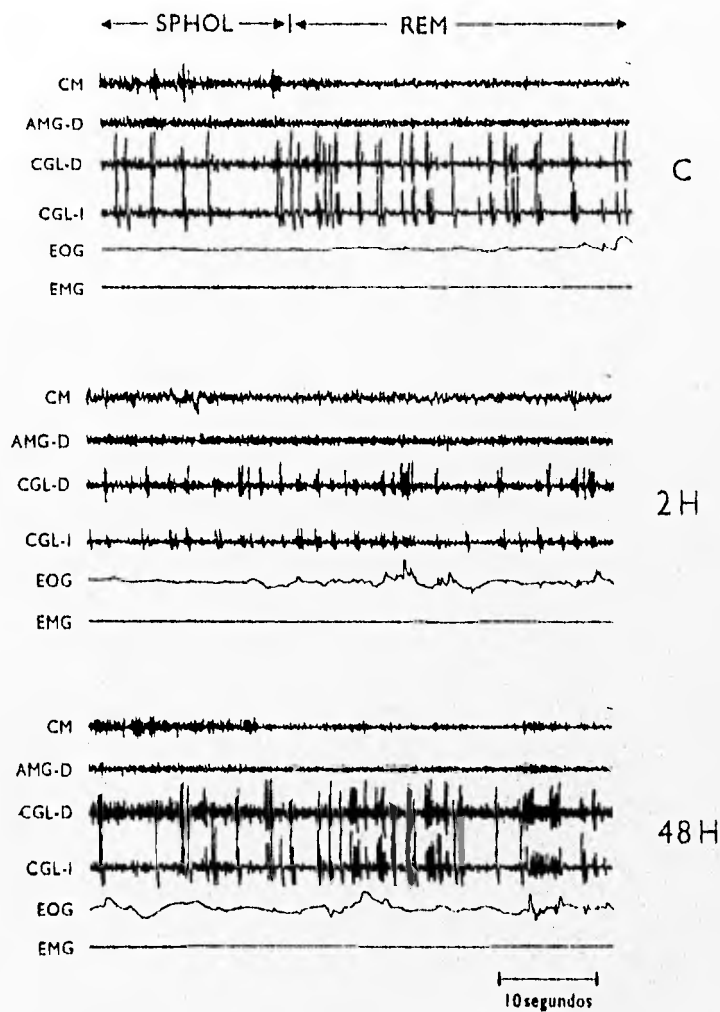


FIGURA 8. Trazos poligráficos de la transición de un episodio de SPHOL al sueño REM en condiciones de control (C), 2 horas después de la microinyección bilateral de carbacol ($8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$) en la amígdala del lóbulo temporal (2 H) y 48 horas después de ésta aplicación (48 H). Nótese que en 2 H los potenciales PGO, registrados en el cuerpo geniculado lateral derecho e izquierdo (CGL-D y CGL-I respectivamente) disminuyen de voltaje en comparación con C, y que en 48 H estos potenciales recuperaron su voltaje. Cabe mencionar que después de la aplicación de carbacol, la actividad electroencefalográfica de la corteza motora (CM) y de la amígdala del lóbulo temporal (AMG-D) es muy rápida, lo que provoca que no aparezcan husos de sueño durante los episodios de SPHOL como en situaciones de control. EOG, electrooculograma; EMG, electromiograma.

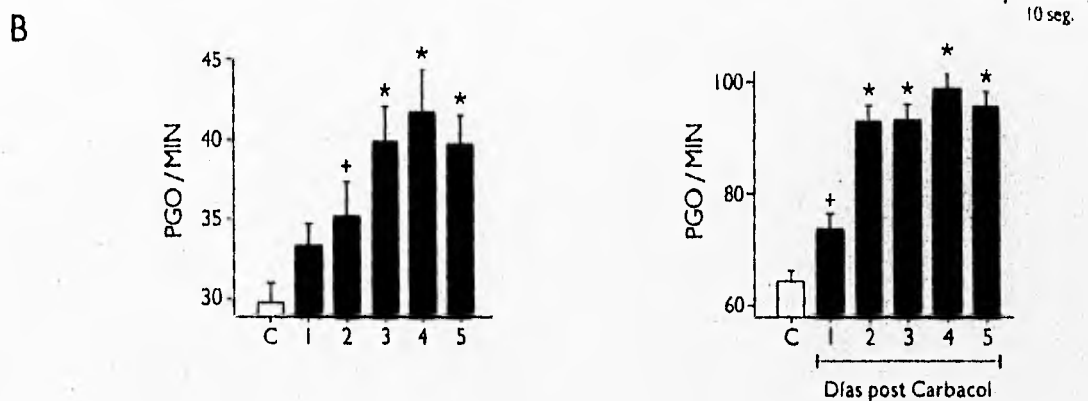
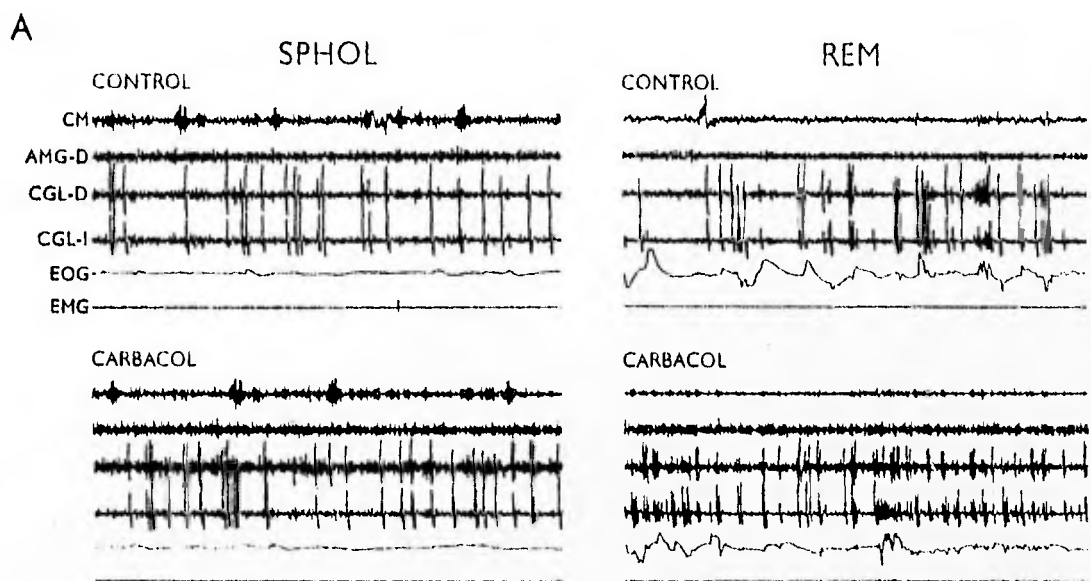


FIGURA 9. A. Trazos poligráficos durante los episodios de SPHOL y del sueño REM, obtenidos en situaciones de control (barras blancas) y el tercer día posterior a la microinyección bilateral de carbacol ($4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$) en la amígdala del lóbulo temporal (AMG-D). Cualitativamente en ambas fases de sueño, el carbacol provoca un aumento en el número de potenciales PGO, nótese que a diferencia del control, estos potenciales aparecen en forma de salvas. Asimismo, durante el sueño REM también aparecen un mayor número de salvas de movimientos oculares rápidos. **B.** Efecto de una microinyección bilateral de carbacol ($4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$) en el núcleo central amigdalino, sobre la densidad de potenciales PGO (PGO/MIN) durante los episodios de SPHOL y del sueño REM. Las barras representan los valores promedio \pm el error estándar. C, control; 1 a 5 días posteriores a la microinyección de carbacol. * $p \leq 0.0001$; + $p \leq 0.01$, C vs 1 a 5.

que apareció un mayor número de salvas de estos potenciales en ambas fases de sueño (véase Figura 8).

2. Aspectos cuantitativos.

2.1 Localización de los Sitios de Aplicación del Carbacol

El análisis histológico de los sitios de inyección de las diferentes dosis de carbacol, mostró que 43 microinyecciones se aplicaron en el NC amigdalino, de las cuales 19 fueron en dosis de $4\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}$, 11 en dosis de $8\mu\text{g}/0.50\mu\text{l}$ y las 13 restantes en dosis de $16\mu\text{g}/1.0\mu\text{l}$. En los núcleos amigdalinos basal, lateral y basolateral se aplicaron un total de 15 microinyecciones.

2.2 Efecto del Carbacol sobre la Organización del Sueño

Las diferentes dosis de carbacol administradas en el NC de la AMG, provocaron un aumento progresivo y duradero del porcentaje promedio de los episodios de SPHOL y del sueño REM. Los resultados mostraron una relación dosis respuesta entre el aumento del porcentaje de los episodios de SPHOL y las diferentes dosis de carbacol aplicadas, pues el incremento provocado por las dosis de 8 y $16\mu\text{g}$ fue significativamente mayor que el provocado por la microinyección de $4\mu\text{g}$ de carbacol. En cambio, no se observó una relación dosis respuesta entre las diferentes dosis de carbacol aplicadas en el NC amigdalino y el incremento en el porcentaje de sueño REM.

Aunque no hubo diferencias significativas entre el porcentaje del sueño REM y las diferentes dosis de carbacol empleadas, la microinyección de 8µg de carbacol provocó el mayor aumento en el porcentaje de ésta fase de sueño. Este aumento fue progresivo y significativo a partir de la microinyección de carbacol, alcanzando un aumento del 80% en el cuarto día de registro. Es importante resaltar que esta dosis (8µg), también provocó el aumento progresivo del porcentaje de los episodios de SPHOL, alcanzando un incremento hasta del 100% en el tercer día de registro. En ambas fases de sueño, aún en el quinto día posterior a la microinyección de carbacol, los valores promedio tendieron a disminuir, pero permanecieron significativamente más altos que los valores control (Figura 10).

El aumento en el porcentaje de los episodios de SPHOL y del sueño REM provocado por la aplicación de las diferentes dosis de carbacol, se acompañó de cambios en el porcentaje de las fases de vigilia, SOL-I y SOL-II. Los valores estadísticos obtenidos al comparar los valores promedio de las diferentes fases de vigilia y SOL en situaciones de control y después de la microinyección las diferentes dosis de carbacol se presentan en la Tabla 1. El día de la microinyección de 4µg/0.25µl el estado de vigilia aumentó discretamente, pero a partir del segundo día el porcentaje de esta fase disminuyó, esta disminución solamente fue significativa el tercer día de registro. Asimismo, el porcentaje de la fase SOL-I disminuyó progresiva y significativamente a partir de la microinyección del carbacol, en comparación con el porcentaje promedio en situaciones de control. El porcentaje de la fase SOL-II aumentó discretamente a partir de la aplicación de carbacol, siendo significativo únicamente el cuarto de registro (Figura 11).

Desde el siguiente día de la microinyección de carbacol (8µg / 0.50µl), se observó una disminución significativa y duradera del porcentaje promedio del estado de vigilia. Asimismo, los

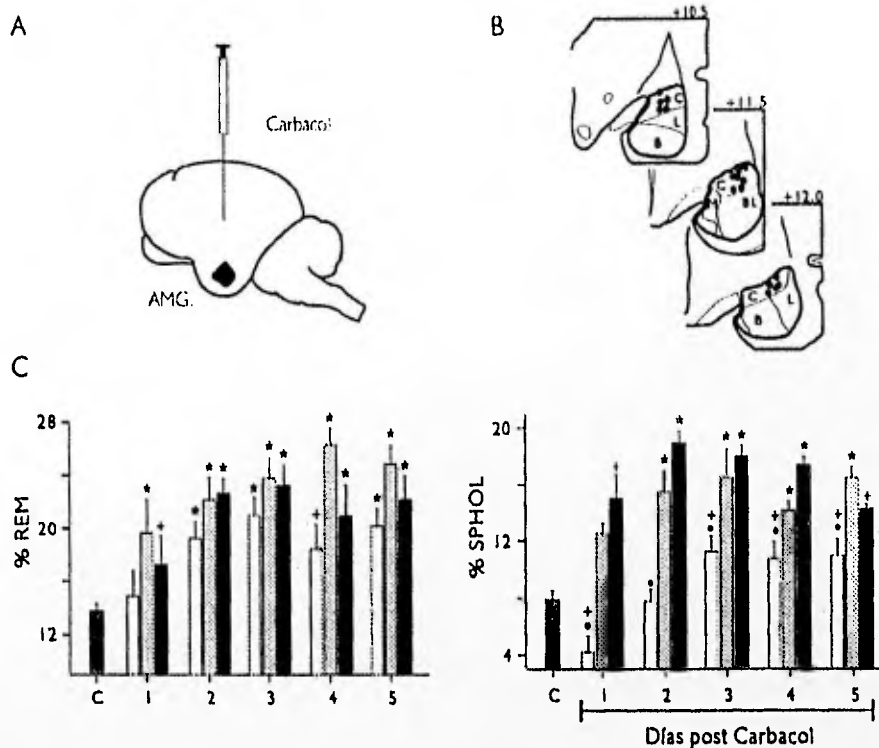
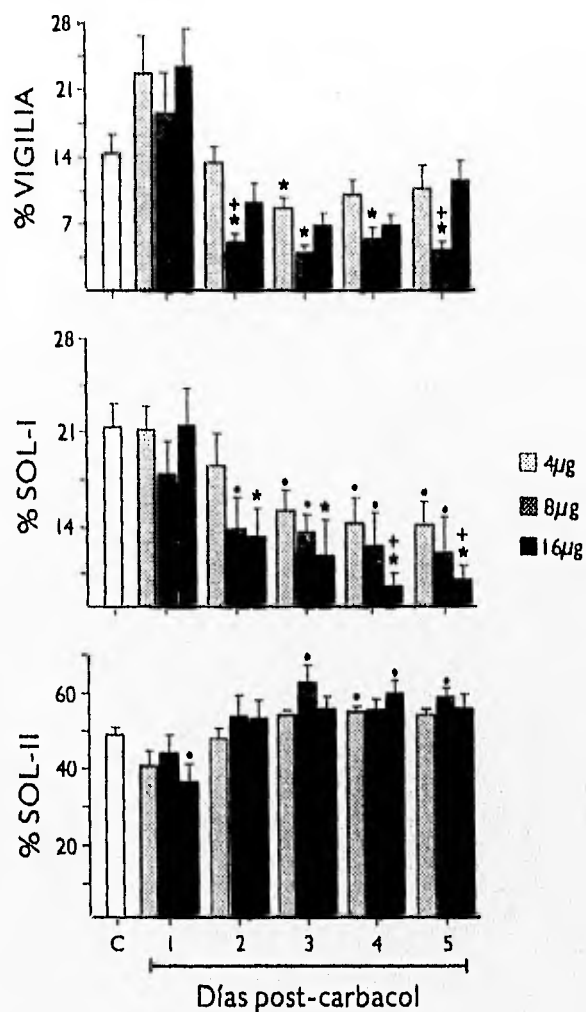


FIGURA 10. A. Representación esquemática de la aplicación de carbaccol en la AMG. B. Localización histológica de los sitios de microinyección del carbaccol a diferentes niveles del núcleo central amigdalino. C, núcleo central; B, núcleo basal; L, núcleo lateral; BL, núcleo basolateral; +10.5, +11.5 Y +12.0, planos estereotáxicos anteroposteriores del atlas de Snider y Neimer (1961). C. Efecto de las diferentes dosis de carbaccol aplicadas de manera bilateral en el núcleo central amigdalino, sobre el porcentaje del sueño REM y de los episodios de SPHOL. Las barras blancas representan la aplicación de 4µg/0.25µl de carbaccol (n=12 microinyecciones), las barras grise claro la aplicación de 8µg/0.50µ (n= 6 microinyecciones) y la aplicación de 16µg/1.0µl está representada por las barras negras (n=5 microinyecciones). Las barras representan los valores promedio \pm el error estándar. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la aplicación de las diferentes dosis de carbaccol. * $p \leq 0.001$; + $p \leq 0.01$, C vs 1 a 5. • $p \leq 0.01$, Dosis 4µg de carbaccol vs dosis de 8 y 16µ de carbaccol.

valores promedio de la fase SOL-I disminuyeron progresiva y significativamente a partir del tercer día posterior a la aplicación del carbaccol, en comparación con los valores promedio obtenidos en situaciones de control. La microinyección de carbaccol también provocó cambios discretos aunque estadísticamente significativos de la fase SOL-II, durante el primer y tercer día posterior a la microinyección de carbaccol (Figura 11).



Después de la aplicación de 16µg de carbacol, los valores promedio del estado de vigilia disminuyeron progresivamente, en el quinto día posterior a la microinyección estos valores

FIGURA 11. Efecto de las diferentes dosis de carbacol aplicadas de manera bilateral en el núcleo central amigdalino, sobre el porcentaje de las fases de vigilia, sueño de ondas lentas I (SOL-I) y sueño de ondas lentas II (SOL-II). Las barras gris claro representan la aplicación de 4µg/0.25µl (n=12 microinyecciones), las barras gris oscuro la aplicación de 8µg/0.50µl (n=6 microinyecciones) y la aplicación de 16µg/1.0µl está representada por las barras negras (n=5 microinyecciones). Las barras representan los valores promedio ± el error estándar. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la aplicación de las diferentes dosis de carbacol. * p ≤ 0.0001, • p ≤ 0.01, C vs dosis de 4, 8 y 16µg. + p ≤ 0.01, Dosis de 8 y 16µg de carbacol vs dosis de 4µg de carbacol.

aumentaron discretamente aunque no llegaron a niveles de control. La fase SOL-I disminuyó progresiva y significativamente a partir del segundo día posterior a la microinyección de carbacol, aún en el quinto día de registro estos valores permanecieron más bajos que los valores control. El día de la microinyección también disminuyó significativamente el porcentaje de la fase SOL-II, alcanzando los niveles de control en el segundo día posterior a la microinyección (Figura 11).

Al comparar los valores promedio del sueño REM y de los episodios de SPHOL obtenidos en condiciones de control y bajo el efecto del carbacol aplicado en los diferentes núcleos amigdalinos, se observó que el aumento prolongado de los episodios de SPHOL y del sueño REM, solamente se provoca cuando éste se aplica en el NC amigdalino. En cambio, cuando las microinyecciones son aplicadas en el núcleo basal, lateral o basolateral de la AMG, o bien, en sitios fuera de la AMG, no se observa ningún cambio significativo en el porcentaje promedio de los episodios de SPHOL ni del sueño REM, a lo largo de los 5 días de registro (ver Tabla 2). Los valores promedio del porcentaje de los episodios de SPHOL y del sueño REM obtenidos con las microinyecciones de carbacol en los núcleos amigdalinos basal, lateral y basolateral fueron significativamente menores que los valores promedio obtenidos al aplicar el carbacol en el NC amigdalino (Figura 12).

Por otra parte, el aumento en el porcentaje de los períodos de SPHOL provocado por la aplicación de carbacol en el NC amigdalino, fue significativamente mayor con las dosis bilaterales que con las dosis unilaterales, durante los 5 días de registro. En cambio, el aumento en el porcentaje del sueño REM provocado por las microinyecciones bilaterales de carbacol (8 μ g) en el NC amigdalino, fue significativamente mayor que con las dosis unilaterales, únicamente el día de la aplicación del carbacol (ver Tabla 3 y Figura 13).

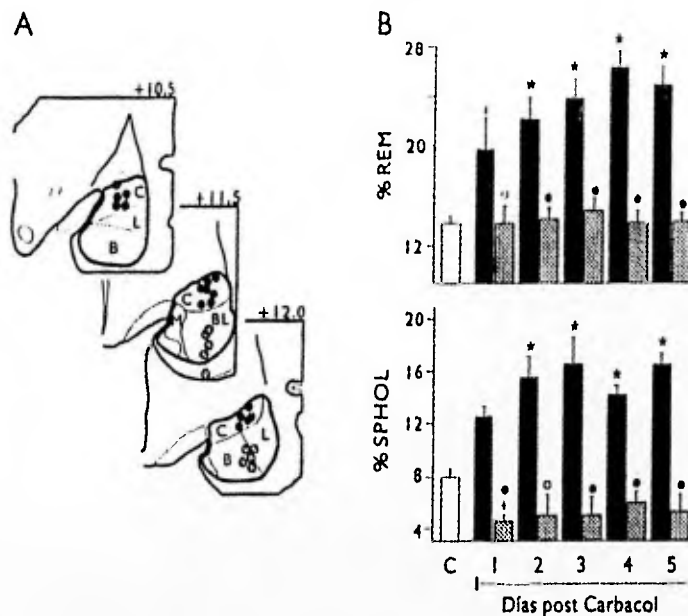


FIGURA 12. A. Representación esquemática de los sitios de microinyección del carbaccol a diferentes niveles de la AMG. Los círculos negros indican los sitios donde el carbaccol provocó el aumento de los episodios de SPHOL y del sueño REM. Los círculos grises indican los sitios donde el carbaccol no provocó el aumento de estas fases del sueño. C, núcleo central; B, núcleo basal; L, núcleo lateral; BL, núcleo basolateral; +10.5, +11.5 y +12.0, planos estereotáxicos anteroposteriores del atlas de Snider y Neimer (1961). B. Las gráficas muestran el efecto de la microinyección bilateral de carbaccol (8µg) sobre el porcentaje del sueño REM y de los episodios de SPHOL. Las barras negras representan el efecto del carbaccol aplicado en el núcleo central amigdalino (n=6 microinyecciones), y las barras grises representan la ausencia del efecto del carbaccol aplicado en los otros núcleos amigdalinos (n=15 microinyecciones). Las barras representan los valores promedio \pm error estándar. C, control; 1 a 5, días posteriores a la microinyección de carbaccol. +p \leq 0.01; * p \leq 0.0001, C vs 1 a 5; \circ p \leq 0.001; \bullet p \leq 0.0001, cada día posterior a la aplicación de carbaccol en el núcleo central (barras negras) vs cada día posterior a la aplicación de carbaccol en los otros núcleos amigdalinos (barras grises).

El incremento del porcentaje de los episodios de SPHOL provocado por el carbaccol, se debió al aumento significativo y duradero tanto del número como de la duración promedio de estos episodios. En cambio, el incremento en el porcentaje del sueño REM, se debió únicamente al aumento significativo del número de episodios de esta fase de sueño, ya que no se encontraron cambios significativos en su duración promedio (ver Tabla 4 y Figura 14).

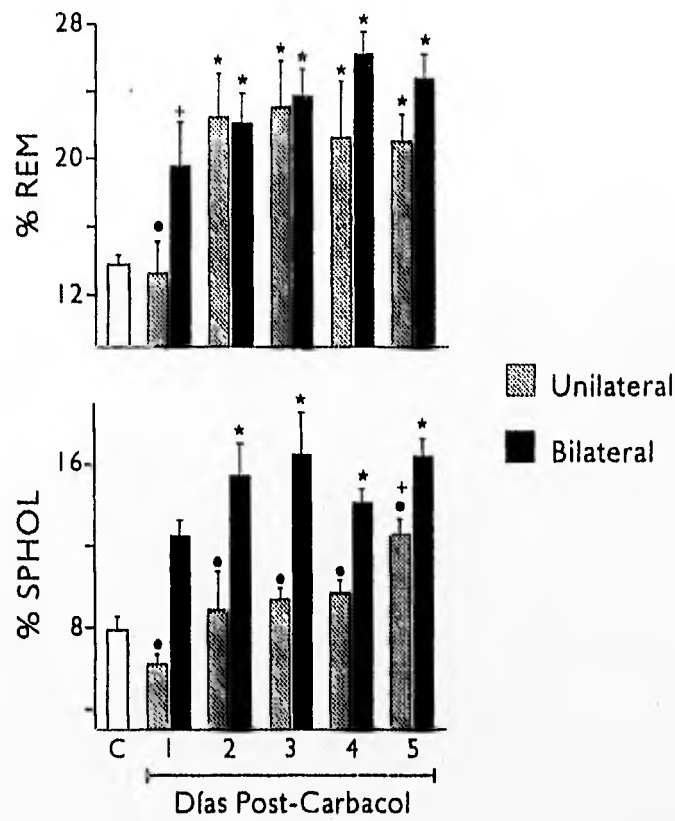


FIGURA 13. Efecto de la microinyección de 8µg de carbacol, aplicada de manera unilateral (barras grises) y bilateral (barras negras) en el NC amigdalino, sobre el porcentaje del sueño REM y de los episodios de SPHOL. Nótese que la aplicación unilateral (n=5 microinyecciones) provoca un menor efecto que la aplicación bilateral (n=6 microinyecciones), especialmente sobre el porcentaje de los episodios de SPHOL. Las barras representan los valores promedio ± el error estándar. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la microinyección de carbacol. * p ≤ 0.001; + p ≤ 0.01, C vs 1 a 5 días posteriores a la microinyección unilateral y bilateral de carbacol; • p ≤ 0.01, cada día posterior a la microinyección unilateral vs cada día posterior a la microinyección bilateral.

2.3 Efecto del carbacol sobre las características intrínsecas de los potenciales PGO

El análisis del efecto del carbacol sobre las características intrínsecas de los potenciales PGO, mostró los siguientes resultados. Una simple microinyección de carbacol (4µg/0.25µl) en el NC

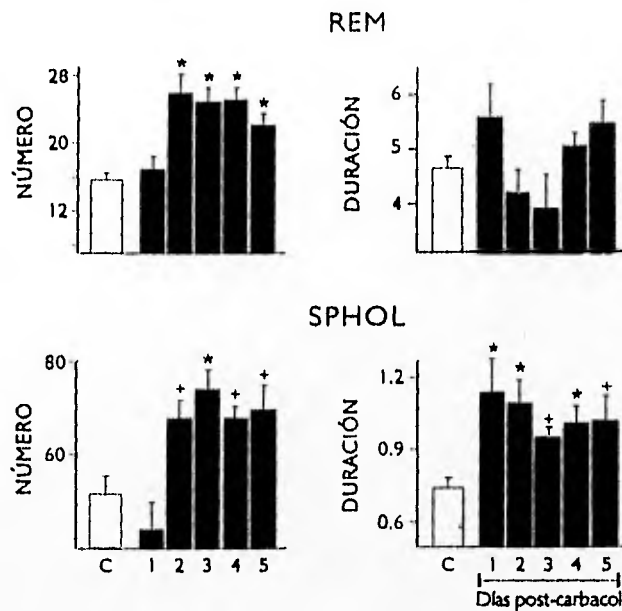


FIGURA 14. Efecto de la microinyección de bilateral de carbacol (8µg) en el NC amigdalino, sobre el número y duración promedio de los episodios del sueño REM y de SPHOL. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la aplicación del carbacol (n= 8 microinyecciones). * $p \leq 0.001$; + $p \leq 0.05$, C vs 1 a 5.

amigdalino, provocó el aumento significativo, progresivo y duradero de la densidad de potenciales PGO, durante los episodios de SPHOL y del sueño REM (ver Tabla 5). En los episodios de SPHOL, la densidad de potenciales PGO aumentó progresiva y significativamente a partir del segundo día posterior a la microinyección de carbacol, alcanzando un incremento hasta del 44% en el cuarto día posterior a la microinyección. Durante el sueño REM, la densidad de estos potenciales aumentó significativamente desde el día de la aplicación del carbacol, alcanzando un valor 59% por arriba de los valores control en el cuarto día posterior a la microinyección. Cabe resaltar que hacia el último día de registro, los valores promedio de la densidad de potenciales PGO en los periodos de SPHOL y del sueño REM disminuyeron discretamente, pero todavía permanecieron significativamente más altos que los valores promedio obtenidos en situaciones de control (Figura 9B).

El análisis del patrón de ocurrencia de los potenciales PGO durante los episodios de SPHOL, mostró que la microinyección de carbacol no provoca cambios en la densidad (número de PGOs/minuto) de potenciales simples que aparecen durante esta fase de sueño. El incremento en la densidad total de potenciales PGO se debió a la aparición de un aumento significativo de la densidad de potenciales PGO dobles y salvas de tres potenciales, que en situaciones de control aparecen en pocas ocasiones. Estos cambios fueron progresivos y significativos, alcanzando en el quinto día posterior a la microinyección incrementos hasta del 100% los potenciales dobles y del 200% las salvas

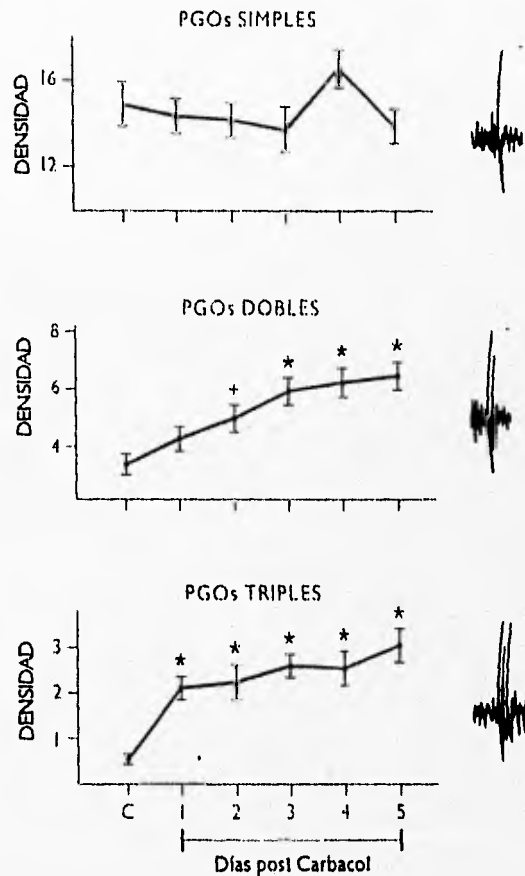


FIGURA 15. Efecto de la microinyección bilateral de carbacol (4 μ g) en el NC amigdalino, sobre el patrón de ocurrencia de los potenciales PGO durante los episodios de SPHOL. Los puntos representan los valores promedio \pm error estándar. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la aplicación del carbacol (n=12 microinyecciones). * $p \leq 0.0001$; + $p \leq 0.01$, C vs 1 a 5.

de tres potenciales. Es importante mencionar que aún en el quinto día posterior a la microinyección, la densidad promedio de salvas de potenciales PGO durante los episodios de SPHOL, fue significativamente mayor que en condiciones de control (ver Tabla 5 y Figura 15).

Durante el sueño REM, la densidad de potenciales simples disminuyó en un 46% a partir de la microinyección de carbacol y los potenciales dobles no mostraron cambios significativos durante los 5 días de registro. En cambio, la densidad de salvas de potenciales PGO triples, cuádruples, quintuples y de seis y más potenciales, aumentó progresiva y significativamente desde el día de la aplicación del carbacol. La densidad de salvas triples aumentó en un 72% el cuarto día registro, al día siguiente los valores promedio disminuyeron discretamente, aunque permanecieron más altos que los

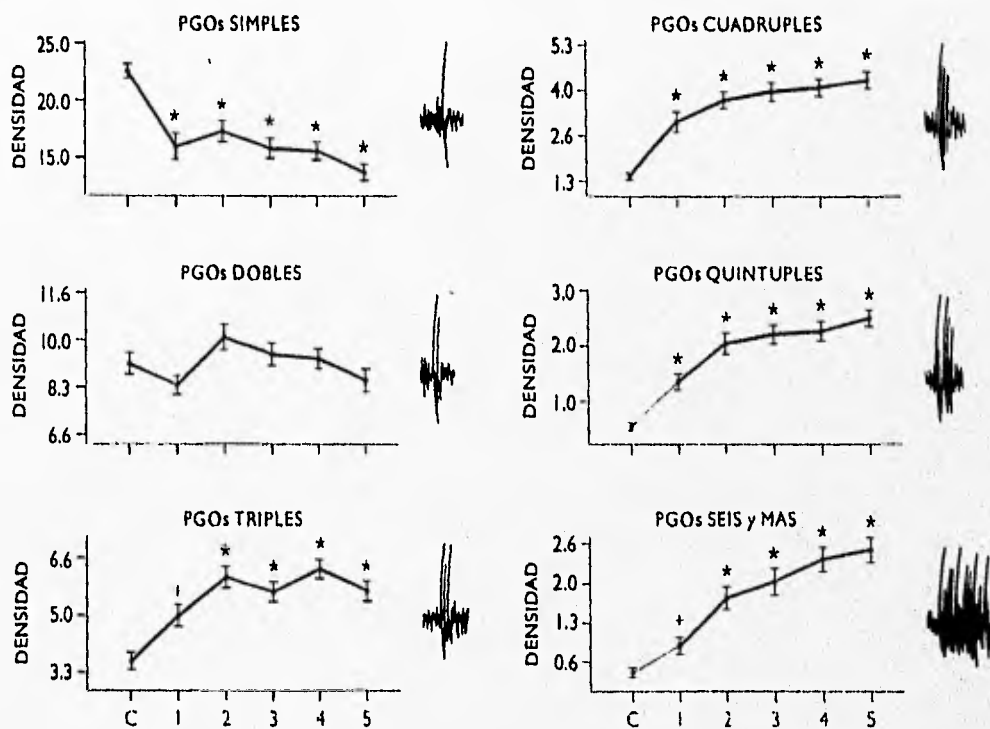


FIGURA 16. Efecto de la microinyección bilateral de carbacol (4 μ g) en el NC amigdalino, sobre el patrón de ocurrencia de los potenciales PGO durante el sueño REM. Los puntos representan los valores promedio \pm error estándar. C, control (n=27 registros); 1 a 5, días posteriores a la aplicación del carbacol (n=12 microinyecciones). * $p < 0.0001$; + $p \leq 0.002$, C vs 1 a 5.

valores control. El aumento del número de salvas de potenciales PGO cuádruples, quintuples y séxtuples o más durante el sueño REM, siempre fue en incremento y no disminuyeron a través de los cinco días de registro. Las salvas de potenciales cuádruples aumentaron en un 200% en el quinto día posterior a la microinyección de carbacol mientras que las salvas quintuples y séxtuples aumentaron hasta un 700% en el quinto día posterior a la microinyección de carbacol (ver Tabla 5 y Figura 16).

XI. DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo apoyan la hipótesis de que la AMG participa en la inducción del sueño REM a través de un mecanismo colinérgico, ya que la aplicación de carbacol en su núcleo central, provoca el aumento en la densidad de los potenciales PGO, el incremento de los periodos de SPHOL y estos fenómenos se acompañan del aumento progresivo y significativo del número de episodios del sueño REM.

En condiciones normales, después de las fases de SOL-I y SOL-II, comienzan a aparecer los potenciales PGO que caracterizan a los episodios transicionales de SPHOL, esta serie de eventos culminan en la instalación del sueño REM. Existe un consenso general de que los mecanismos generadores de los potenciales PGO forman parte de los mecanismos de instalación del sueño REM (Callaway et al. 1987). Debido a esto y con el fin de determinar que estructuras regulan la instalación del sueño REM, se han llevado a cabo numerosos estudios neurofisiológicos para explorar que áreas cerebrales participan en la regulación de la amplitud, número, densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO. En estos estudios se ha concluido que éstas características de los potenciales PGO dependen de su generador pontino y de influencias corticales y subcorticales, facilitatorias e inhibitorias sobre este generador (Jouvet, 1962; Jouvet, 1972).

La estimulación eléctrica de la AMG mediante pulsos simples y trenes de pulsos a intervalos cortos, muestra una influencia facilitatoria de la AMG sobre la ocurrencia de los potenciales PGO, siendo esta facilitación preferentemente sobre las salvas de potenciales PGO (Calvo et al. 1987). Esta influencia facilitatoria amigdalina y sus relaciones anatómicas y fisiológicas con los núcleos pontinos generadores de los potenciales PGO, inidica que la AMG interviene en la regulación de la densidad y del patrón de ocurrencia de los potenciales PGO. Los resultados del presente trabajo muestran que

desde el primer día la microinyección de carbacol en el NC amigdalino, provoca el aumento significativo del número de salvas de potenciales PGO, lo que sugiere que la influencia facilitatoria amigdalina sobre estos potenciales está mediada por un componente colinérgico. Además, estos resultados muestran que la AMG favorece el inicio de los mecanismos de instalación del sueño REM, ya que el aumento de los potenciales PGO siempre está seguido del incremento significativo y progresivo del porcentaje de los episodios de SPHOL y del sueño REM. La secuencia temporal de éstos fenómenos indican que la AMG, primero facilita la aparición de los potenciales PGO y consecuentemente la instalación de los episodios prolongados de SPHOL y de un número elevado de episodios de sueño REM.

Otro resultado que apoya la participación del NC en los mecanismos de instalación del sueño REM, es el aumento tanto del número como de la duración promedio de los episodios transicionales de SPHOL, lo que indica que la activación colinérgica del NC facilita la aparición de los estados que preceden al sueño REM y es probable que este fenómeno favorezca su instalación. Esta idea está apoyada por el aumento del número de episodios del sueño REM. Por otra parte, el hecho de que la duración promedio del sueño REM no muestre cambios significativos, sugiere que la AMG solamente participa en los mecanismos de instalación y no en los de mantenimiento del sueño REM.

En estudios histológicos se ha demostrado que la máxima concentración de células colinérgicas o de células que contienen receptores muscarínicos se localizan en el NC y en la parte superior del núcleo basal amigdalino (Spencer et al. 1986; Amaral et al. 1992; Heckers y Mesulam, 1994). El núcleo basal envía fibras hacia el NC (Price et al. 1987), y es de aquí donde emergen las fibras que constituyen al haz amigdalofugal ventral, que conecta a la AMG con las estructuras pontinas responsables de la generación de los potenciales PGO y del sueño REM. En el presente

estudio, algunas de las microinyecciones de carbacol fueron aplicadas en el límite inferior del NC, y es posible que se difundieran hacia la parte superior del núcleo basal, por lo tanto no se puede descartar que las células colinérgicas/colinoceptivas de este núcleo, también participen en el aumento de los potenciales PGO, de los episodios de SPHOL y del sueño REM. Todos estos datos histológicos y los resultados del presente estudio apoyan la existencia de un componente colinérgico en la influencia facilitatoria amigdalina sobre el sueño REM. Sin embargo, hay que descartar la posibilidad de que la activación de la AMG con aminoácidos excitadores provoque cambios en la tasa diaria de las fases de vigilia y sueño, en la densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO.

Es importante señalar que el NC amigdalino contiene células colinérgicas, pero que aún no se ha determinado si estas neuronas colinérgicas son las que proyectan sus fibras hacia la región PBL. Por otro lado, ha quedado bien demostrado que el NC proyecta fibras de neuronas que contienen neurotensina, somatostatina, encefalinas, sustancia P, colecistokinina y VIP (Price et al. 1987; Amaral et al. 1992), hacia la región PBL (Amaral et al. 1992). Es de gran interés hacer notar que el VIP, es uno de los péptidos que al ser administrado intraperitonealmente o de manera intracisternal, induce el aumento del sueño REM (Riou et al. 1982). Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de que la activación de las células peptidérgicas, probablemente colinoceptivas, de la AMG favorezca la instalación del sueño REM.

Por otra parte, se ha demostrado que los núcleos pontinos generadores de los potenciales PGO proyectan fibras colinérgicas hacia el NC amigdalino. En estudios electrofisiológicos se ha propuesto que la facilitación amigdalina sobre los potenciales PGO, se lleva a cabo a través de un mecanismo de retroinformación positivo (Calvo et al. 1987). Pudiera pensarse que en condiciones normales los núcleos pontinos activen colinérgicamente a las neuronas colinérgicas o peptidérgicas

del NC, y que estas a su vez activen a los núcleos pontinos responsables del sueño REM. En el presente trabajo se observó que la activación colinérgica del NC favorece la ocurrencia de los potenciales PGO y de episodios de sueño REM, lo que apoya dicho mecanismo de retroinformación positivo y sugiere que en éste están involucradas tanto células colinérgicas como peptidérgicas.

Los resultados obtenidos al aplicar las diferentes dosis de carbacol en el NC amigdalino pueden compararse con los obtenidos al activar colinérgicamente la región PBL (Calvo et al. 1992; Datta et al. 1992). En ambos casos, el carbacol provoca un aumento en la densidad de los potenciales PGO y un cambio en el patrón de ocurrencia de estos potenciales. La diferencia entre ambos resultados es que el carbacol en la región PBL, provoca la aparición sostenida de potenciales PGO durante 24 horas e independientemente de las fases de sueño, en cambio el carbacol aplicado en la AMG, aumenta la densidad de los potenciales PGO en los episodios de SPHOL y del sueño REM, y este aumento es a partir del día de la microinyección de carbacol. Por otra parte, la activación colinérgica de la región PBL provoca un aumento progresivo y duradero de los episodios de SPHOL (600%) y del sueño REM (300%). El presente trabajo muestra que la activación colinérgica del NC provoca un aumento del 100% de los episodios de SPHOL y del 80% del sueño REM. Si bien es cierto que el carbacol en el NC provoca un efecto de menor magnitud que en la región PBL, en ambas estructuras provoca un aumento en el número y duración promedio de los episodios de SPHOL y en el número de episodios del sueño REM, lo que apoya la participación de ambas estructuras en los mecanismos de instalación del sueño REM. Los resultados del presente trabajo muestran que el carbacol provoca cambios a largo plazo en la tasa diaria de las fases de sueño, en la densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO, ya que aún en el quinto día posterior a la aplicación del carbacol los valores promedio de estas variables permanecen más altos que en situaciones de control.

Por lo tanto, es necesario determinar cuanto tiempo dura el efecto del carbacol para lo cual se deben realizar registros poligráficos hasta que los valores promedio regresen a niveles de control.

Estos cambios provocados por la microinyección de carbacol, no pueden ser explicados por un efecto sostenido del carbacol, ya que su tiempo de acción farmacológica es de 8 minutos aproximadamente. Esto sugiere que el carbacol provoca cambios a largo plazo del metabolismo celular, a través de segundos mensajeros acoplados a receptores muscarínicos. Es bien conocido que la unión del carbacol con los receptores muscarínicos activa la fosfolipasa C (FLC) a través de la proteína G (Nathanson, 1987). La activación de la FLC genera segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato. Se ha demostrado que las señales celulares que aumentan los niveles internos de Ca^{2+} y de DAG, modulan diversas funciones celulares mediante la activación de la proteína cinasa C (PCC) (Berridge, 1987; Okada et al. 1993). En el Sistema Nervioso Central, la activación de la PCC se ha relacionado con el aumento en la liberación de los neurotransmisores (Malenka et al. 1986; Malenka et al. 1987), y con cambios de la plasticidad neuronal (Kimura y Maeda, 1982; Huang, 1989).

Con base en estos datos, puede pensarse que el carbacol produce cambios duraderos en la responsividad de las neuronas colinérgicas o colinoceptivas del NC amigdalino. Este núcleo recibe fibras colinérgicas de los generadores pontinos de los potenciales PGO (PBL, LDT, PPT), lo que sugiere que la activación de las células colinérgicas/colinoceptivas del NC mediante la aplicación de carbacol, provoca la activación de la región PBL, donde a su vez se generan los potenciales PGO y donde se originan los impulsos colinérgicos hacia la región dorsolateral del tegmento pontino (Quattrochi et al. 1989), que es una zona colinoceptiva para la inducción del sueño REM (Yamamoto et al. 1990). En resumen, los resultados del presente trabajo permiten proponer el siguiente

mecanismo (Figura 17).

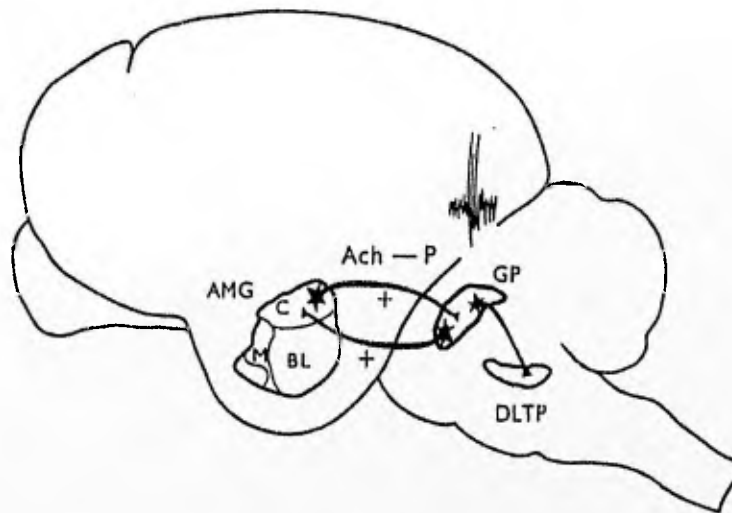


FIGURA 17. Mecanismo propuesto para la modulación amigdalina de los potenciales PGO y la inducción del sueño REM. AMG, amígdala del lóbulo temporal; C, núcleo amigdalino central; M, núcleo amigdalino medial; BL, núcleo amigdalino basolateral; Ach, acetilcolina; P, péptidos; GP, generador pontino de los potenciales PGO (incluye a la región parabraquial, al núcleo laterodorsalis tegmentis y el pedúnculo pontino tegmental); DLTP, región dorsolateral del tegmento pontino (zona colinoceptiva para la inducción del sueño REM); +, representa el mecanismo hipotético de retroinformación positiva.

Es de interés que el incremento duradero del sueño REM se produce por la activación colinérgica del NC amigdalino (Calvo et al. 1996) y de la región PBL (Calvo et al. 1991; Datta et al. 1991; Calvo et al. 1992; Datta et al. 1992; Hobson et al. 1993), y que ambas estructuras contienen células colinérgicas. En contraste, la aplicación de carbachol en el CTG, que carece de células colinérgicas (Shiromani et al. 1988), provoca la pronta ocurrencia (5 a 7 minutos) de episodios prolongados de sueño REM, pero el aumento de esta fase del sueño no es a largo plazo (Calvo et al. 1992). Esto apoya la hipótesis de que las células colinérgicas regulan a largo plazo la instalación del sueño REM, mientras que las células colinoceptivas participan en el mantenimiento de esta fase de sueño.

Otro de los fenómenos que provocó la aplicación de carbacol en el NC amigdalino, fue una disminución duradera del estado de vigilia, a partir del segundo día posterior a la microinyección. Con base en este resultado puede pensarse que el aplicar carbacol provoca un estado de hipersomnio y sugiere que esta manipulación farmacológica sobre ciclo sueño vigilia puede constituir un modelo animal para el estudio de este trastorno del sueño, que ha sido asociado con alteraciones emocionales en las que puede intervenir la AMG.

Por otro lado, el hecho de que los potenciales PGO disminuyan de voltaje después de la aplicación de carbacol en la AMG, sugiere que la activación colinérgica de las neuronas amigdalinas induce la desincronización de las neuronas del CGL, provocando que no respondan de igual manera a la propagación de los potenciales PGO desde su origen pontino, lo cual puede traducirse en una disminución del voltaje de estos potenciales. Sin embargo, también queda por determinar si este efecto está provocado a nivel de las estructuras pontinas.

Otro de los fenómenos que provocó la aplicación de carbacol en la AMG, fue la aparición de episodios de sueño REM que no estaban precedidos por las fases del SOL o por períodos de SPHOL (sueño REM abortivo), de manera semejante a los episodios de sueño REM que aparecen repentinamente en la narcolepsia. En este contexto, puede pensarse que la AMG estuviera involucrada en los aspectos fisiopatológicos de la narcolepsia.

Mediante el uso de un modelo de narcolepsia en perros, se han explorado los mecanismos farmacológicos, conductuales y fisiológicos que subyacen a este trastorno, y se ha descrito su similitud con los ataques de narcolepsia que se presentan en el ser humano. A partir de estos estudios se ha propuesto que ésta regulación anormal del sueño REM, se relaciona con alteraciones en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos y colinérgicos (Aldrich, 1993). Además es importante

señalar que en ambas especies, los ataques de narcolepsia se desencadenan por un cambio emocional brusco. En este sentido, se ha descrito que algunos pacientes narcolépticos presentan cuadros depresivos y por lo tanto alteraciones en la organización del sueño, principalmente en el sueño REM. Esto sugiere que ciertas estructuras del sistema límbico, donde se integran las emociones, pueden participar en la generación de estos ataques (Nishino, 1995). De acuerdo con estas evidencias, los resultados del presente trabajo sugieren que la AMG, al estar involucrada en la regulación del sueño REM y en los cambios emocionales, puede participar en la generación de los ataques de narcolepsia a través de un mecanismo colinérgico. En apoyo a esta hipótesis, se sabe que la AMG está relacionada anatómicamente con el LC, que participa en la generación de la atonía muscular (Jones y Moore, 1977), y con las estructuras pontinas generadoras del sueño REM (Hopkins y Holstege, 1978; Price y Amaral, 1981; Kawai et al. 1982; Takeuchi et al. 1982; Veening et al. 1984). De hecho, se ha descrito que los perros narcolépticos tienen un mayor número de células colinérgicas, de receptores muscarínicos y un aumento en la liberación de acetilcolina en los núcleos LDT y PPT (Nitz, 1995), que son los núcleos pontinos generadores de los potenciales PGO y que además están relacionados anatómicamente y fisiológicamente con la AMG.

Lo anterior indica que los resultados del presente trabajo apoyan la idea de que la activación colinérgica de la AMG, puede constituir un modelo animal para la exploración de las bases fisiopatológicas de la narcolepsia.

Por otro lado, la aparición de tono muscular durante el sueño REM provocada por la aplicación de carbacol en la AMG, es semejante a la conducta onírica del gato donde un animal con una lesión en la región caudal del LC, despliega conductas de origen instintivo como huida, furia y agresión que implican un cambio emocional (Jouvet y Michel, 1959). Por no despertar a los animales

en el presente trabajo, no se observó su conducta durante las 8 horas de registro sin embargo, esto sugiere que la AMG es una estructura que puede estar propiciando la conducta onírica. En este sentido quedan por explorar más a fondo las relaciones anatómicas y funcionales entre la AMG y las estructuras generadoras de la atonía muscular durante el sueño REM.

Asimismo, en estudios clínicos se ha descrito que algunos de los pacientes narcolépticos presentan tono muscular durante el sueño REM, a este fenómeno se le ha denominado como "desorden conductual del sueño REM" (Schenk, 1992). Estos pacientes presentan alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, un acortamiento a la latencia del sueño REM, ausencia de la fase delta y un aumento en la densidad de MORs (Schenk, 1986). Los resultados del presente trabajo muestran que el carbacol además de provocar episodios de sueño REM con tono muscular, provoca como en estos pacientes, un acortamiento a la latencia del sueño REM, episodios de sueño REM que no estaban precedidos por SOL o por episodios de SPHOL, disminución en la tasa diaria de las fases del SOL y un aumento en la densidad de los potenciales PGO, que como fue descrito por Michel et al. (1963) generan los MORs del sueño REM.

Estudios con resonancia magnética, muestran que los pacientes que presentan tono muscular durante el sueño REM, tienen una lesión en el núcleo tegmental mediorostral y en el tracto tegmento reticular (Culebras, 1989). Estos datos apoyan los obtenidos por Jouvet y Delorme (1959), al inducir el tono muscular durante el sueño REM por lesiones tegmentales en el gato, y apoyan la idea de que la AMG por estar relacionada con las estructuras generadoras de la atonía muscular y del sueño REM, puede favorecer la ocurrencia de la conducta onírica a través de un mecanismo colinérgico. Asimismo ofrecen una nueva perspectiva para el estudio conductual, neurofisiológico y farmacológico de estos padecimientos

Por otra parte, numerosos estudios clínicos y experimentales señalan una relación entre el sueño y la epilepsia del lóbulo temporal. La epilepsia implica un estado de excitabilidad aumentada que puede afectar a las regiones amigdalinas e hipocámpicas, y es un padecimiento que frecuentemente se acompaña de fenómenos alucinatorios, similares a los que suceden durante las ensoñaciones. En este sentido se ha demostrado que la estimulación eléctrica del cíngulo, el hipocampo y la AMG en pacientes epilépticos, provoca fenómenos alucinatorios constituidos por reminiscencias personales, acompañadas de cambios emocionales y los pacientes reportan la sensación de estar "soñando" (Brazier, 1966; Fernández-Guardiola, 1977; Halgren et al. 1978; Halgren, 1992; Fish et al. 1993). Penfield et al. (1954) y Penfield et al. (1963) reportaron que la estimulación eléctrica de la corteza temporal en pacientes epilépticos, produce alucinaciones e ilusiones perceptuales. En otra índole de estudios, Hodoba (1986) encontró que hay una relación entre el lóbulo temporal derecho y los mecanismos generadores del sueño REM, ya que los pacientes epilépticos del lóbulo temporal tienen un aumento del sueño REM en las noches que presentan descargas paroxísticas. Reami et al. (1991) también encontraron que en este tipo de pacientes hay cierta similitud entre el contenido de sus sueños recurrentes y los estados crepusculares y episodios alucinatorios que padecen, lo que sugiere un papel del lóbulo temporal tanto en fenómenos perceptuales de las crisis, como de los sueños. Bancaud (1994) ha sugerido que los estados crepusculares parecidos a las ensoñaciones, probablemente dependen de una red neural que involucra regiones del lóbulo temporal medial y lateral, y que el hipocampo anterior, la AMG y el giro temporal superior juegan un papel principal en esta red neuronal.

En estudios previos (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984; Calvo et al. 1987) se ha propuesto que el hecho de que los potenciales PGO activen fásicamente a estructuras límbicas como el

hipocampo, el cíngulo y la AMG, indica que estas regiones límbicas participan en la generación de los cambios emocionales y fenómenos reminiscentes y alucinatorios que componen a las ensoñaciones. Los resultados del presente estudio apoyan esta idea y sugieren que éstos fenómenos tienen un componente colinérgico.

De acuerdo con todo lo anterior, recientemente se demostró que los pacientes que padecen epilepsia del lóbulo temporal, tienen la sensación de que sus sueños son más emocionantes, desagradables, angustiantes y vívidos, además presentan un número significativamente más elevado de MORs durante el sueño REM, que los sujetos sanos (Gruen et al., 1996). Si consideramos que en el ser humano, se ha demostrado la presencia de potenciales corticales equivalentes a los potenciales PGO del gato (Salzarulo et al. 1975; McCarley et al. 1985; Miyauchi et al. 1987; Hobson, 1988) y que los potenciales PGO generan los MORs del sueño REM (Cespuglio et al. 1975; Cespuglio et al. 1976), estos resultados son consistentes con el aumento de los potenciales PGO y de los MORs observados en el presente trabajo y apoyan la idea de que la AMG participa en la integración de los cambios emocionales y fenómenos alucinatorios que componen a las ensoñaciones.

XII. CONCLUSIONES

Se puede concluir que la AMG es una estructura prosencefálica, que forma parte de las redes neuronales que regulan la generación de los potenciales PGO, la instalación del sueño REM y que participa en la generación de los cambios emocionales y fenómenos reminiscentes y alucinatorios que componen a las ensoñaciones. Asimismo los resultados del presente trabajo sugieren que éstos fenómenos tienen un componente colinérgico.

XIII. APÉNDICE

TABLA 1. Valores del estadígrafo t obtenidos al comparar los valores promedio de las fases de vigilia, SOL, SPHOL y sueño REM obtenidos en situaciones de control contra los días 1 a 5 posteriores a la microinyección de las diferentes dosis de carbacol en el NC amigdalino.

	D1	D2	D3	D4	D5
4µg / 0.25 µl					
% VIGILIA	-1.999 p ≤ 0.039	0.355 p ≤ 0.726	2.284 p ≤ 0.033	1.620 p ≤ 0.120	1.198 p ≤ 0.244
% SOL-I	0.102 p ≤ 0.919	1.016 p ≤ 0.321	2.577 p ≤ 0.017	2.781 p ≤ 0.011	2.922 p ≤ 0.008
% SOL-II	1.975 p ≤ 0.062	0.307 p ≤ 0.761	-1.827 p ≤ 0.082	-2.112 p ≤ 0.047	-1.849 p ≤ 0.079
% SPHOL	2.975 p ≤ 0.005	0.105 p ≤ 0.916	-2.758 p ≤ 0.009	-2.338 p ≤ 0.026	-2.500 p ≤ 0.018
% REM	-0.714 p ≤ 0.479	-4.644 p ≤ 0.001	-5.979 p ≤ 0.001	-3.149 p ≤ 0.003	-5.220 p ≤ 0.001
8µg / 0.50 µl					
% VIGILIA	1.768 p ≤ 0.087	-3.162 p ≤ 0.003	-3.477 p ≤ 0.002	2.985 p ≤ 0.005	-3.479 p ≤ 0.002
% SOL-I	-0.342 p ≤ 0.734	-1.770 p ≤ 0.087	-1.966 p ≤ 0.058	-2.195 p ≤ 0.036	2.352 p ≤ 0.025
% SOL-II	-2.355 p ≤ 0.025	-0.105 p ≤ 0.917	-2.118 p ≤ 0.042	-0.606 p ≤ 0.549	1.476 p ≤ 0.150
% SPHOL	1.768 p ≤ 0.087	-3.162 p ≤ 0.003	-3.477 p ≤ 0.002	2.985 p ≤ 0.005	-3.479 p ≤ 0.002
% REM	-3.594 p ≤ 0.001	-5.962 p ≤ 0.001	-3.497 p ≤ 0.001	-9.527 p ≤ 0.001	-8.287 p ≤ 0.001
16µg / 1.0µl					
% VIGILIA	-1.967 p ≤ 0.069	1.217 p ≤ 0.243	1.796 p ≤ 0.094	1.799 p ≤ 0.093	0.677 p ≤ 0.508
% SOL-I	-0.012 p ≤ 0.989	2.197 p ≤ 0.045	2.535 p ≤ 0.023	3.268 p ≤ 0.005	3.135 p ≤ 0.007
% SOL-II	2.546 p ≤ 0.023	-0.867 p ≤ 0.400	-1.479 p ≤ 0.161	-2.322 p ≤ 0.035	-1.454 p ≤ 0.167
% SPHOL	-3.134 p ≤ 0.050	-5.032 p ≤ 0.001	-4.616 p ≤ 0.001	-4.371 p ≤ 0.001	-2.936 p ≤ 0.007
% REM	-2.217 p ≤ 0.034	-6.428 p ≤ 0.001	-6.500 p ≤ 0.001	-4.449 p ≤ 0.001	-5.635 p ≤ 0.001

TABLA 2. Valores estadísticos obtenidos al comparar los valores promedio de los episodios de SPHOL y del sueño REM obtenidos en situaciones de control, con los valores promedio de estas fases de sueño después de la aplicación bilateral de 8µg de carbacol en el núcleo central amigdalino y en los otros núcleos de la amígdala.

	D1	D2	D3	D4	D5
% REM					
NUCLEO CENTRAL	-3.594 p ≤ 0.001	-5.962 p ≤ 0.001	-3.497 p ≤ 0.001	-9.527 p ≤ 0.001	-8.287 p ≤ 0.001
OTROS NUCLEOS AMIGDALINOS	0.061 p ≤ 0.951	-0.291 p ≤ 0.772	-0.998 p ≤ 0.324	-0.018 p ≤ 0.985	-0.072 p ≤ 0.942
NUCLEO CENTRAL vs OTROS NUCLEOS	2.210 p ≤ 0.040	4.401 p ≤ 0.001	5.069 p ≤ 0.001	7.573 p ≤ 0.001	7.754 p ≤ 0.001
% SPHOL					
NUCLEO CENTRAL	1.768 p ≤ 0.087	-3.162 p ≤ 0.003	-3.477 p ≤ 0.002	2.985 p ≤ 0.005	-3.479 p ≤ 0.002
OTROS NUCLEOS AMIGDALINOS	2.154 p ≤ 0.041	1.895 p ≤ 0.070	1.950 p ≤ 0.062	1.258 p ≤ 0.220	1.636 p ≤ 0.115
NUCLEO CENTRAL vs OTROS NUCLEOS	5.875 p ≤ 0.001	7.299 p ≤ 0.001	7.568 p ≤ 0.001	11.330 p ≤ 0.001	7.028 p ≤ 0.001

TABLA 3. Valores del estadígrafo t obtenidos al comparar los valores promedio del sueño REM y de los episodios de SPHOL en situaciones de control contra los días 1 a 5 posteriores a la microinyección unilateral o bilateral de 8µg de carbacol en el núcleo central.

	D1	D2	D3	D4	D5
% REM					
UNILATERAL	-0.365 p ≤ 0.718	-5.190 p ≤ 0.001	-5.306 p ≤ 0.001	-4.022 p ≤ 0.001	-4.650 p ≤ 0.001
BILATERAL	-3.594 p ≤ 0.001	-5.962 p ≤ 0.001	-3.497 p ≤ 0.001	-9.527 p ≤ 0.001	-8.287 p ≤ 0.001
UNILATERAL vs BILATERAL	-1.966 p ≤ 0.080	-0.085 p ≤ 0.933	-0.271 p ≤ 0.792	-1.634 p ≤ 0.140	-1.771 p ≤ 0.114
% SPHOL					
UNILATERAL	1.205 p ≤ 0.239	-0.588 p ≤ 0.561	-0.971 p ≤ 0.341	-1.167 p ≤ 0.255	-3.022 p ≤ 0.006
BILATERAL	-3.610 p ≤ 0.001	-5.241 p ≤ 0.001	-5.370 p ≤ 0.001	-4.902 p ≤ 0.001	-6.547 p ≤ 0.001
UNILATERAL vs BILATERAL	-7.124 p ≤ 0.001	-2.795 p ≤ 0.002	-2.796 p ≤ 0.002	-4.721 p ≤ 0.001	-3.279 p ≤ 0.011

TABLA 4. Valores del estadígrafo t obtenidos al comparar los valores promedio del número y duración promedio del sueño REM y de los episodios de SPHOL, en situaciones de control contra los 5 días posteriores a la aplicación bilateral de 8µg de carbacol en el núcleo central amigdalino.

	D1	D2	D3	D4	D5
REM					
NUMERO	-0.768 p ≤ 0.484	-5.009 p ≤ 0.001	-4.807 p ≤ 0.001	-4.958 p ≤ 0.001	-3.410 p ≤ 0.002
DURACION PROMEDIO	-1.789 p ≤ 0.083	-0.094 p ≤ 0.373	-1.376 p ≤ 0.179	-0.873 p ≤ 0.389	-1.701 p ≤ 0.484
SPHOL					
NUMERO	0.935 p ≤ 0.358	-2.182 p ≤ 0.038	-3.007 p ≤ 0.005	-2.197 p ≤ 0.037	-2.361 p ≤ 0.026
DURACION PROMEDIO	-3.856 p ≤ 0.001	-3.878 p ≤ 0.001	-2.627 p ≤ 0.014	-3.222 p ≤ 0.003	-3.026 p ≤ 0.005

TABLA 5. Valores del estadígrafo t obtenidos al comparar los valores promedio de la densidad y patrón de ocurrencia de los potenciales PGO durante los episodios de SPHOL y del sueño REM en situaciones de control con los obtenidos los 5 días posteriores de a la microinyección unilateral de 4µg de carbacol en el núcleo central.

	D1	D2	D3	D4	D5
REM					
DENSIDAD PGO/MIN	-2.710 p ≤ 0.008	-8.762 p ≤ 0.001	-9.139 p ≤ 0.001	-10.875 p ≤ 0.001	-10.181 p ≤ 0.001
POTENCIALES SIMPLES	5.600 p ≤ 0.001	4.921 p ≤ 0.001	6.369 p ≤ 0.001	6.796 p ≤ 0.001	8.740 p ≤ 0.001
POTENCIALES DOBLES	1.246 p ≤ 0.215	-1.453 p ≤ 0.149	-0.531 p ≤ 0.596	0.289 p ≤ 0.773	0.943 p ≤ 0.347
SALVAS TRIPLES	-3.172 p ≤ 0.002	-5.853 p ≤ 0.001	-4.962 p ≤ 0.001	-6.567 p ≤ 0.001	-4.999 p ≤ 0.001
SALVAS CUADRUPLAS	-5.983 p ≤ 0.001	-9.589 p ≤ 0.001	-9.932 p ≤ 0.001	-10.878 p ≤ 0.001	-12.020 p ≤ 0.001
SALVAS QUINTUPLES	-5.695 p ≤ 0.001	-9.000 p ≤ 0.001	-10.690 p ≤ 0.001	-10.887 p ≤ 0.001	-13.437 p ≤ 0.001
SALVAS SEXTUPLES	-3.054 p ≤ 0.001	7.487 p ≤ 0.001	-8.102 p ≤ 0.001	-10.735 p ≤ 0.001	-11.586 p ≤ 0.001
SPHOL					
DENSIDAD PGO/MIN	-1.865 p ≤ 0.065	-2.362 p ≤ 0.020	-4.437 p ≤ 0.001	-4.667 p ≤ 0.001	-4.804 p ≤ 0.001
POTENCIALES SIMPLES	-0.359 p ≤ 0.719	0.499 p ≤ 0.618	0.756 p ≤ 0.451	-1.134 p ≤ 0.260	0.684 p ≤ 0.495
POTENCIALES DOBLES	-1.558 p ≤ 0.123	-2.690 p ≤ 0.008	-4.283 p ≤ 0.001	-4.663 p ≤ 0.001	-5.124 p ≤ 0.001
SALVAS TRIPLES	-6.416 p ≤ 0.001	-5.138 p ≤ 0.001	-8.434 p ≤ 0.001	-6.234 p ≤ 0.001	-7.853 p ≤ 0.001

XIV. REFERENCIAS

- Aldrich, M. S. (1993). The Neurobiology of narcolepsy cataplexy. Prog. Neurobiol. 41, 533-541.
- Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkanen, A. y Carmichael, S. T. (1992). Anatomical Organization of the Primate Amygdaloid Complex. En J. P. Aggleton (Ed.). The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction (pp. 1-66). New York: Willey-Liss, Inc.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science, 118, 273-274.
- Baghdoyan, H. A., Monaco, A. P., Rodrigo-Angulo, M. L., Assens, F., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1984). Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 231, 173-180.
- Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, M. L., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1984). Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. Brain Res., 306, 39-52.
- Baleyrier, C. y Manguiere, F. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey: neuroanatomical study and functional hypothesis. Brain, 103, 525-554.
- Bancaud, J., Brunet Bourgin, F., Chauvel, P. y Halgren, E. (1994). Anatomical origin of déjà vu and vivid "memories" in human temporal lobe epilepsy. Brain, 117, 71-90.
- Bancaud, J., Talairach, J., Geier, S., Bonis, A., Trittier, S. y Manrique, M. (1976). Manifestations comportementales induites par la stimulation électrique du gyrus cingulaire antérieur chez l'homme. Rev. Neurol. (Paris), 132, 705-724.
- Berger, H. (1930). über das Electroenkephalogram des Menschen. Zweite Mitteilung. J. Psych. Neurol., 40, 160-179.
- Berger, R. J. y Oswald, I. (1962). Eye movements during active and passive dreams. Science, 137, 601.
- Berridge, M. J. (1987). Inositol triphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers. Annu. Rev. Biochem., 56, 159-193.
- Bizzi, E. y Brooks, D. C. (1963). Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during sleep. Arch. Ital. Biol., 101, 666-680.

- Brazier, M. A. B. (1966). Stimulation of the hippocampus in man using implanted electrodes. En M. A. B. Brazier (Ed.). RNA and Brain Function, Memory and Learning (pp. 299-310). Berkely: University of California Press.
- Bremer, F. (1960). Analyses des processus corticaux de l'aveil. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., Supl. 13, 125-134.
- Brooks, A. C., Gershon, M. D. y Simon, P. P. (1972). Brain stem serotonin depletion and ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat treated with reserpine. Neuropharmacology, 11, 511-520.
- Brooks, D. C. (1968). Waves associated with eye movements in the awake and sleeping cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 24, 532-541.
- Brooks, D. C. y Gershon, M. D. (1971). Eye movement potentials in the oculomotor and visual system: A comparison in reserpine induce waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. Brain Res., 27, 223-239.
- Brooks, D. C. y Gershon, M. D. (1972). An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat. Neuropharmacology, 11, 499-510.
- Buguet, A., Petitjean, F. y Jouvet, M. (1970). Suppression des pointes ponto-geniculo-occipitales du sommeil par lésion ou injection in situ de 6-hydroxy-dopamine au niveau du tegmentum pontique. C. R. Soc. Biol. (Paris), 164, 2293-2298.
- Callaway, C. W., Lydic, R., Baghdoyan, H. A. y Hobson, J. A. (1987). Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. Cell. Mol. Neurobiol., 7, 105-149.
- Calvet, J., Calvet, M. C. y Scherrer, J. (1964). Etude stratigraphique cortical de l'activite. E. E. G. spontanee. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 17, 109-125.
- Calvo, J. M., Badillo, S., Morales-Ramirez, M. y Palacios-Salas, P. (1987). The role of temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats. Brain Res., 403, 22-30.
- Calvo, J. M., Badillo, S. y Palacios-Salas, P. (1988). Participación del sistema límbico en la regulación de los fenómenos fásicos del sueño paradójico. Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría, 101-109.
- Calvo, J. M., Datta, S., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1992). Cholinergic Microstimulation of the Peribrachial Nucleus in the Cat .2. Delayed and Prolonged Increases in REM Sleep. Arch. Ital. Biol., 130, 285-301.

- Calvo, J. M., Datta, S., Stickgold, R., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1991). Prolonged REM sleep enhancement following carbachol microinjection in the peribrachial region of the dorsolateral pons. Sleep Res., 20, 16--.(Abstract)
- Calvo, J. M. y Fernández-Guardiola, A. (1984). Phasic activity of basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. Sleep, 7, 202-210.
- Calvo, J. M. y Fernández-Mas, R. (1991). Amygdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. 2. Sleep organization changes produced by kindling development. Epilepsy Res., 2, 175-183.
- Calvo, J. M., Simón-Arceo, K. y Fernández-Mas, R. (1996). Prolonged enhancement of REM sleep produced by carbachol microinjection into the amygdala. Neuroreport, 7, 577-580.
- Cespuglio, R., Calvo, J. M., Musolino, R. y Valatx, J. L. (1977). Activite phasique chez le rat. Physiol. Behav., 19, 589-596.
- Cespuglio, R., Faradji, H., Gomez, M. E. y Jouvet, M. (1981). Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. Neurosci. Lett., 24, 133-138.
- Cespuglio, R., Gomez, M. E., Walker, E. y Jouvet, M. (1979). Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du systeme du raphé sur les etats de vigilance chez le chat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 47, 289-308.
- Cespuglio, R., Laurent, J. P. y Calvo, J. M. (1976). Organisation anatomique des activités phasiques provoquées par la reserpine au niveau du système oculo-moteur. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 40, 12-24.
- Cespuglio, R., Laurent, J. P. y Jouvet, M. (1975). Etude des relations entre l'activite ponto-geniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous réserpine. Brain Res., 83, 319-335.
- Chastrette, N., Cespuglio, R. y Jouvet, M. (1990). Proopiomelanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat. Part 1. Hypnogenic properties of ACTH derivates. Neuropeptides, 15, 61-74.
- Cohen, B. y Feldman, M. (1968). Relationship of electrical activity in pontine reticular formation and lateral geniculate body to rapid eye movements. J. Neurophysiol., 31, 806-818.
- Costin, A. y Hafemann, D. F. (1970). Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves. Experientia (Basel), 26, 972-973.

- Culebras, A. y Moore J. T. (1989). Magnetic Resonance findings in REM sleep behavior disorder. Neurology, 39/11, 1519-1523.
- Datta, S., Calvo, J. M., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1991). Long-term enhancement of REM sleep following cholinergic stimulation. Neuroreport, 2, 619-622.
- Datta, S., Calvo, J. M., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1992). Cholinergic Microstimulation of the Peribrachial Nucleus in the Cat .1. Immediate and Prolonged Increases in Ponto-Geniculo-Occipital Waves. Arch. Ital. Biol., 130, 263-284.
- Datta, S. y Hobson, J. A. (1994). Neuronal Activity in the Caudolateral Peribrachial Pons -Relationship to Pgo Waves and Rapid Eye Movements. J. Neurophysiol., 71, 95-109.
- Datta, S. y Hobson, J. A. (1995). Suppression of ponto-geniculo-occipital waves by neurotoxic lesions of pontine caudo-lateral peribrachial cells. Neuroscience, 67, 703-712.
- Datta, S., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1993). Effect of Specific Muscarinic M2-Receptor Antagonist on Carbachol Induced Long-Term REM Sleep. Sleep, 16, 8-14.
- Delorme, F., Froment, J. L. y Jouvet, M. (1966). Suppression du sommeil par la p-chloromethamphetamine et p-chlorophenylalanine. C. R. Soc. Biol. (Paris), 160, 2347-2351.
- Delorme, F., Jeannerod, M. y Jouvet, M. (1965). Effets remarquables de la reserpine sur l'activite EEG phasique ponto-geniculo-occipitale. C. R. Soc. Biol. (Paris), 159, 900-903.
- Dement, W. C. y Kleitman, N. (1957). The relation of eye movement during sleep to dream activity. J. Exp. Psychol., 53, 339-346.
- Dement, W. C. y Wolpert, E. A. (1958). The relation of eye movements, body motility and external stimuli to dream content. J. Exp. Psychol., 55, 543-553.
- Dement, W. C., Ferguson, J., Cohen, H. y Barchas, J. (1970). Non chemical methods and data using a biochemical model: the REM quanta. En: Mandell, A. ed. Some current issues in psychochemical research strategies in man. (pp. 275-325). New York, Academic Press.
- Denoyer, M., Sallanon, M., Kitahama, K., Aubert, C. y Jouvet, M. (1989). Reversibility of para-chlorophenylalanine-induced insomnia by intrahypothalamic microinjection of 1-5-hydroxytryptophan. Neuroscience, 28, 83-94.
- Dolabela, A. y Singer, W. (1987). The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus in the cat: identification of cholinergic monoaminergic elements. J. Comp. Neurol., 259, 92-121.

- Domino, E. F. y Stawiski, M. (1971). Effects of the cholinergic antisyntesis agent HC-3 on the awake-sleep cycle of cat. Psychophysiology, *7*, 315-316.
- Drucker-Colín, R. R. (1973). Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in concious cats. Brain Res., *56*, 123-134.
- Drucker-Colín, R. R., Rojas-Ramírez, J. A., Vera-Trueva, J., Monrroy-Ayala, G. y Hernández-Peón, R. (1970). Effects of crossed perfusion of the midbrain reticular foination upon sleep. Brain Res., *23*, 269-273.
- Drucker-Colin, R., Arankowsky-Sandoval, G., Prospero-Garcia, O., Jiménez-Anguiano, A. y Merchant-Nancy, H. (1990). The regulation of sleep: some considerations on the role of vasoactive intestinal peptide, acetylcholine and sensory modalities. En M. Mancia y G. Marini (Eds.). The Diencephalon and Sleep (pp. 313-330). New York: Raven Press.
- Dusan-Peyrethon, D. y Froment, J. L. (1968). Effets du disulfiram sur les etats de sommeil chez le chat. C. R. Soc. Biol. (Paris), *162*, 2141-2145.
- Dusan-Peyrethon, J., Peyrethon, J. y Jouvet, M. (1967). Etude quantitative des phenomenes phasiques du sommeil paradoxal pendant et apres sa deprivation instrumentale. C. R. Soc. Biol., *161*, 2530-2533.
- Dusan-Peyrethon, D., Peyrethon, J. y Jouvet, M. (1968). Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par alpha methyl-dopa. C. R. Soc. Biol. (Paris), *162*, 116-118.
- Escobedo, F., Fernández-Guardiola, A. y Solís, H. (1973). Chronic stimulation of the cingulum in humans with behavioral disorders. En L. V. Laitinen y K. E. Livingston (Eds.). Surgical Approaches in Psychiatry (pp. 65-68). Lancaster: Medical and Technical Publishing.
- Farber, J., Marks, G. A., y Roffwarg, H. P. (1980). Rapid eye movement sleep PGO-type waves are present in the dorsal pons of the albino rat. Science, *209*, 615-617.
- Fernández-Guardiola, A. (1977). Reminiscences elicited by electrical stimulation of the temporal lobe in humans. En R. Druker-Colin y J. L. McGaugh (Eds.). Neurobiology of Sleep and Memory (pp. 273-280). New York: Academic Press.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. L. y Calvo, J. M. (1981). Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. En J. A. Wada (Ed.). Kindling 2 (pp. 123-135). New York: Raven Press.
- Fish, D. R., Gloor, P., Quesney, F. L. y Olivier, A. (1993). Clinical Responses to Electrical Brain Stimulation of the Temporal and Frontal Lobes in Patients with Epilepsy -Pathophysiological Implications. Brain, *116*, 397-414.

- Fonberg, E.(1973). The normalizing effect of lateral amygdalar lesions upon the dorsomedial amygdalar syndrome in dogs. Acta Neurobiologiae Experimentalis, 33, 449-466.
- George, F., Haslett, W. L. y Jenden, D. J. (1964). A cholinergic mechanisms in the brainstem reticular formation: induction of paradoxical sleep. Int J Neuropharmacol, 3, 541-552.
- Gilbert, K. A. y Lydic, R. (1993). Muscarinic Cholinoceptive Reticular Mechanisms and Parabrachial Neuron Discharge - A Novel Experimental Approach. Neuroreport, 4, 271-274.
- Gruen, I., Martínez, A., Ulloa, C., Calvo J. M. y Aranday, F. (1996). Características de los fenómenos emocionales en las ensoñaciones de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Supl. Salud Mental (En prensa).
- Goodenough, D., Lewis, H. B., Shapiro, A. y Sleser, I. (1965). Some correlates of dream reporting following laboratory awakenings. J. Nerv. Ment. Dis., 140, 365-373.
- Guzmán-Flores, C., Alcaras, M. y Fernández-Guardiola, A. (1958). Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Med. Biol., 16, 29-31.
- Halgren, E.(1992). Emotional Neurophysiology of the Amygdala Within the Context of Human Cognition. En J. P. Aggleton (Ed.). The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction (pp. 191-228). New York: Wiley-Liss.
- Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G. y Crandall, P. H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. Brain, 101, 83-117.
- Hartmann, E.(1967). The sleep-dream cycle and brain serotonin. Psychon. Sci., 8, 295-296.
- Hazra, J. (1970). Effect of hemicholine-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat. Europ. J. Pharmacol., 11, 395-397.
- Heckers, S. y Mesulam, M. (1994). Two types of cholinergic projections to the rat amygdala. Neuroscience, 60, 383-397.
- Hendriks, J. C., Morrison, A. R. y Mann, G. L. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. Brain Res., 239, 81-105.
- Henley, K. y Morrison, A. R. (1969). Release of organized behavior during desynchronized sleep in cats with pontine lesion. Psychophysiology, 6, 245.
- Henriksen, S. J., Jacobs, B. L. y Dement, W. C. (1972). Dependence of REM sleep PGO waves on cholinergic mechanisms. Brain Res., 48, 412-416.

- Hernández-Peón, R.(1965). A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. En M. Jouvet (Ed.). Aspects anatomofonctionnels du sommeil (pp. 63-68). Paris: Centre N. Recherche Scientifique.
- Hess, W. R.(1944). Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta., 2, 305-344.
- Hess, W. R.(1949). Das zeischenhirn: syndrome, lokalizationen, funktionen (Basilea: Schabe.
- Hilton, S. M. y Zbrozyna, A. W. (1963). Amygdaloid region for defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. J. Physiol., 165, 160-173.
- Hobson, J. A.(1964). L'activité électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil désynchronise chez le chat. Soc. Biol. (Lyon), 2134-2135.
- Hobson, J. A.(1988). The dreaming brain (Boston: Harper-Collins Pub..
- Hobson, J. A., Datta, S., Calvo, J. M. y Quattrochi, J. (1993). Acetylcholine as a Brain State Modulator - Triggering and Long-Term Regulation of REM Sleep. Cholinergic. Function. and Dysfunction. 98.,
- Hobson, J. A., McCarley, R. W., Pivik, R. T. y Freeman, R. (1974). Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. J. Neurophysiol., 37, 497-511.
- Hodoba, D.(1986). Paradoxical sleep facilitation by interictal epileptic activity of right temporal origin. Biol. Psychiatr., 21, 1267-1278.
- Hopkins, D. A. y Holstege, G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. Exp. Brain Res., 32, 529-547.
- Huang, K. P.(1989). The mechanisms of proteine kinase C activation. Trends Neurosci., 12, 425-432.
- Jacobs, J. A., Henriksen, S. J. y Dement, W. C. (1972). Neurochemical bases of the PGO wave. Brain Res., 48, 406-411.
- Jeannerod, M.(1965). Organization de l'activite électrique phasique de sommeil paradoxal (Lyon, France: These de Medicine.
- Jeannerod, M. Mouret, J. y Jouvet, M. (1965). Effects secondaires de la déafferentation visuelle sur l'activité électrique phasique ponto-geniculo-occipitale du sommeil paradoxal. J. Pysiol. (Paris), 57, 255-256.

- Jeannerod, M. y Kiyono, S. (1969). Effects de la réserpine sur la réponse réticulaire aux stimulations sensorielles. Brain Res., 12, 129-137.
- Jones, B. E. (1979). Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental field in cat. Neurosci Lett, 13, 285-293.
- Jones, B. E. (1985). Neuroanatomical and neurochemical substrates of mechanisms underlying paradoxical sleep. En: McGinty D. J., Drucker-Colin, R., Morrison, A. y Parmeggiani, P. L., eds. Brain mechanisms of paradoxical sleep. (pp. 139-156). New York: Raven Press.
- Jones, B. E. y Beaudet, A. (1987). Distribution of acetylcholine and catecholamine neurons in the cat brainstem: a choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. J. Comp. Neurol., 261, 15-35.
- Jones, B. E. y Moore, R. Y. (1977). Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II Autoradiographic study. Brain Res., 127, 23-53.
- Jouvet, M.(1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. Ital. Biol., 100, 125-206.
- Jouvet, M.(1965). Paradoxical sleep - A study of its nature and mechanisms. En K. Akert, C. Bally y J. P. Shadé (Eds.). Progress in Brain Research. Vol. 18. Sleep Mechanisms (pp. 20-62). Amsterdam: Elsevier.
- Jouvet, M.(1967). Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev., 47, 117-177.
- Jouvet, M.(1972). The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. En M. Jouvet y G. Moruzzi (Eds.). Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Reviews of Physiology (pp. Pages 166-Pages 307). New York: Heidelberg.
- Jouvet, M.(1984). Neuromédiateurs et facteurs hypnogènes. Rev. Neurol., 140, 389-400.
- Jouvet, M.(1984). Mecanismos des etats de sommeil. En O. Benoit (Ed.). Physiologie du Sommeil (pp. 1-18). New York, Mexico: Masson.
- Jouvet, M.(1988). The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis. Arch. Ital. Biol., 126, 259-274.
- Jouvet, M. y Delorme, J. F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C. R. Soc. Biol. (Paris), 159, 895-899.

- Jouvet, M. y Michel, F. (1959). Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat decortique et mesencephalique chronique. C. R. Soc. Biol. (Paris), 153, 422-425.
- Jouvet, M., Michel, F. y Courjon, J. (1959). Sur un stade d'activite electrique cerebrale rapide au cours du sommeil physiologique. C. R. Soc. Biol. (Paris), 153, 1024-1028.
- Kaada, B. R. (1972). Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with reference to functional representation. En B. E. Eleftheriou (Ed.). The Neurobiology of the Amygdala (pp. 205-281). New York: Plenum Press.
- Kaufman, L. S. (1983). Parachlorophenylalanine does not affect pontine-geniculate-occipital waves in rats despite significant effects on other sleep-waking parameters. Exp. Neurol., 80, 410-417.
- Kawai, Y., Inagaki, S., Shiosaka, S., Senba, E., Hara, Y., Sakanaka, M., Takatsuki, K. y Tohyama, M. (1982). Long descending projections from amygdaloid somatostatin-containing cells to the lower brain stem. Brain Res., 239, 603-607.
- Khazan, N., bar, R. y Sulman, F. G. (1967). The effect of cholinergic drugs on paradoxical sleep in the rat. Int. J. Neuropharmacol., 6, 279-282.
- Koella, W. P., Feldstein, A. y Czicman, J. S. (1968). The effect of parachlorophenilalanine of the sleep on cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 25, 481-490.
- Kimura, H. y Maeda, T. (1982). Aminergic and cholinergic systems in the dorsolateral pontine tegmentum. Brain. Res. Bull., 9, 403-409.
- Kotter, R. y Meyer, N. (1992). The Limbic System - A Review of Its Empirical Foundation. Behav. Brain Res., 52, 105-127.
- Laurent, J. P., Cespuglio, R. y Jouvet, M. (1974). Delimitation des voies ascendentes de l'activite ponto-geniculo-occipitale chez le chat. Brain Res., 65, 29-52.
- Laurent, J. P., Guerrero, F. A. y Jouvet, M. (1974). Reversible suppression of the geniculate PGO waves and the concomitant increase of excitability of the intrageniculate optic nerve terminals. Brain Res., 81, 558-563.
- Loomis, A., Harvey, E. y Hobart, G. (1937). Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J. Exp. Psychol., 21, 127-144.
- Lydic, R., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1983). The time-course of dorsal raphe discharge, PGO waves and muscle tone averaged across multiple sleep cycles. Brain Res., 274, 365-370.

- Maeda, T., Pin, C., Salvat, D., Ligier, M. y Jouvet, M. (1973). Les neurones contenant des catecholamines du tegmentum pontique et leurs voies de projection chez le chat. Brain Res., 57, 119-152.
- Malenka, R. C., Ayoub, G. S. y Nicoll, R. A. (1987). Phorbol esters enhance transmitter release in rat hippocampal slices. Brain Res., 403, 198-203.
- Malenka, R. C., Madison, D. V. y Nicoll, R. A. (1986). Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters. Nature, 321, 175-177.
- Marks, G. A., Farber, J. y Roffwarg, H. P. (1980). Demonstration of ponto-geniculate-occipital waves in the albino rat. Exp. Neurol., 69, 667-677.
- Mash, D. C. y Potter, L. T. (1986). Autoradiographic localization of M1 and M2 muscarine receptors in the rat brain. Neuroscience, 19, 551-564.
- Matsumoto, J. y Jouvet, M. (1964). Effets de reserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux etats de sommeil. C. R. Soc. Biol. (Paris), 158, 2137-2140.
- Matsuzaki, M., Okada, Y., Shuto, S. (1967). Cholinergic actions related to paradoxical sleep induction in the mesencephalic cat. Experientia, 23, 1029-1030.
- McCarley, R. W. y Ito, K. (1983). Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO waves generation. Brain Res., 280, 343-348.
- McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1971). Science, 174, 1250-1252.
- McCarley, R. W., Nelson, J. R. y Hobson, J. A. (1978). Ponto-Geniculo-Occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. Science, 201, 269-272.
- McCarley, R. W., Winkelman, J. W. y Duffy, F. H. (1983). Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movement: links to PGO waves and waking potentials. Brain Res., 274, 359-364.
- McGinty, D. J. y Harper, R. M. (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. Brain Res., 101, 569-575.
- McLean, P. D. y Delgado, J. M. R. (1953). Electrical and chemical stimulation of fronto-temporal portion of limbic system in the waking animal. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 5, 91-100.
- Mehler, W. R. (1980). Subcortical afferent connections of the amygdala in the monkey. J. Comp. Neurol., 190, 733-762.

- Michel, F., Jeannerod, M., Mouret, J., Rechtschaffen, A. y Jouvet, M. (1963). Sur les mecanismes de l'activite de pointes au niveau de systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil. C. R. Soc. Biol., 158, 103-106.
- Mikiten, T., Niebyl, P. y Hendley, C. (1961). EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 20, 327.
- Mitani, A., Ito, K., Hallanger, A. E., Wainer, B. H., Katoaka, K. y McCarley, R. W. (1988). Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunclopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field. Brain Res., 451, 397-402.
- Mitler, M. M. y Dement, W. C. (1974). Cataleptic-like behavior in cats after microinjections of carbachol in pontine reticular formation. Brain Res., 68, 335-343.
- Miyauchi, S., Takino, R., Fokuda, H. y Torii, S. (1987). Electrophysiological evidence of dreaming: human cerebral potentials associated with rapide eye movements during REM sleep. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 66, 383-391.
- Morrison, A. R. y Pompeiano, O. (1966). Vestibular influences during sleep. IV. Functional relations between vestibular nuclei and lateral geniculate nucleus during desynchronized sleep. Arch. Ital. Biol., 104, 425-458.
- Moruzzi, G. y Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1, 455-473.
- Mouret, J. R., Jeannerod, M. y Jouvet, M. (1963). L'activite electrique du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. J. Physiol. (Paris), 55, 305-306.
- Mouret, J. R., Willppula, A., Frachon, N. y Jouvet, M. (1968). effets d un inhibiteur de la monoamine-oxidase sur le sommeil du rat. C.R. Soc. Biol. (Paris), 162, 914-917.
- Nakamura, Y. (1975) Two types of inhibitory effects upon brain stem reticular neurons by low frequency stimulation of raphe nucleus in the rat. Brain Res., 3, 140-144.
- Nathanson, N.(1987). Molecular properties of the muscarinic acetylcholine receptor. Ann. Rev. Neurosci., 10, 195-236.
- Neal, H. y Bond, A. (1979). Modification of PGO activity by specific uptake inhibitors fluxientine, nioxentine and LR 5182. Neuropharmacology, 18, 818-819.

- Nelson, J. P., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1983). REM sleep burst neurons, PGO waves, and eye movement information. J. Neurophysiol., 50, 784-797.
- Nishino, S., Tafti, M., Reid, M. S., Shelton, J., Siegel, J. M., Dement, W. C. y Mignot, E. (1995). Muscle atonia is triggered by cholinergic stimulation of the basal forebrain: Implication for the pathophysiology of canine narcolepsy. J. Neurosci., 15/71, 4806-4814.
- Nitz, D., Andersen, A., Fahringer, H. M., Nienhuis, R., Mignot, E. y Siegel, J. M. (1995). Altered distribution of cholinergic cells in the narcoleptic dogs. NeuroReport, 6/11, 1521-1524.
- Norgren, R. (1976). Taste pathways to hypothalamus and amygdala. J. Comp. Neurol., 166, 17-30.
- Okada, R., Nishizuka, M., Iizuka, R. y Arai, Y. (1993). Persistence of Reorganized Synaptic Connectivity in the Amygdala of Kindled Rats. Brain Res. Bull., 31, 631-635.
- Orem, J. (1980). Control of the upper airways during the sleep and the hypersomnia- sleep apnea syndrome. En J. Orem y C. D. Barnes (Eds.). Physiology in Sleep (pp. 273-308). New York: Academic Press.
- Ottersen, O. P. y Ben-Ari, Y. (1978). Pontine and mesencephalic afferents to the central nucleus of the amygdala of the rat. Neurosci. Lett., 8, 329-334.
- Pappenheimer, J. R., Miller, T. B. y Goodrich, C. A. (1967). Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 58, 513-518.
- Penfield, W. P. y Jasper, H. H. (1954). Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain (Boston: Little Brown & Co.).
- Penfield, W. P. y Perot, P. (1963). The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. Brain, 86, 595-696.
- Perenin, M. T. y Jeannerod, M. (1971). Lésions internucléaires: effets sur la motricité oculaire pendant l'éveil et le sommeil paradoxal chez le chat. Brain Res., 32, 299-310.
- Petitjean, F., Buda, C., Janin, M., Sakai, K. y Jouvet, M. (1978). Patterns of sleep alternation following selective raphe lesions. Sleep Res., 7, 40.
- Phillips, R. G. y LeDoux, J. E. (1992). Differential Contribution of Amygdala and Hippocampus to Cued and Contextual Fear Conditioning. Behav. Neurosci., 106, 274-285.
- Pieron, H. (1913). . En Le problème physiologique du sommeil (pp. 1-520). Paris: Masson.

- Pompeiano, O. y Morrison, A. R. (1965). Vestibular influences during sleep. I. Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. Arch. Ital. Biol., 103, 569-595.
- Price, J. L. y Amaral, D. G. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. J. Neurosci., 1, 1242-1259.
- Price, J. L., Russchen, F. T. y Amaral, D. G. (1987). The limbic region. II: The amygdaloid complex. En A. Bjorklund, T. Hokfelt y L. W. Swanson (Eds.). Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5, Integrated Systems of the CNS, Part I, Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina (pp. 279-388). Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier.
- Purpura, D. P., Frugyesum, T. L., McMurtry, J. G y Scarff, T. (1966). Synaptic mechanisms in thalamic regulation of cerebello-cortical projection activity. En: Purpura, D. P. y Yahr, M. D., eds. The thalamus. (p. 438). New York and London: Columbia University Press.
- Quattrochi, J., Mamelak, A. N., Macklis, J. D., Madison, R. y Hobson, J. A. (1989). Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol fluorescent microspheres. Science, 245, 984-986.
- Reami, D. O., Silva, D. F., Albuquerque, M. y Campos, C. J. R. (1991). Dreams and epilepsy. Epilepsia, 32, 51-53.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects (1st ed.). Washington, D.C.: Public Health Service, U.S. Government Printing Office.
- Renault, J. (1967). Monoamines et sommeil. Role du système du raphé et de la sérotonine cérébrale dans l'endormissement. Tixier et Fils. Lyon. 142.
- Riou, F., Cespuglio, R. y Jouvet, M. (1982). Endogenous peptides and sleep in the rat: III the hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide. Neuropeptides, 2, 265-277.
- Roffwarg, H. P., Adrian, J., Marks, G. A. y Farber, J. (1979). Central and peripheral REM sleep activity in the auditory system of the cat. En M. H. Chase, D. F. Kripke y P. J. Walter (Eds.). Sleep Research (pp. 35). Los Angeles: U.C.L.A..
- Saito, H., Sakai, K. y Jouvet, M. (1977). Discharge pattern of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. Brain Res., 134, 59-72.
- Sakai, K. (1985). Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty D. J., Drucker-Colin, R., Morrison, A. y Parmeggiani, P. L., eds. Brain mechanisms of paradoxical sleep. (pp. 111-137). New York: Raven Press.

- Sakai, K. (1986). Central mechanisms of paradoxical sleep. Brain Dev., 8, 413-424.
- Sakai, K. y Jouviet, M. (1980). Brain stem PGO-ON cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. Brain Res., 194, 1980.
- Sakai, K., Kanamori, N. y Jouviet, M. (1979). Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the bulbar reticular formation of unrestrained cats. C. R. Acad. Sci. (Paris), 289, 557-561.
- Sakai, K., Petitjean, F. y Jouviet, M. (1976). Effects of ponto-mesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs unanaesthetized cats. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 41, 49-63.
- Sakai, K., Vanni-Mercier, G. y Jouviet, M. (1983). Evidence for the presence of PS-OFF neurons in the ventromedial medulla oblongata of freely moving cats. Exp. Brain Res., 49, 311-314.
- Salzarulo, P., Lairy, G. C., Bancaud, J. y Munari, C. (1975). Direct depth recording of the striate cortex during REM sleep in man: Are there PGO potentials?. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 38, 199-202
- Saper, C. B. y Loewy, A. D. (1980). Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res., 197, 291-317.
- Sastre, J. P. y Jouviet, M. (1979). Le comportement onirique du chat. Physiol. Behav., 22, 279-280.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouviet, M. (1979). Persistence du sommeil paradoxal chez le chat après destruction de l'aire gigantocellulaire du tegmentum pontique par l'acide kainique. CR Acad SC (Paris), 289, 959-964.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouviet, M. (1981). Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? Brain Res., 229, 147-161.
- Schenk, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, S. R. y Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. Sleep, 9/2, 293-308.
- Schenk, C. H. y Mahowald, M. W. (1992). Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid eye movements (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. Ann. Neurol., 32/1, 3-10.
- Schenk, C. H., Hurwitz, T. D. y Mahowald, M. W. (1993). REM Sleep Behaviour Disorder - An Update on a Series of 96 Patients and a Review of the World Literature. J. Sleep Res., 2, 224-231.

- Shiromani, P. J., Armstrong, D. M., Berkowitz, A., Jeste, D. V. y Gillin, J. C. (1988). Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: implications for REM sleep generation. Sleep, 11, 1-16.
- Siegel, J. M., Nienhuis, R., Fahringer, H. M., Chiu, C., Dement, W. C., Mignot, E. y Lufkiv, R. (1992). Activity of medial mesopontine units during cataplexy and sleep-waking states in narcoleptic dogs. J. Neurosci., 12/5, 1640-1646.
- Simon, R. P., Michel, D. G. y Brooks, D. C. (1973). The role of the raphe nuclei in the regulation of ponto-geniculo-occipital waves activity. Brain Res., 58, 313-330.
- Snider, R. S. y Niemer, W. T. (1961). A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain (Chicago, IL.: Chicago Press.
- Spencer, D. G. J., Horvath, E. y Traber, J. (1986). Direct autoradiographic determination of M1 and M2 muscarinic acetylcholine receptor distribution in the rat brain: Relation to cholinergic nuclei and projections. Brain Res., 380, 59-68.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O. y Raichle, M. E. (1992). Activation of the Hippocampus in Normal Humans - A Functional Anatomical Study of Memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 1837-1841.
- Steriade, M. y Hobson, J. A. (1976). Neuronal activity of the sleep-waking cycle. Prog Neurobiol., 6, 155-316.
- Steriade, M., Sakai, K. y Jouvet, M. (1984). Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. Exp. Brain Res., 54, 463-375.
- Sterman, M. B. y Clemente, C. D. (1961). Cortical recruitment and behavioral sleep induced by basal forebrain stimulation. Fed. Proc., 20, 334.
- Takeuchi, Y., McLean, J. H. y Hopkins, D. A. (1982). Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. Brain Res., 239, 583-588.
- Thomas, J. y Benoit, O. (1967). Individualisation d'un sommeil a ondes lentes et activité phasique. Brain Res., 5, 221-235.
- Valatx, J. L., Jouvet, D. y Jouvet, M. (1964). Evolucion electroencefalografica des différent états du sommeil chez le chaton. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 17, 218-233.

- Vanni-Mercier, G., Sakai, K. y Jouvét, M. (1991). Carbachol microinjections in the mediodorsal pontine tegmentum are unable to induce paradoxical sleep after caudal pontine and prebulbar transections in the cat. Neurosci. Lett., 130, 41-45.
- Vanni-Mercier, G., Sakai, K., Lin, J. S. y Jouvét, M. (1989). Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. Arch. Ital. Biol., 127, 133-164.
- Veening, J. G., Swanson, L. W. y Sawchenko, P. E. (1984). The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study. Brain Res., 303, 337-357.
- Vimont-Vicary, P., Jouvét-Monier, D. y Delorme, F. (1966). Effets EEG et comportementaux des privations de sommeil paradoxal chez le chat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 20, 439-449.
- Vivaldi, E., McCarley, R. W. y Hobson, J. A. (1980). Evocation of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brainstem. En J. A. Hobson y M. A. B. Brazier (Eds.). The Reticular Formation Revisited (pp. 513-529). New York: Raven Press.
- Voshart, K. y Van der Kooy, D. (1981). The organization of the efferent projections of the parabrachial nucleus to the forebrain in the rat: a retrograde fluorescent double-labeling study. Brain Res., 212, 271-286.
- Vuillon-Cacciuttolo, G., y Seri, B. (1978). Effets de la section des nerfs optiques chez le babouin sur l'activité A Type de pointes genouilles et corticales au cours des divers états de vigilance. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 44, 754-768.
- Wible, C. G., Shiber, J. R. y Olton, D. S. (1992). Hippocampus, Fimbria-Fornix, Amygdala, and Memory - Object Discriminations in Rats. Behav. Neurosci., 106, 751-761.
- Yamamoto, K., Mamelak, A. N., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1990). A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: locus of sensitive region. Neuroscience, 39, 279-293.
- Yamamoto, K., Mamelak, A. N., Quattrochi, J. y Hobson, J. A. (1990). A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. Neuroscience, 39, 295-304.