

11271
20
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



REGULACION DEL SUEÑO MOR POR MEDIO
DE LA ESTIMULACION SENSORIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS

P R E S E N T A :

JACQUELINE VAZQUEZ ALLEGRETTI

DIRECTOR DE TESIS: DR. RENE RAUL DRUCKER COLIN

MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

To my parents, Antoinette Allegretti and Frank Vazquez...

For their *immeasurable* and *unconditional* love and support throughout my life; especially these past six years, for though they may not have always understood what I was doing or why I chose this path to walk... they have remained unquestionably by my side. Without them, this thesis could not have been made a reality.

I love you both so very much...

... As long as one keeps searching, the answers come.

Joan Baez

Character and intelligence. The poles your talent spins on, displaying your gifts. One without the other brings only half of success. It isn't enough to be intelligent; you must also have the right character...

Knowledge and courage take turns at greatness. Because they are immortal, they can make you so. You are as much as you know, and if you are wise you can do anything. The uninformed person is a dark world unto himself. Judgment and strength: eyes and hands. Without courage, wisdom bears no fruit...

"The Art of Worldly Wisdom"

Baltasar Gracián

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los miembros del jurado que con sus comentarios y consejos, me ayudaron a mejorar la versión original de este trabajo...

- Dr. René Drucker-Colín
- Dr. Javier Velázquez-Moctezuma
- Dr. Raúl Alvarado Calvillo
- Dr. Oscar Prospero-García
- Dr. León Cintra-McGlone

En particular, quiero agradecer a *León y Sofía Cintra* por el apoyo moral, académico y económico que me dieron durante mi estancia aquí en México... y sin que fuera alumna particular de ellos, me integraron a sus laboratorios y me hicieron sentir en familia... *Gracias por todo.*

En especial agradezco a...

- Hugo Merchant-Nancy... por ser mi amigo, mi colaborador, y coautor de parte de este trabajo.... por ayudarme a conocer el mundo de la ciencia en México y afuera; le debo un gran abrazo por haberme impulsado en la realización de mi formación académica... gracias por compartir conmigo tu visión del mundo...
- Jose-Luis Mendoza-Ramirez... por ser mi mejor amigo, mi ángel de guardia, mi maestro en el laboratorio y en el baile...gracias por siempre escucharme y apoyarme...

A mis amigos y compañeros del laboratorio...

- Anabel, Fabio, Adalberto, Luis, Consuelo, Leticia, Fernando, Ruben, Lola, Paty, Marcela, Carlos, Rafael Salín, y Li Mei... mi segunda familia ... por compartir los años de aprendizaje continua en esto de la investigación básica.
- Tere Torres-Peralta... por su ayuda incondicional en todo tipo de papeleo, la tesis, los artículos, y cualquier otro "Spanglish" que he cometido; y por ubicarme en como se hacen las cosas en México, o mejor dicho en la "burocracia".
- A todo el personal del departamento de Fisiología... por las facilidades que me otorgaron desde que llegue a Medicina.

Agradezco a...

- Jorge, Araceli, Adriana, Maribel, Verónica, Juan Carlos, Aída, Miguel, Ricardo, Gianina, y Melida...porque a pesar de que soy "gringa", me dieron su amistad y cariño y me permitieron participar en sus vidas y conocer México por medio de sus ojos. Sin ellos, no hubiera podido apreciar lo lindo y querido que es este país. Siempre los tendré en mi corazón.
- Mi familia aquí en México...por apoyarme y enseñarme como vivir en esta ciudad; por siempre estar a mi lado.
- Mi familia y amistades en Illinois...porque a pesar de que nunca entendieron el porque me vine a México; siempre me apoyaron.

Agradezco al *Dr. René Drucker...* por todo...

Por invitarme a conocer, aprender y aportar a la investigación científica en su laboratorio... Por siempre facilitarme dentro de sus posibilidades, el apoyo para que yo lograra aprender lo más posible en el camino de mi formación académica... Por su confianza, y sus consejos en cuanto a mi participación dentro de su equipo de trabajo... Por enseñarme las herramientas esenciales para ser buena investigadora... Por la oportunidad de enseñarme mas allá de las puertas de su laboratorio y por la experiencia y los conocimientos que he adquirido y que han enriquecido mi vida de manera exponencial...

Gracias, Doc.

ÍNDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Aspectos Generales	4
Las diferentes fases del Sueño	6
Actividad de las espigas PGO	9
Otros sistemas fisiológicos involucrados en el ciclo Sueño-Vigilia	12
Teorías del Sueño	16
Sueño y Estimulación Sensorial	21
ARTICULO (Métodos y resultados)	29
DISCUSIÓN GENERAL	46
REFERENCIAS	51

RESUMEN

Estudios previos han demostrado que la estimulación auditiva y/o la somatosensorial incrementa la duración de los periodos de sueño MOR en ratas, gatos y humanos. Con base en estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue determinar si el estímulo auditivo y el somatosensorial, eran capaces de producir cambios en el sueño MOR y el ciclo sueño-vigilia, dependiendo de diferentes formas de presentación, combinaciones o intensidades de los estímulos.

Se realizó el experimento con dos grupos de animales bajo cinco diferentes condiciones por grupo (n=6 y n=7, utilizando gatos). Cada grupo tuvo diferentes diseños de estimulación en cuanto a combinaciones e intensidades. Los resultados de este estudio confirman evidencias previamente demostradas que la aplicación de los estímulos auditivo o somatosensorial incrementan la duración de los periodos de sueño MOR.

Asimismo, los efectos de la estimulación auditiva y somática aplicados de manera alterna o simultánea dentro del periodo de sueño MOR también incrementa la duración de dichos periodos, sólo que estos efectos no parecen ser sumatorios. En contraste, los efectos de aplicar estos estímulos durante periodos alternos de sueño MOR o ambos estímulos aplicados simultáneamente con solo la mitad de sus intensidades a las que se aplican por sí solos, mostraron un incremento todavía mayor en la duración de los periodos de sueño MOR. Por otro lado, vale la pena remarcar que en todos los diseños experimentales la frecuencia de los períodos de sueño MOR disminuyeron significativamente, y esto dió como resultado que no hubieran cambios en el tiempo total de sueño MOR a lo largo del ciclo. Tampoco hubo cambios en los otros parámetros polisomnográficos del sueño. Estos resultados confirman que los mecanismos de mantenimiento y generación de sueño MOR son afectadas por ambas vías sensoriales, auditiva y somatosensorial.

INTRODUCCIÓN

El ser humano, así como todos los mamíferos y las aves, realizan uno de los fenómenos más interesantes de la biología que es el dormir. El proceso de dormir es uno de los eventos fisiológicos que más espacio temporal ocupa en su vida. Ejemplo de esto, es el humano adulto quien pasa las dos terceras partes de su vida despierto y una tercera parte durmiendo, y en esta última, ocurren una gran cantidad de cambios fisiológicos en todo el organismo. Asimismo, el sueño y la vigilia representan un estado fisiológico que mantiene una ritmicidad que está controlada por un sistema homeostático-intrínseco, que mantiene una cuota diaria de estos estados.

Aspectos Generales

Hoy en día, se puede considerar que el ciclo sueño-vigilia se presenta de una manera homogénea a través de casi todas las especies de mamífero estudiadas. Gracias al desarrollo tecnológico iniciado en 1929 por Hans Berger (ver Jouvet y Moruzzi, 1972) se estableció la técnica para registrar el electroencefalograma (EEG), lo que ha permitido detectar la actividad eléctrica cerebral de los diferentes estados de alerta. De esta manera, el dormir pasó de ser una descripción visual, a un análisis de la actividad eléctrica cerebral. De esta manera, utilizando el EEG, en 1953, Aserinski y Kleitman observaron que los recién nacidos que estaban durmiendo, movían periódicamente los ojos con rapidez, pero sin abrirlos.

Asociaron esta parte del sueño con un patrón de actividad cortical muy parecido al de la vigilia, lo cual sugería que el sueño no era un estado uniforme y que variaba a lo largo de la noche. En 1959, Jouvet y Michel describieron esta fase en el gato y le denominaron sueño MOR (movimientos oculares rápidos) ó sueño paradójico.

El sueño de los mamíferos ha sido clasificado por patrones polisomnográficos, en sueño de ondas lentas (SL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). En el humano, el sueño lento se divide en cuatro periodos, I, II, III, y IV dependiendo de los patrones específicos del EEG. El gato es el animal que más ha sido utilizado en estudios de sueño, debido a que es un animal policíclico, es decir, que presenta varios ciclos de vigilia y sueño durante el día. Por lo tanto, la comunidad científica que se ha dedicado al estudio del sueño, ha estandarizado varios parámetros electrofisiológicos de las diferentes fases de sueño en el gato (Rechtschaffen y Kales, 1968). Estos parámetros son el Electroencefalograma (EEG), el Electrooculograma (EOG) y el Electromiograma (EMG). En el gato, también se registran los potenciales eléctricos llamadas ponto-genículo-occipitales (PGO) que en general, se registran en el Cuerpo Geniculado Lateral (CGL). Finalmente, se puede determinar la fase de sueño en la que se encuentra el animal, basándose en sus posturas conductuales.

Las diferentes fases de sueño

Como se puede observar en la Fig. 1., el ciclo sueño-vigilia en el gato se ha dividido en diferentes fases según Ursin y Sterman (1981):

✓ Estado de Vigilia Alerta: Este estado presenta un EEG con ondas de bajo voltaje (menos de 50 μ v) y de alta frecuencia (entre 12 a 16 Hz). El EMG muestra alto voltaje, el cual está asociado con actividad motriz. El EOG, se observa con gran actividad ocular. Durante esta fase se presentan los potenciales de movimientos oculares (PMO), que se registran en el CGI al igual que las espigas PGO. Conductualmente, la cabeza del animal se encuentra levantada, observándose una dilatación de la pupila (midriasis), y las membranas nictitantes retraídas, apareciendo en el registro del electromiograma una gran actividad muscular. La conducta del animal es variable porque se puede estar levantando o acostando, dependiendo de su inquietud.

✓ Estado de Vigilia en Reposo: La frecuencia de la actividad cortical disminuye entre 4 a 12 Hz, pero el voltaje se mantiene igual. La actividad del EMG se sostiene pero menor a la de vigilia alerta. Los movimientos oculares son pocos frecuentes y no se registran PMO. La conducta del animal se acompaña de ojos parcialmente cerrados, las membranas nictitantes se relajan (dos a tres mm), las pupilas tienen una dilatación aproximada de dos mm, la actividad muscular es todavía notoria, pero sin

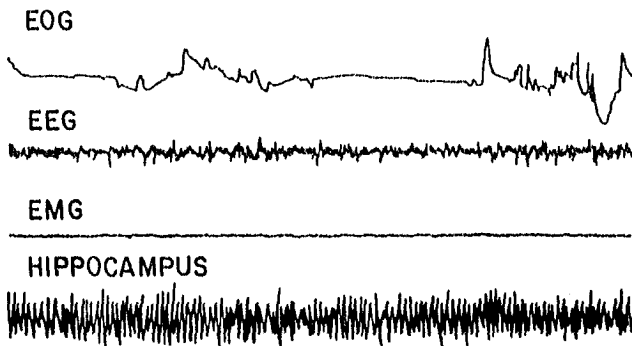
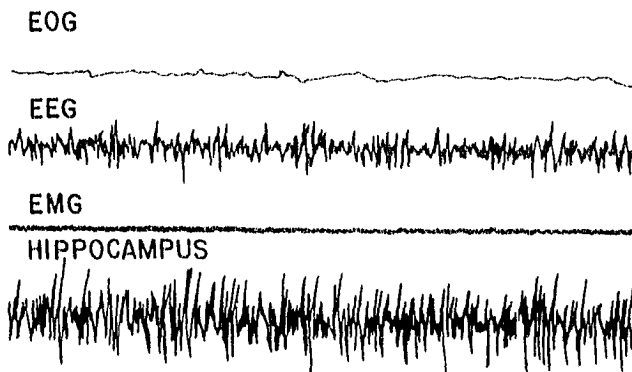
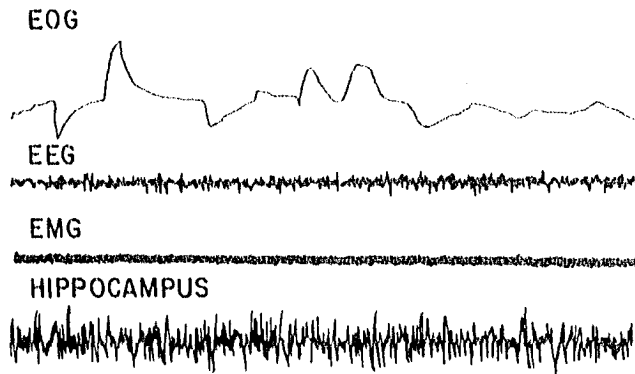
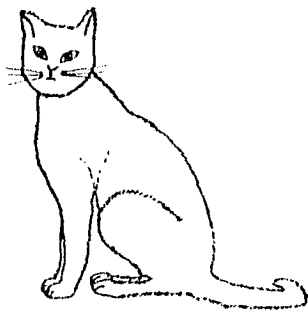


Fig. 1. Tres estados de vigilancia (vigilia, sueño lento y sueño MOR) son detectables en el gato por cambios conductuales y electrofisiológicos. Ver explicación en el texto (tomado de Morrison y cols., 1983).

movimientos bruscos y el ritmo cardiaco igual que el respiratorio disminuye ligeramente.

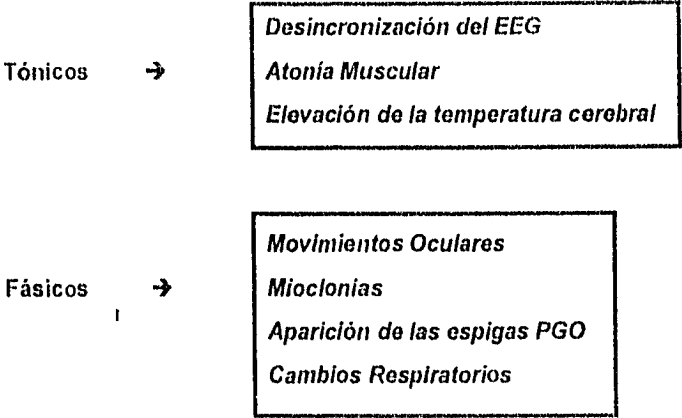
✓ Estado de Sueño Lento 1: La actividad cortical está constituida por husos de sueño que son breves brotes de actividad eléctrica con una frecuencia entre 12 a 16 Hz. Se caracteriza por ser un ritmo del EEG, que incrementa paulatinamente su voltaje (de 100 a 200 μ v) para después disminuir hasta desaparecer (Serman y cols., 1965). La actividad del EMG es variable, pero normalmente se registra una actividad tónica bien sostenida. No se presenta actividad en el EOG ni en el CGL. Conductualmente en el transcurso de este estado, el animal recuesta la cabeza progresivamente y toma una posición típica de sueño, tendido en decúbito ventral. No hay movimientos corporales y los ojos permanecen cerrados y la membrana nictitante se relaja totalmente.

✓ Estado de Sueño Lento 2: La actividad cortical es lenta, con ondas de una frecuencia de 2 Hz o menos y con mayor voltaje que SL1, variando entre los 150 y 250 μ v. El EMG presenta actividad tónica, pero de bajo voltaje. No hay movimientos oculares y el CGL empieza a presentar espigas PGO aisladas o en ráfagas, especialmente cuando se transita a una fase de sueño MOR. La conducta es semejante a la del SL1.

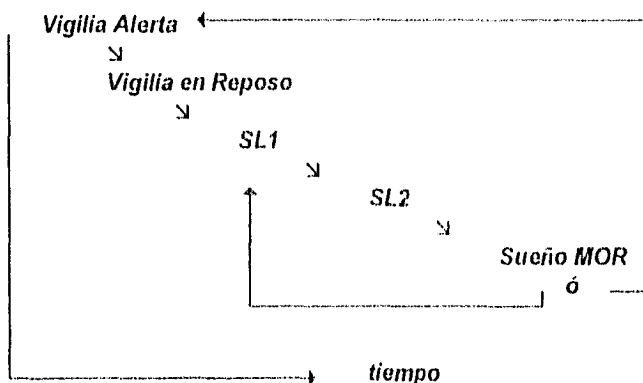
✓ Estado de Sueño MOR: Durante esta fase de sueño, el EEG se parece mucho al de la vigilia alerta, donde tiene una actividad cortical de frecuencias mixtas (de 8 a 13 Hz hasta 14 Hz o más) y bajo voltaje (de 20 a

30 μ v). La actividad muscular se caracteriza por una atonía total y el EMG de los músculos de la nuca es isoelectrico. Sin embargo, se presentan movimientos esporádicos, a los que se les denomina mioclonias (Jouvet, 1962), se observan movimientos de vibrisas y sacudidas de las orejas y las extremidades. El EOG es muy activo, con movimientos oculares rápidos aislados o en salvas, laterales o verticales mientras que las membranas nictitantes se encuentran totalmente relajadas. Si la fase de sueño MOR es suficientemente larga, los signos cardiorrespiratorios se aceleran y la temperatura corporal baja. También se registra en el CGL una gran cantidad de espigas PGO, que pueden aparecer aisladas o en ráfagas con frecuencias arriba de los 8 Hz. En general, la duración media del sueño MOR en el gato es de 5-6 minutos.

Dependiendo de su distribución en el tiempo, las características electrofisiológicas de sueño MOR se pueden dividir en eventos tónicos y fásicos:



Como se mencionó anteriormente, el ciclo de sueño-vigilia en el gato es policíclico, es decir, el animal despierta y duerme varias veces a lo largo de las 24 horas. Generalmente, la sucesión temporal de las diferentes fases de sueño ocurren de la siguiente manera:



El ciclo no necesariamente siempre sigue este orden, pero para que haya sueño MOR, normalmente existe un periodo de SL2 previo. La cantidad total de sueño a lo largo de las 24 horas en el gato es alrededor de 72.4%, donde SL1 y SL2 ocupan el 52% y el sueño MOR ocupa el 16% (Sternman y cols., 1965).

Actividad de las Espigas PGO

Ahora, uno de los aspectos fásicos más conspicuos de estos parámetros electrofisiológicos, es el fenómeno de las espigas PGO. Estas espigas se caracterizan por ser ondas monofásicas de gran amplitud.

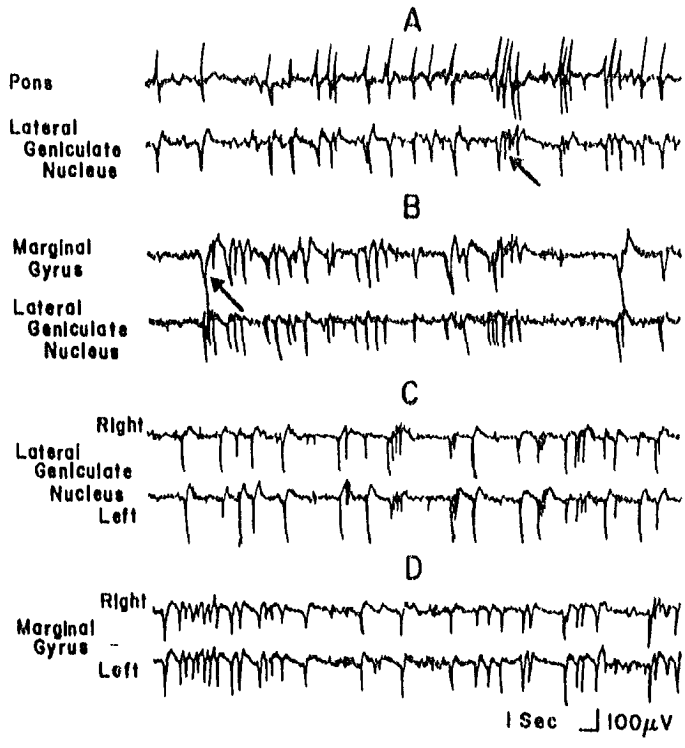


Fig. 2. Presentación simultánea de las espigas PGO en distintas estructuras. Cada par de registros corresponde a periodos de sueño MOR en diferentes animales (tomado de Brooks, 1967).

Fueron observadas por primera vez en la formación reticular pontina (FRP) por Jouvet y Michel (1959). Los autores describieron estos potenciales monofásicos con una duración de 100 ms y con una amplitud de 200 a 300 μv . Esta actividad tiene una densidad de 60 a 70 por min. Subsecuentemente, esta actividad eléctrica se registró en el cuerpo geniculado lateral (CGL) con las mismas características de voltaje que en la FRP, pero con una duración de 50 ms (Mikiten y cols., 1961) y también poco tiempo después se encontraron en la corteza occipital con una duración todavía menor (20 ms) y con una amplitud de 100 a 500 μv (Brooks y Bizzi, 1963). Debido a las estructuras anatómicas mencionadas, se denominaron espigas ponto-genículo-occipitales (PGO) (Fig. 2). Más tarde Jouvet (1972) clasificó a la actividad de los PGO en: espigas monofásicas, complejos de espigas dobles y ráfagas de espigas. También encontró que hay una cuota diaria de PGO (aproximadamente 14,000) y que está regulada por un mecanismo homeostático independiente del sueño MOR.

También se ha observado que existe una correlación entre las espigas PGO y los movimientos oculares. Durante la reacción de orientación visual hacia un estímulo durante la vigilia, aparecen potenciales de movimiento ocular (PMO) en las mismas estructuras donde se registran espigas PGO durante el sueño MOR. Sin embargo, existen varias diferencias entre los dos fenómenos. Los PMO tienen una

distribución y una amplitud menor que las PGOs (Brooks,1969). Asimismo, lesionando los músculos extraoculares (Jouvet,1965 citada en: Corsi, 1983) o con la curarización (Jeannerod,1965) desaparecen los PMO sin afectar la actividad de las espigas PGO. A partir de estas evidencias, se ha propuesto que las espigas PGO están relacionadas con algún mecanismo de integración oculomotora (Brooks,1967).

Existen muchos trabajos que sugieren cuales son las estructuras y mecanismos que intervienen en la actividad de las ondas PGO. Hobson (1965) y cols., demostraron que una sección prepontina dorsal del tallo cerebral puede suprimir las espigas PGO del CGL. Otro trabajo de Sakai (1985) demostró con técnicas inmunohistoquímicas que el CGL, el complejo pulvinar lateral (PUL) y los núcleos intralaminares (CL) mandan proyecciones a la corteza cerebral que da origen a la aparición de los PGOs en esta área. Estos núcleos talámicos (CGL, Pul, CL) reciben aferencias de la formación reticular medial (FRM) caudal y de la formación reticular pontina (FRP) rostral. Una estructura denominada área X, probablemente LDT/PPT (alrededor del brachium conjunctivum) de la FRM, junto con otras estructuras como el núcleo parabrachialis lateralis y la parte rostral del LC alfa, mandan señales excitadoras a estas estructuras talámicas.

Todas estas estructuras del tallo cerebral que juegan un papel en el desarrollo de la actividad PGO parecen utilizar mecanismos colinérgicos

(Matsuoka,1971);(Sakai, 1985 y 1988). Sin embargo, también reciben influencias inhibitorias de neuronas serotoninérgicas del Rafe Dorsal (Simon y cols.,1973);(Dement y cols.,1972). Estos autores demostraron que la estimulación de los núcleos dorsales del rafe, suprimen por completo la actividad PGO durante el sueño MOR.

Como las espigas PGO preceden cada periodo de sueño MOR durante el SL2, se ha sugerido que la actividad PGO puede estar relacionada con el inicio y el mantenimiento de esta fase de sueño (Dement, 1969). Sin embargo, hay estudios que demuestran que en gatos recién nacidos no se presentan espigas PGO hasta 15 días después, aun cuando tienen altas proporciones de sueño MOR (Bowe- Anders,1974) y la estimulación directa del puente, induce la aparición de los PGO sin producir ni prolongar el sueño MOR (Bizzi,1963). Finalmente, un trabajo previamente hecho en nuestro laboratorio demostró que el incremento en la duración del sueño MOR inducida por estimulación auditiva y con aplicación de atropina es independiente del incremento en la densidad de espigas PGO (Arankowsky-Sandoval y cols.,1986). Estos últimos estudios indican que la espigas PGO probablemente no juegan un papel importante en el mantenimiento de sueño MOR.

Otros sistemas fisiológicos involucrados en el ciclo Sueño-Vigilia

Con estos parámetros electrofisiológicos previamente mencionados, se ha determinado que también existen cambios en algunos otros

sistemas fisiológicos: uno de los sistemas más acopladas al ciclo sueño-vigilia es el sistema de termoregulación.

Todo mamífero, incluyendo al humano duerme mejor y su sueño es de mayor duración cuando descansa dentro de un rango o zona termoneutral; es decir, el rango de temperatura ambiental adecuado existe cuando la tasa basal de producción de calor interno iguala la tasa de calor irradiado al ambiente. Esto se ha demostrado en gatos (Parmeggiani y Rabbini, 1970) en ratas (Schmidek,1972) y en humanos (Muzet,1979). Cuando alguien se sale fuera de su rango termoneutral, a condiciones de frío o calor estrosante, aunque sea poco, la calidad y la cantidad de sueño se modifica. Por ejemplo, en humanos hay una disminución en las fases 3 y 4 de SL y del sueño MOR cuando duermen a temperatura ambiental alta (Schmidt-Kessen,1973) o baja (Buget,1979) en relación a la termoneutralidad (Haskell,1981). Estos datos apoyan la importancia de la termoregulación en el ciclo sueño-vigilia.

También se sabe que la temperatura intrínseca del cuerpo cambia conforme se transita por las diferentes fases de sueño. Por ejemplo, la temperatura corporal disminuye paulatinamente durante SL. Este evento puede resultar de uno de dos procesos. Cuando la temperatura ambiental es baja o neutral el SL se asocia con un proceso de vasodilatación y hay consecuentemente una disminución en la temperatura rectal. En cambio, cuando la temperatura ambiental es alta, se disparan los mecanismos para

la sudoración lo que facilita la caída de la temperatura (Parmeggiani,1980). En contraste, durante el sueño MOR, la temperatura corporal baja aún más que en el SL, pero un dato interesante es que la temperatura cerebral se eleva (Kawamura y Sawyer,1964). Parmeggiani y Rabini (1967) demostraron que el sistema de termoregulación no funciona durante el sueño MOR. Se ha visto que durante el sueño MOR se pierde la capacidad de vasodilatación y sudoración en ambientes calurosos. Asimismo, en ambientes fríos, no existe producción de calor ni se producen escalofríos (Parmeggiani,1977).

Otro sistema fisiológico que se encuentra enlazado con el ciclo sueño-vigilia es la actividad hormonal. Se ha visto que la secreción de la hormona de crecimiento se libera con la aparición de SL en humanos (Sassin,1969). El aumento en la liberación de hormona de crecimiento siempre parece iniciarse durante las primeras 2 horas de sueño sin importar la hora del día (Viggneri y D'Agata,1971). También se ha encontrado que la secreción de cortisol y de hormona estimulante de la tiroides disminuye cuando aparece el SL igual que el sueño MOR (Weitzman,1976). En cambio, la testosterona y la hormona luteinizante muestran un aumento en su liberación durante el sueño MOR, particularmente en adultos. Durante la pubertad, la hormona luteinizante no presenta un aumento de liberación relacionado con los periodos de sueño (Boyar,1972).

Estas hormonas presentan una relación entre su liberación máxima y la aparición y terminación de un periodo de sueño. Sin embargo, los patrones circádicos de cada una de estas hormonas son diferentes (Parker,1980). Hoy en día, se piensa que el ciclo sueño-vigilia es un proceso que mantiene el ciclo circádico hormonal, porque se ha visto que la privación de sueño causa un desfase en los ritmos circádicos de las hormonas previamente mencionadas.

El control respiratorio es otro sistema fisiológico que presenta cambios durante el ciclo sueño-vigilia. Se encuentran cambios pequeños en el mecanismo de la respiración durante el SL, como es el incremento en la presión parcial de CO_2 y la disminución en la respuesta de ventilación al CO_2 . Esto es el resultado de una disminución en la excitabilidad de los centros nerviosos respiratorios, y consecuentemente hay una disminución en la frecuencia respiratoria (Phillipson,1977). Se registran cambios mas bruscos del control respiratorio durante el sueño MOR. Además, dichos cambios están asociados con otros eventos fásicos de esta fase. Por ejemplo, la sensibilidad al CO_2 se pierde durante los periodos de sueño MOR, especialmente en conjunto con otros eventos fásicos (Sullivan,1979). En contraste, la respuesta al CO_2 durante sueño MOR en momentos tónicos se mantiene (Phillipson,1978). Este conjunto de cambios demuestran un aumento en la frecuencia respiratoria pero con muchas irregularidades.

Adicionalmente, se alteran la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el ciclo sueño-vigilia. Durante el SL disminuyen ambas (Jouvet,1962), pero durante el sueño MOR, la frecuencia cardíaca se vuelve muy irregular con tendencia a aumentar al principio y fin de cada periodo (Gassel,1964). En cambio, la presión arterial disminuye y se vuelve muy irregular durante este periodo de sueño.

Teorías del Sueño

Hasta ahora, se han citado varios trabajos clásicos que describen las diferentes fases de sueño. Pero desde los principios del siglo, también se ha tratado de explicar los mecanismos y la función del sueño.

Von Economo (1930) fue uno de los primeros investigadores en proponer correlatos neuroanatómicos y del sueño. Este investigador estudió a algunos pacientes con encefalitis y con insomnio y observó que dicho insomnio era consecuencia de ciertas lesiones del hipotálamo anterior y del área preóptica. Asimismo, observó que otros pacientes que tenían lesiones del hipotálamo posterior y del tegmento mesencefálico presentaban hipersomnia. Subsecuentes trabajos hechos en monos (Ranson,1939) y en ratas (Nauta,1946) en donde se hicieron lesiones en las mismas áreas previamente mencionados corroboraron los resultados de Von Economo. Con base en estos estudios, se propuso una teoría que postuló la existencia de un centro del sueño que es capaz de inhibir al centro de la vigilia.

Por el otro lado, diferentes investigadores utilizaron otras técnicas que generaron más información acerca de la neuroanatomía funcional del sueño. Por ejemplo, en los experimentos de Bremer (1935 y 1974) la preparación del encéfalo aislado (en donde se separa el encéfalo a nivel del bulbo raquídeo y de la médula espinal) demostró que la alternancia se conserva entre la vigilia y el SI. Sin embargo, con la preparación del cerebro aislado (en la que el cerebro es seccionado a nivel intercolicular), Bremer demostró una sincronización permanente del EEG junto con una abolición total del ciclo sueño-vigilia. Estos trabajos sugerían que había una influencia importante de las vías sensoriales que ayudaban a mantener al cerebro despierto. Con base en estos experimentos, se pensó que el sueño era un fenómeno pasivo, consecuencia de una disminución en la actividad del sistema reticular activador. Sin embargo, esta teoría solo explicaba una parte del problema de los mecanismos neuronales encargados de producir el sueño.

Asimismo, los estudios de Moruzzi y Magoun (1949) trataron de encontrar las estructuras del tallo cerebral que mantenían a la vigilia. La estimulación de las áreas bulbar y pontina de la formación reticular, así como el hipotálamo dorsal y el subtálamo provocaban la desincronización del EEG. Estos resultados aportaban la idea de un sistema reticular activador ascendente, que era el responsable de mantener a la vigilia.

Algunos experimentos apoyaban la influencia activa de estructuras cerebrales hipnogénicas. Hess en 1944 (citado en Jouvet y Moruzzi, 1972), estimuló la masa intermedia del tálamo induciendo sueño en gatos. Asimismo, Monnier (1950) indujo la sincronización del EEG con estimulación eléctrica de baja frecuencia en los núcleos intralaminares del tálamo. Algunos años después, Serman y Clemente en 1962, con estimulación eléctrica en la región preóptica lateral y la banda de Broca del gato, inducían la sincronización del EEG. Asimismo, Hernandez-Peón y Chavez (1963) estimulando el área preóptica con microcristales de acetilcolina, confirmaron los trabajos de Serman y Clemente.

Una de las teorías más reconocidas e innovadoras que aportó el gran salto a nuevos caminos de estudios sobre los mecanismos del sueño fue la teoría monoaminérgica de Jouvet (1969 y 1972). Esta teoría propuso la interacción de ciertas estructuras del tallo cerebral, en la generación y modulación de las diferentes fases que integran al ciclo sueño-vigilia. De acuerdo con esta teoría, el SL es iniciado por los núcleos dorsales del rafe que contienen neuronas que liberan serotonina. Según el autor, la liberación de serotonina y la activación de los receptores postsinápticos de dicho neurotransmisor son los responsables de la sincronización cortical y de los aspectos conductuales del SL. Asimismo, las neuronas serotoninérgicas del rafe caudal fueron propuestas como las responsables del inicio del sueño MOR. La teoría además decía que una vez iniciado el

sueño MOR, el mantenimiento de esta fase requería de catecolaminas. Se propuso que los núcleos responsables de los mecanismos ejecutivos del sueño MOR eran el complejo del locus coeruleus (núcleo locus coeruleus, subcoeruleus y núcleo parabrachialis medialis) que contenían norepinefrina, y el tercio caudal del locus coeruleus era responsable de la atonía muscular propia del sueño MOR. Por otra parte, este autor propuso que la vigilia y la desincronización cortical eran dependientes de neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus anterior, dopaminérgicas de la formación reticular medial y colinérgicas de la corteza.

Otra de las teorías que dio lugar a una gran variedad de estudios sobre los mecanismos del sueño, fue la que involucró mecanismos colinérgicos en la producción del sueño. Esta teoría se originó a partir de los estudios de Hernandez-Peón y cols., (1963) previamente mencionados. En estos estudios observaron que la aplicación de cristales de acetilcolina en varios lugares del sistema límbico y del tegmento mesencefálico producían SL. Asimismo, este efecto se podía bloquear con atropina (Velluti y Hernandez-Peón, 1963).

También se ha propuesto la interacción de los mecanismos colinérgicos en la generación del sueño MOR. Jouvét (1962) demostró que la administración sistémica de atropina en el gato podía suprimir el sueño MOR. Asimismo, trabajos más recientes han demostrado que la estimulación colinérgica de la formación reticular, produce un estado

parecido al sueño MOR (Silberman, 1980). Microinyecciones de carbacol en el campo tegmental gigante-celular (FTG) producen una conducta de sueño en el gato, con signos polisomnográficos típicos del sueño MOR. Además, la aplicación de neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, incrementa la duración, frecuencia y porcentaje de sueño MOR y este efecto puede ser bloqueado con atropina (Baghdoyan, 1984). Con base en este trabajo, se propuso que el FTG podía ser un sitio responsable de la generación y mantenimiento del sueño MOR, aún cuando no contiene cuerpos celulares colinérgicos. Sin embargo, Drucker-Colín y cols., (1983) demostraron que lesiones del FTG con ácido kaínico no impide la generación del sueño MOR. Esto sugirió que las neuronas del FTG podrían ser importantes pero no son indispensables para producir el sueño MOR.

Otras áreas del tallo cerebral que contienen componentes colinérgicos son parte del sistema reticular activador ascendente y residen en el núcleo pontino oral y el tegmento mesencefálico (Moruzzi y Magoun, 1949). Se ha mostrado que estos grupos neuronales son críticos en la generación y el mantenimiento del ciclo sueño-vigilia y de la activación del EEG (Moruzzi, 1972). Particularmente, las áreas del núcleo pedúnculo pontino tegmental (PPT) y el núcleo lateral dorsal tegmental (LDT) (Jones y Beaudet, 1987) que contienen neuronas colinérgicas, forman la mayor parte de las células colinérgicas del tegmento pontino (Shiromani, 1988).

Esto forma parte de la vía colinérgica ascendente de Shute y Lewis, que enerva el tálamo, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cingular (Wilson, 1985).

Se ha sugerido que las eferencias colinérgicas del PPT y LDT preparan a las neuronas colinoceptivas de la formación reticular pontina medial (mPRF) (Shiromani, 1988) y por lo tanto, apoyan los trabajos donde la aplicación del carbacol, la neostigmina y otros agonistas colinérgicos en el mPRF inducen sueño MOR. Más recientemente, Steriade y cols., (1990) reportaron un incremento en la actividad unicelular dentro del LDT y el PPT poco antes y durante el sueño MOR. Asimismo, lesiones del PPT y el LDT disminuyen significativamente el total de sueño MOR y los eventos fásicos de esta fase (Webster y Jones, 1988). Todos estos trabajos dan apoyo anatómico y farmacológico a la hipótesis de que los mecanismos colinérgicos inician y mantienen el sueño MOR.

Sueño y Estimulación Sensorial

Como previamente se ha mencionado, algunas estructuras que participan en los mecanismos del sueño pueden ser moduladas por factores externos. En 1944, Hess fue uno de los primeros investigadores en demostrar que la estimulación de ciertas estructuras usando bajas frecuencias y bajos voltajes, podían producir una conducta parecida al sueño. Este autor estimuló la masa intermedia del tálamo, el hipotálamo

anterior lateral, las áreas hipotalámicas supraópticas y preópticas y provocó sueño en gatos.

Por otro lado, el sueño MOR también se ha inducido por estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica y pontina. Los periodos de sueño MOR iniciados por dicha estimulación fueron muy parecidos a los periodos de sueño MOR espontáneos (Jouvet, 1960, Rossi, 1961). Asimismo, Monti (1970) demostró que la estimulación de la formación reticular pontina induce un incremento en el número de periodos de sueño MOR y un incremento en el tiempo total de esta fase.

Por otra parte, se han realizado estudios que examinaron la actividad de las vías sensoriales a través del ciclo sueño-vigilia y se vio que se pueden obtener respuestas de algunos núcleos que forman parte de las vías de relevo de la información sensorial. Experimentos previos usando potenciales provocados han sugerido que los componentes tempranos de la respuesta a la estimulación auditiva, están relacionados con la intensidad del estímulo durante las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia. Winters y cols., (1967) demostraron esta relación, donde para cualquier intensidad, las respuestas fueron mayores durante la vigilia, de menor amplitud durante el SL y aún menor durante el sueño MOR.

Sin embargo, aunque las respuestas al estímulo disminuyen en el SL y el sueño MOR, la información sensorial tiene acceso a la corteza auditiva primaria y al núcleo coclear ya que estos núcleos responden y se activan

durante dicha estimulación (Huttenlocher, 1960). Otras estructuras que intervienen en el mecanismo del sueño como las del rafe dorsal, también son capaces de responder a estímulos auditivos y visuales durante el SL y el sueño MOR, sin presentar habituación (Heym, 1982). Sin embargo, las neuronas del locus coeruleus (Aston-Jones, 1981) y de la sustancia nigra (Steinfels, 1983) no responden a estímulos auditivos, somatosensoriales y visuales ó sus respuestas se encuentran atenuadas.

Con respecto al sistema somatosensorial, también hay estudios usando potenciales provocados durante el sueño. Sin embargo, existe un comportamiento opuesto al del sistema auditivo. Por ejemplo, los trabajos de Howe y Serman (1973) mostraron que la respuesta primaria de la corteza somatosensorial se incrementó cuando el sujeto transitó de la vigilia al sueño lento y la respuesta fue de mayor intensidad durante el sueño MOR. Además, la deafferentación somatosensorial en el gato produce un incremento en la vigilia y una disminución en el SL y el sueño MOR. Estos trabajos sugieren que el sistema somatosensorial participa en el procesamiento de información sensorial durante el sueño.

También hay evidencias que sugieren que los cambios en la actividad dentro de las estructuras que forman parte de las vías sensoriales, pueden ser parte del procesamiento sensorial durante el sueño. Roitback (1960) encontró que la estimulación con bajas frecuencias de la piel de perros y gatos produce somnolencia y sincronización del

EEG. Además, Pompeiano y Swet (1962) demostraron que este tipo de estimulación se lleva a cabo por las fibras denominadas cutáneas del grupo II y que la sincronización electroencefalográfica no se debía a la estimulación de los músculos adyacentes. Asimismo, se ha demostrado que se produce sincronización cortical por la estimulación de fibras aferentes vagales (Bonvallet y Sigg, 1958) y de la región del núcleo del tracto solitario (Magnes y cols., 1961) en el gato. También la estimulación visual produce sincronización cortical en gatos (Arduini y Hirao, 1960) y en humanos (Gastaut y Bert, 1961, citado en Jouvet y Moruzzi, 1972).

La estimulación sensorial puede modificar diferentes parámetros del sueño. Puizillout y cols., (1976) encontraron que la estimulación del nervio vago-aórtico podía modificar tanto la duración como la frecuencia de los periodos de sueño MOR. Al utilizar el diseño experimental de estimulación por horas alternas, observaron un aumento en la frecuencia y una disminución en la duración de los periodos de sueño MOR. Este estudio sugiere que el patrón de estimulación afectaba el mecanismo de disparo de sueño MOR. Por otro lado, en otro diseño experimental si se estimulaba sólo durante los periodos de sueño MOR, se encontraba un aumento en la duración, pero una disminución en la frecuencia de los periodos de esta fase. Además, no hubo cambios en el tiempo total de sueño MOR para los dos diseños experimentales. Esto implica un cambio en los mecanismos de mantenimiento del sueño MOR. Otro trabajo que aporta estas ideas,

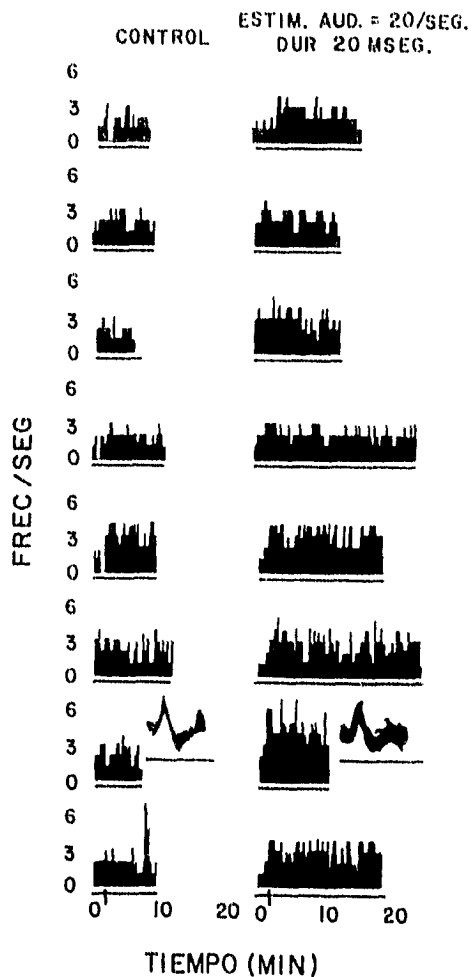


Fig. 3. Histogramas de frecuencia de espigas PGO durante 8 periodos de sueño MOR con estimulación auditiva y 8 periodos sin estimular. Cada barra representa el número de espigas PGO por segundo. El triángulo indica la iniciación del MOR. Obsérvese el incremento en la densidad de PGOs y el evidente aumento en la duración del sueño MOR (tomado de Drucker-Colín y cols., 1983).

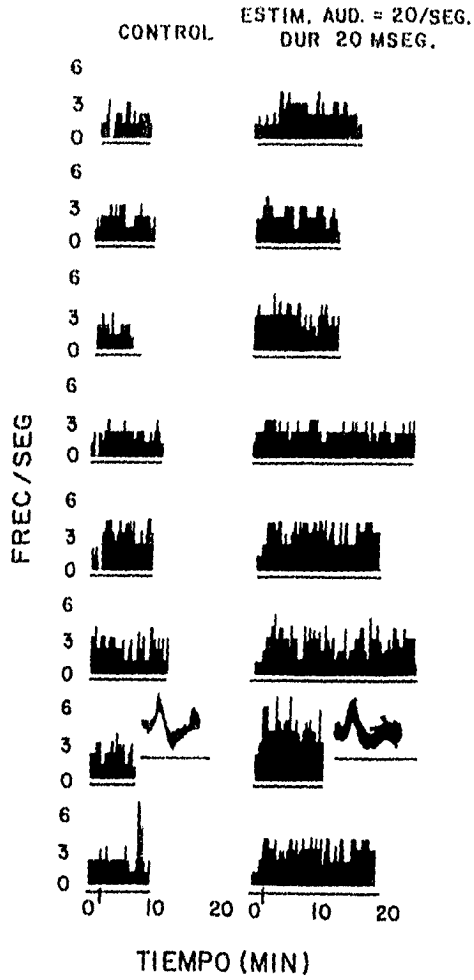


Fig. 3. Histogramas de frecuencia de espigas PGO durante 8 periodos de sueño MOR con estimulación auditiva y 8 periodos sin estimular. Cada barra representa el número de espigas PGO por segundo. El triángulo indica la iniciación del MOR. Obsérvese el incremento en la densidad de PGOs y el evidente aumento en la duración del sueño MOR (tomado de Drucker-Colln y cols., 1983).

(Arankowsky-Sandoval y cols., 1992) demostró que la estimulación auditiva aplicada a ratas viejas con intervalos fijos de 10 min con estimulación y 15 min sin estimulación, inducía un incremento en la frecuencia de los periodos de sueño MOR.

En nuestro laboratorio se ha seguido la línea de investigación de la estimulación auditiva y somatosensorial y sus efectos en el sueño MOR. Con base en los experimentos de Bowker y Morrison (1976) que demostraron que se podían evocar espigas PGO a partir de estímulos táctiles o auditivos, Drucker Colin y sus colaboradores, han realizado varios experimentos que han determinado los efectos de la estimulación sensorial sobre los parámetros de sueño MOR y la actividad PGO. En los primeros experimentos se encontró que un estímulo auditivo de 90 dB y 20 Hz, aplicado cada 20 seg durante la fase de SL con presencia de espigas PGO y a lo largo de sueño MOR, podía aumentar la duración de estos periodos en un 60% y además aumentar la densidad de los PGOs un 40% (Drucker Colín y cols., 1983) (Fig. 3). Este efecto de incremento en la duración de los periodos de sueño MOR también se ha replicado en ratas (Merchant-Nancy y cols., 1992) y en humanos (Mouze-Amady y cols., 1986 y Salín-Pascual y cols., 1991). Estos resultados sugerían que posiblemente había una relación entre los mecanismos de mantenimiento de sueño MOR y los mecanismos de actividad PGO. Sin embargo, trabajos subsecuentes en este laboratorio demostraron que ambos mecanismos resultaban ser

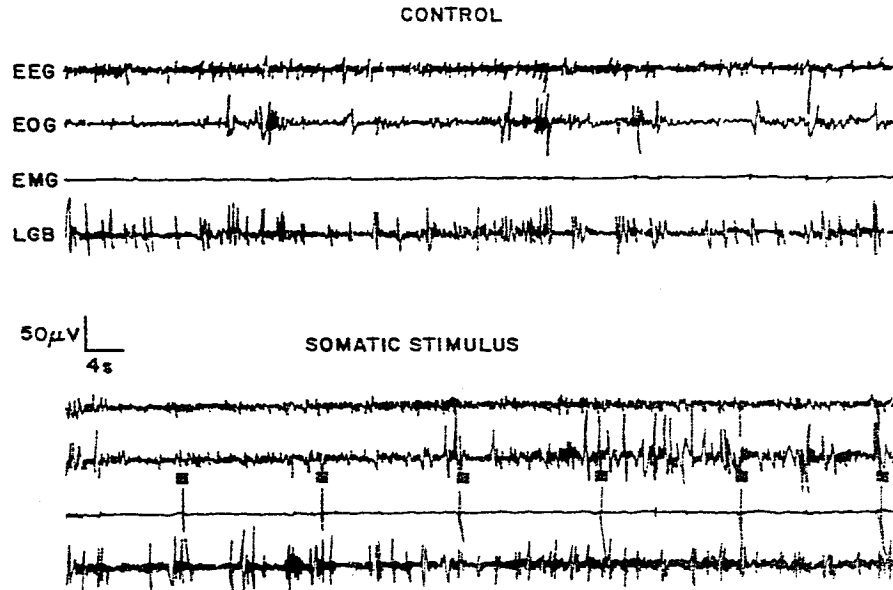


Fig. 4. Características electropolisomnográficas de registros de sueño MOR, en los que se observa que el estímulo somático (ilustrado con cuadros oscuros, en el registro inferior) induce un incremento evidente en la densidad de espigas PGO. También se observa que el estímulo produce un artefacto en el EMG, sin que cambie la actividad muscular (tomado de Arankowsky-Sandoval y cols., 1989).

independientes. En una serie de estudios en los que se administró atropina (un antagonista de acetilcolina) a los gatos que iban a ser estimulados auditivamente, se encontró que el estímulo auditivo revierte la disminución de los periodos de sueño MOR inducida por atropina, pero la densidad de espigas PGO siguió igualmente disminuída (Arankowsky-Sandoval y cols., 1986).

Asimismo, este laboratorio ha aplicado estimulación somatosensorial en la piel de la nuca de gatos (3 a 5 mA, con duración de 5 ms, cada 20s) durante el sueño MOR y también se encontró un aumento en la duración de los periodos de sueño MOR y en la densidad de espigas PGO (Fig. 4). Como este efecto de la estimulación somatosensorial es muy parecido al de la estimulación auditiva, se ha sugerido un posible mecanismo de regulación común, que recibe aferencias de los dos sistemas sensoriales y que afecta los mecanismos de sueño MOR (Arankowsky-Sandoval y cols., 1987).

Por otro lado, se ha demostrado que la estimulación química (Baghdoyan y cols., 1984) y eléctrica (Monti, 1970) de la formación reticular pontina (FRP) provoca un incremento en el sueño MOR y estas estructuras reciben una gran cantidad de aferencias de la vía audltiva y somatosensorial. Considerando esta información, en nuestro laboratorio se hicieron lesiones del FTG con ácido kainico, una estructura localizada en el FRP. con este procedimiento se demostró que dichas lesiones no

provocan ningún cambio en los patrones de sueño MOR. Sin embargo, fueron capaces de prevenir el aumento en la duración de los periodos de sueño MOR y en la densidad de espigas PGO inducidas por el estímulo auditivo. Esto indicó que el efecto de la estimulación auditiva pudiera estar mediado por el FTG (Arankowsky-Sandoval y cols., 1989). Asimismo, Drucker Colín y cols., (1988) demostraron que la estimulación auditiva aumenta (40%) la frecuencia de disparo (27%) de las neuronas del FTG. Esto sugiere que el aumento de la excitabilidad del FTG, es el que produce el efecto de aumento en la duración de sueño MOR.

Con base en los trabajos anteriores, Drucker Colín (1989) propuso que para que se presente el sueño MOR, es necesario cierto umbral de excitabilidad neuronal en los núcleos del tallo cerebral. Además, trabajos previos han demostrado que hay un aumento en la frecuencia de disparo de neuronas de la FRP (Siegel y McGinty, 1977; Hobson y McCarley, 1974), de la formación reticular bulbar (Steriade y cols., 1986) y de la formación reticular mesencefálica (Huttenlocker, 1961; Vertes, 1984) durante el sueño MOR. Recientemente, Merchant-Nancy y cols., (1992 y 1995) encontraron un incremento en la expresión de c-fos asociada a la estimulación auditiva, en varias estructuras que se piensa están involucradas en los mecanismos de sueño MOR. Todos estos trabajos sustentan la hipótesis de excitabilidad neuronal.

Como se ha mencionado, la estimulación sensorial puede inducir diferentes efectos en el sueño, particularmente el sueño MOR. Con base en los trabajos ya realizados, se piensa que el efecto modulador que se ha observado en el sueño depende de las características del estímulo, la vía sensorial, y la fase de sueño en donde se aplica el estímulo. Este trabajo tiene la finalidad de describir la influencia de la estimulación sensorial, sea auditiva o somatosensorial sobre el sueño, con varios modos de presentación, combinaciones e intensidades y ver si ocurren efectos sinérgicos sobre la duración del sueño MOR y determinar potenciales modificaciones sobre el ciclo sueño-vigilia.

MÉTODOS

Y

RESULTADOS

**THE EFFECTS OF SENSORY STIMULATION ON REM
SLEEP DURATION**

**Jacqueline Vazquez¹, Hugo Merchant-Nancy², Fabio García¹,
and René Drucker-Colín^{1,2}.**

**¹Depto. de Fisiología, Fac. de Medicina and ²Depto. de Neurociencias,
Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de
México, México, D.F.**

Please send all correspondence regarding this manuscript to:

**Dr. René Drucker-Colín
Depto. de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM
Apartado postal 70-250
04510 México, D.F
MEXICO
Tel: (525) 550-29-20
Fax: (525) 623-2241
E-mail: drucker@servidor.unam.mx**

SUMMARY

Previous experiments have demonstrated that auditory (AS) and/or somatosensory (SS) stimulation can increase the duration of REM sleep periods in rats, cats and humans. The objective of this study was to determine the optimal effects on sleep with different forms of presentation, combinations and intensities of these stimuli.

Three experimental designs were used in this study. In experiment 1, animals underwent different stimuli paradigms of AS and SS combinations and intensities. In experiment 2, they were recorded for four consecutive days with AS, followed by a post-stimulus session. In experiment 3, animals were recorded during one AS session followed by two continuous post-stimulus days.

The results of all experiments confirm previous findings showing that auditory or somatosensory stimuli significantly increase REM sleep period duration. In addition, both AS and SS applied with different presentations and intensities during REM and throughout the sleep-wake cycle, are capable of increasing REM duration regardless of the manner in which they are presented. However, the effect of the stimuli are not additive. It is worth noting that although REM duration increased, REM period frequency decreased resulting in no net change of total REM sleep through time. Furthermore, no changes were observed in other sleep-wake variables. These experiments clearly demonstrate that repeated auditory stimulation does not cause habituation and there are no evident side effects on the sleep-wake cycle. These results confirm that the mechanisms involved in REM generation and maintenance can be modulated by sensory modalities.

Key words: REM Sleep; Sensory Stimulation; Auditory Stimulation;

Somatic Stimulation.

INTRODUCTION

Previous studies have shown that rapid eye movement (REM) sleep can be regulated by different sensory modalities. Auditory stimulation (AS) has been shown to enhance REM sleep duration in rats¹⁶, cats¹⁰, and humans^{18,26}. Similarly, somatosensory stimulation (SS) has also been shown to increase REM sleep duration in cats². This increase in REM duration is unaffected by cholinergic blockage and is independent from the enhancement in PGO spike density which occurs parallel to this REM increase¹, suggesting little involvement of cholinergic systems in the effects of sensory stimulation on REM sleep. On the other hand, kainic acid lesions of the pontine reticular formation (PRF) cells prevents the REM sleep period increase due to AS, without affecting the normal duration of REM sleep³. Since REM sleep increase induced by AS is associated with an increase in both single unit activity frequency of PRF cells³ and c-fos expression in several REM-on brain stem structures^{16,17}, it has been suggested that the increment in REM sleep by AS is related to an enhancement of the excitability of a widespread neuronal network in the brain stem.

The application of AS during REM sleep rebound after 24 and 48 hrs of sleep deprivation induces a synergistic increase in REM sleep. However, after 96 and 102 hrs of sleep deprivation a ceiling effect was observed²⁶. Other studies have shown that vago-aortic stimulation in cats, using a fixed paradigm alternating 1h with and 1h without stimulation throughout the sleep-wake cycle increased REM sleep frequency²². In addition, auditory stimuli applied to old rats

at fixed intervals of 10 min on and 15 min off⁴ did the same. These studies suggest that sensory stimulation has a modulatory effect upon the duration as well as the frequency of REM sleep. The purpose of this study, was to determine the effects of sensory stimulation on REM sleep, through various modes, intervals and combinations of presentation.

MATERIALS AND METHODS

28 cats of either sex, weighing between 2.5-3.5 kg were used for this study. Under pentobarbital anesthesia (35 mg/ kg), all animals were stereotaxically implanted for conventional sleep recordings with screw electrodes placed in the parietal bone for EEG, screw electrodes placed in the external canthus of the eye for recording EOG, electrodes implanted in the neck muscles for EMG, and tripolar electrodes implanted in the lateral geniculate nucleus for recording PGO spike activity. In addition, those animals which were programmed to receive somatosensory stimulation were implanted with silver wire rings in the necks' skin. After 1 week recovery, the animals were placed inside a cage within a sound-attenuated room and allowed to habituate to their new surroundings for subsequent recordings of the sleep-wake cycle through a Grass Model 79D polygraph. Auditory stimulation (AS) was delivered through a stimulator designed in our laboratory. The AS was a 20 ms duration, 90 dB or 45 dB, 2 kHz beep, every 20 s, applied at the beginning and throughout every REM period. Somatic stimulation (SS) was delivered by a Grass S88 stimulator through a constant current unit with an intensity which varied between 3 to 5 mA depending on the

animal's threshold. Its duration was 5 ms and applied every 20 s at the beginning and throughout every REM period. Three separate experiments were conducted as follows:

Experiment 1

The animals were divided into two groups and all animals were recorded for 8 consecutive hours (10:00-18:00 hs) . Group 1 (n = 6) was subjected to the following five situations: Day 1, Control recording (CONT), Day 2, recording with 90 dB auditory stimulus (AS), Day 3, recording with somatic stimulus (SS) at maximum threshold, Day 4, recording with AS and SS being alternated (ALT) every 20 s within the same REM period, and Day 5, recording with AS and SS applied simultaneously (SIM) every 20 s during each REM period. In Group 2 (n = 7), the animals were subjected to the following five conditions: Day 1, Control recording (CONT), Day 2, recording using the AS stimulus with the above mentioned characteristics at 45 dB (AS½), Day 3, recording using the SS stimulus at half its mA value as mentioned above (SS½), Day 4, recording with AS and SS applied alternately every other REM period (ALT 2), and Day 5, recording with AS and SS applied simultaneously at half their values (SIM½) every 20 s during each REM period.

Experiment 2

The animals were recorded under the following conditions (n=4): Day 1, Control recording (CONT) for 24 hrs (10:00 - 10:00), Days 2-5, recording with AS (90 dB) stimulus presented for 4 consecutive days (AS-1/ AS-2/ AS-3/ AS-4), 8 hrs

each day (10:00-18:00) during every REM period observed, and Day 6, follow-up recording without stimulus (Post S) for 24 hrs (18:00-18:00).

Experiment 3

The animals were recorded under the following conditions (n=11): Day 1, Control recording (CONT) for 24 hours (10:00 - 10:00) with the subsequent day at rest. Day 3, recording with AS (90 dB) stimulus as mentioned above for 8 hours (10:00-18:00), Day 4, recording was continued for 24 hrs (18:00 - 18:00) without stimulus (Post S1), and Day 5, recording without stimulus (Post S2) for 8 hours (10:00-18:00), 40 hrs after the end of the AS session.

All experiments were analyzed using a one-way ANOVA and a Duncan's test to determine significant differences between groups ($p < 0.05$).

RESULTS

The results of Experiment 1 show significant increases in REM period duration for all modes of presentation with respect to Control ($p < 0.05$). (Fig. 1 and Table 1) Furthermore, the mean frequency of REM periods is also significantly decreased for all the conditions, while the total percent of REM sleep does not change (Table 1). In addition, the increase in ALT 2 and SIM $\frac{1}{2}$ in group 2 is further significantly increased with respect to ALT and SIM in group 1 as demonstrated in Table 1 ($p < 0.05$). PGO spike activity also increased ($p < 0.05$) in all experimental conditions with respect to control as previously reported with AS and SS stimulation^{2,10} (data not shown). All other sleep variables show no changes and are unaffected by the sensory stimulation conditions used in this experiment.

Insert Fig. 1 and Table 1 about here

In Experiment 2, the results show significant increases in REM duration for all 4 consecutive days of stimulation where the mean (in secs.) was AS-1 (447.0 ± 28.5), AS-2 (486.4 ± 36.9), AS-3 (491.9 ± 33.9), and AS-4 (472.6 ± 31.5) (* $p < 0.05$) as compared to Control (266.5 ± 26.4) and Post S (224.2 ± 10.4) (Fig. 2). There were no significant differences in any of the following REM sleep parameters: total REM sleep, mean REM percent and mean REM period frequency, except for Post S day (21.3 ± 1.0) where the mean REM period frequency was significantly increased with respect to control (14.4 ± 2.0) and stimulation days AS-1 thru AS-4 (12.0 ± 3.0 , 11.2 ± 2.0 , 11.8 ± 2.0 , 10.8 ± 4.0) (* $p < 0.05$). All other sleep-wake variables show no differences in this stimulus paradigm as well.

Insert Fig. 2 about here

The results for Experiment 3 show no differences in a similar vein except in REM period duration for the stimulated day where the mean (in seconds) was 463.6 ± 18.6 ($p < 0.05$) as compared to control (292.7 ± 15.5) and Post S1 (256.4 ± 24.1) and Post S2 (299.3 ± 18.8). All other variables of sleep-wake architecture remained unaffected by the stimulus paradigm used here (results not shown).

DISCUSSION

The results of this study indicate that sensory stimuli whether auditory or somatic, applied in several different ways throughout REM sleep increase REM period duration, regardless of the way the stimuli are presented. This is the first study which shows that the only parameter mainly affected by all the manipulations is REM period duration.

The results of this study confirm previous findings^{2,10,16,17} where the application of an auditory or a somatic stimulus increases mean REM period duration. The effects of applying both auditory and somatic stimuli by alternating them within the same REM period (ALT) as well as applying both stimuli simultaneously (SIM) also demonstrate a significant increase in mean REM duration, though these effects do not appear to be synergistic (Fig. 1). In addition, the effects of alternating both stimuli every other REM (ALT 2) and both stimuli at half their given values applied simultaneously (SIM½) also demonstrate a further increase in REM duration above the significance of ALT and SIM. Again, these effects are not additive. Perhaps the reason there are no additive effects, is that the stimuli have a finite cell recruitment capacity for enhancing REM duration. In other words, assuming that the mechanism which induces the increase in REM sleep period duration is related to an increase in the number of cells that are excited as shown by Merchant-Nancy et al.^{16,17}, it is conceivable that the stimuli recruit the same cells, therefore the number of the cells recruited does not change and in turn, cause no addition effect. It is interesting to note that the effect of

applying the auditory stimulus at 45 dB and the somatic stimulus at half the mA threshold value, also significantly increases mean REM period duration. This was an unexpected finding, which suggests that the threshold for response to the stimuli is much lower than originally reported². Since the increase in REM sleep period duration in this study using various combinations of stimuli presentation is similar to the increase due to auditory or somatic stimulus alone^{2,10}, it is possible that the mechanisms which modulate the REM increase are mutual to both sensory modalities. In fact, anatomical^{12,24} and electrophysiological^{6,19,20} studies have demonstrated that these pathways send projections to those reticular neuronal groups, which have been proposed to play an important role in regulating REM sleep^{6,15}, and it is precisely these areas which show an elevated level of c-fos expression following auditory stimulation^{16,17}.

Another interesting finding of this study is that repeated auditory stimulation does not cause habituation to the stimulus as can be seen in Fig. 2. All of the other REM sleep parameters remained unaffected by the stimulation and on the post stimulus day, the mean duration of REM sleep returned to normal values. However, during the post stimulus day, an increase in the number of REM periods was observed which may suggest a possible compensatory feedback system related to the change in REM distribution due to the frequency decrease observed during stimulation days.

Finally, the last part of this study suggests that a quota of REM sleep is being maintained throughout the sleep-wake cycle. Up to 40 hours after the

auditory stimulus is applied, no changes in any REM sleep parameters or other sleep architecture variables seem to be affected. There are no obvious side effects in the sleep-wake cycle with the use of the auditory stimulus.

Extensive research over the years has demonstrated the various ways in which sleep architecture can be altered due to different manipulations of the sensory pathways^{20,21,23}. Previous experiments using visceral afferent stimulation^{7,13}, vestibular¹⁴ and vibratory⁸ stimulation have been shown to affect various sleep parameters. These changes induced by sensory stimulation suggest that afferent pathways can exert an important influence on sleep.

Sensory stimulation has also been reported to influence sleep in certain sleep disorders. Since auditory stimulation is capable of increasing REM sleep in normal humans, Salin-Pascual et al.,²⁶ have used the auditory stimulus in depressive patients showing no improvement in REM sleep and depression unless patients are given nicotine patches (unpublished results). Additionally, auditory stimulation is becoming a frequent technique in studies of sleep apneas²⁷ and high-risk SIDS infants^{11,28}. The non-invasive techniques used in this particular study may provide new possibilities for clinical treatment with sensory stimulation as well as in experiments wanting to produce prolonged periods of REM without noticeable repercussions in the sleep-wake cycle or altered REM sleep due to pharmacological manipulations.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported in part by FIRESIN, Fidecomiso UNAM and DGAPA UNAM-IN211294 to R.D.C. We wish to thank Mr. Jesús Mendez-Franco for his technical assistance and Mrs. Ma. Teresa Torres-Peralta for typing the manuscript.

REFERENCES

1. Arankowsky-Sandoval G, Prospéro-García O, Aguilar-Roblero R, Drucker-Colín R. Cholinergic reduction of REM sleep duration is reverted by auditory stimulation, *Brain Res.*, 1986; 375: 377-380.
2. Arankowsky-Sandoval G, Aguilar-Roblero R, Prospéro-García O and Drucker-Colín R, Rapid eye movement (REM) sleep and ponto-geniculo-occipital (PGO) spike density are increased by somatic stimulation, *Brain Res.*, 1987; 400: 155-158.
3. Arankowsky-Sandoval G, García-Hernández F, Aguilar-Roblero R, Drucker-Colín R. REM sleep enhancement induced by sensory stimulation is prevented by kainic acid lesion of the pontine reticular formation, *Brain Res.*, 1989; 494: 396-400.
4. Arankowsky-Sandoval G, Stone WS, Gold, PE. Enhancement of REM sleep with auditory stimulation in young and old rats, *Brain Res.*, 1992; 589: 353-357.
5. Baghdoyan, H, Rodrigo-Angulo M, McCarley R, Hobson A. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions, *Brain Res.*, 1984; 306: 39-52.
6. Bell C, Sierra G, Buendía N, Segundo J. Sensory properties of neurons in the mesencephalic reticular formation, *J. Neurophysiol.*, 1964; 27: 961-977.
7. Bonvallet M, Sigg B. Etude électrophysiologique des afférences vagales au niveau de leur pénétration dans le bulbe, *J. Physiol. (Paris)*, 1958; 50: 63-74.
8. Doneshka P. Electrophysiological studies into the changes of the phases of sleep after vibration and noise, *Bull. Inst. Physiol.*, 1974; 6: 83-88.
9. Drucker-Colín R, Arankowsky-Sandoval G, Prospéro-García O, Jiménez-Anguiano A, Merchant H. The regulation of REM sleep: some considerations on the role of vasoactive intestinal peptide, acetylcholine, and sensory modalities, In M. Mancía and G. Marini (Eds.), *The Diencephalon and Sleep*, Raven, New York, NY, 1990; 313-330.
10. Drucker-Colín R, Bernal-Pedraza J, Fernández-Cancino F, Morrison AR. Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases the latency of rapid eye movement (REM) sleep, *Brain Res.*, 1983; 278: 308-312.

11. Kahn A, Picard E, Blum, D. Auditory arousal thresholds of normal and near-miss SIDS infants, *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1986; 28: 299-302.
12. Kudo M, Itoh K, Kawamura S, Mizuno N. Direct projections to the pretectum and midbrain reticular formation from auditory relay nuclei in the lower brainstem of the cat, *Brain Res.*, 1983; 288: 13-19.
13. Magnes J, Moruzzi G, Pompeiano O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract, *Arch. Ital. Biol.*, 1961; 99:33-67.
14. McGinty DJ. Physiological equilibrium and the control of sleep states, In: McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, Parmeggiani P, eds. *Brain Mechanisms of Sleep*, New York, Raven Press, 1985; 361-384.
15. McGinty DJ, Drucker-Colin RR, Sleep mechanisms: biology and control of REM sleep, *Int. Rev. Neurobiol.*, 1982; 23: 391-435.
16. Merchant-Nancy H, Vazquez J, Aguilar-Roblero R, Drucker-Colin R, *c-fos* proto-oncogene changes in relation to REM sleep duration, *Brain Res.*, 1992; 579: 342-346.
17. Merchant-Nancy H, Vazquez J, Garcia F, Drucker-Colin R. Brain distribution of *c-fos* expression as a result of prolonged rapid eye movement (REM) sleep period duration, *Brain Res.*, 1995; 681: 15-22.
18. Mouze-Amady M, Sockeel P, Leconte P. Modification of REM sleep behavior by REMs contingent stimulation in man, *Physiol. Behav.*, 1986; 37: 543-548.
19. Peterson B, Maunz R, Pitts N, Mackel R. Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons, *Exp. Brain Res.*, 1975; 23: 333-351.
20. Pompeiano O, Swett JE. EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats, *Arch. Ital. Biol.* 1962; 100: 343-380.
21. Pompeiano O, Swett JE. Actions of graded cutaneous and muscular afferent volleys on brain stem units in the decerebrate, cerebellectomized cat, *Arch. Ital. Biol.* 1963; 101: 552-583.
22. Puizillout JJ, Foutz AS. Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: evidence for a REM triggering and a REM maintenance factor, *Brain Res.*, 1976; 111: 181-184.

23. Roitback A. Electrical phenomena in the cerebral cortex during the extinction of orientation and conditional reflexes, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960; Suppl. 13: 91-100.
24. Rossi GF, Brodal A. Terminal distribution of spinoreticular fibers in the cat, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957; 78: 439-453.
25. Salin-Pascual RJ, Granados-Fuentes D, de la Fuente JR, Drucker-Colin R. Effects of auditory stimulation during rapid eye movement sleep in healthy volunteers and depressed patients, *Psychiatry Res.*, 1991; 38: 237-246.
26. Salin-Pascual RJ, Jiménez-Anguiano A, Durán-Vazquez A, Merchant-Nancy H, Drucker-Colin R. Administration of auditory stimulation during recovery after REM sleep deprivation, *Sleep* 1994; 17(3): 231-235.
27. Shea SA, Walter J, Pelley C, Murphy K, Gruz A. The effect of visual and auditory stimuli upon resting ventilation in man, *Resp. Physiol.*, 1987; 68:345-357.
28. Siegel J, McGinty D, Pontine. FTG units. I. Sensory responses, *Sleep Res.*, 1977; 6:32.
29. Stewart MW, Stewart LA. Modification of sleep respiratory patterns by auditory stimulation: indications of a technique for preventing sudden infant death syndrome? *Sleep*, 1991; 14(3): 241-248.

Table 1. Represents the mean and SEM of some REM parameters.

Group 1			
	REM PERIOD DURATION ($\bar{x} \pm S.E.M.$) (sec)	REM PERIOD FREQUENCY ($\bar{x} \pm S.E.M.$)	TOTAL REM PERCENT ($\bar{x} \pm S.E.M.$)
CONTROL	282.8 \pm 19.2	23.3 \pm 2.2	21.8 \pm 2.6
AS	449.3 \pm 29.6 *	13.8 \pm 1.5 *	21.6 \pm 2.9
SS	403.2 \pm 39.3 *	13.6 \pm 2.2 *	19.9 \pm 3.3
ALT	441.5 \pm 30.4 *	11.3 \pm 0.9 *	20.1 \pm 2.8
SIM	443.3 \pm 27.8 *	12.3 \pm 1.9 *	17.7 \pm 2.6
Group 2			
CONTROL	251.4 \pm 16.5	25.0 \pm 1.7	21.3 \pm 1.2
AS½	457.4 \pm 46.7 *	12.4 \pm 1.2 *	19.6 \pm 2.4
SS½	466.8 \pm 53.9 *	9.2 \pm 1.0 *	15.4 \pm 1.9
ALT 2	542.7 \pm 27.7 *†	11.1 \pm 1.1 *	21.9 \pm 2.4
SIM½	579.7 \pm 46.6 *†	11.3 \pm 1.0 *	22.7 \pm 1.7

This table shows the REM sleep values (mean \pm S.E.M.) in experiment 1 for both groups where significant differences can be observed in the duration and the frequency of this sleep phase (* $p < 0.05$). Furthermore, ALT 2 and SIM½ are significantly increased in REM period duration when compared to ALT and SIM values alone († $p < 0.05$). Note, total percent of REM sleep is not altered by any of the combinations.

Abbreviations: AS-auditory stimulation (90dB); SS-somatic stimulation (full threshold); ALT- AS and SS alternated within the same REM period; SIM- AS and SS applied simultaneously within the same REM period; AS½ - AS stimulus at 45dB; SS½ - SS stimulus at half the mA value; ALT 2- AS and SS applied alternately every other REM period; SIM½ - AS and SS applied simultaneously at half their values.

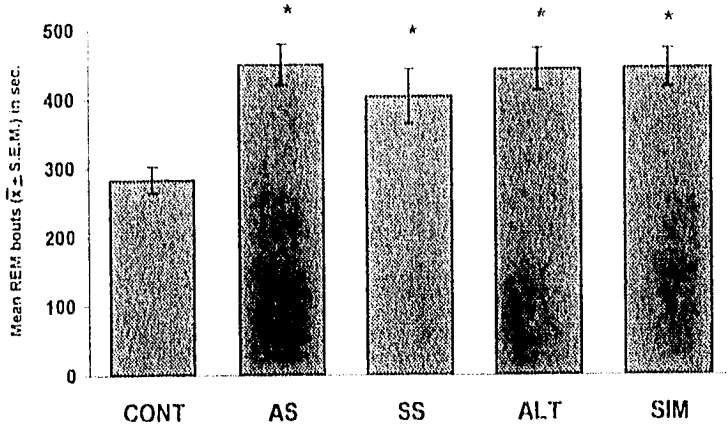
FIGURE LEGENDS

Fig. 1. These graphs represent the mean REM period duration in seconds ($\bar{x} \pm$ S.E.M.) of experiment 1 for all conditions where significant increases are demonstrated in groups 1 and 2 for all combinations with respect to control (* $p < 0.05$). In addition, the lower graph shows that ALT 2 and SIM½ are further increased with respect to ALT and SIM alone († $p < 0.05$).

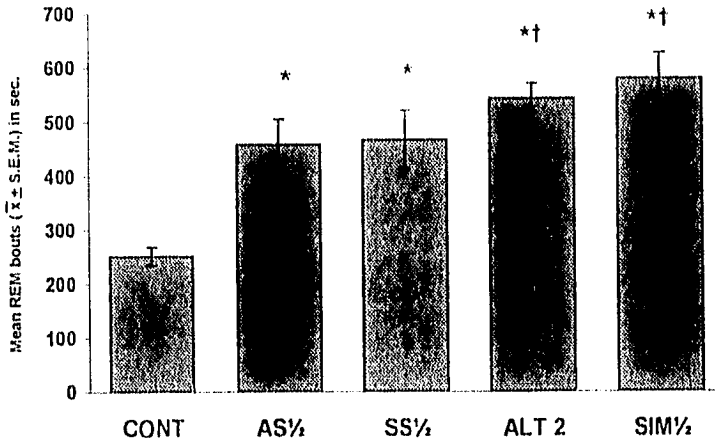
Fig. 2. This graph represents the mean REM period duration in seconds ($\bar{x} \pm$ S.E.M.) of experiment 2 where significant increases are seen in groups AS-1 through AS-4 (auditory stimulus applied for 4 consecutive days) when compared to control and Post S (post-stimulus recording for 24 hrs) (* $p < 0.05$).

REM PERIOD DURATION

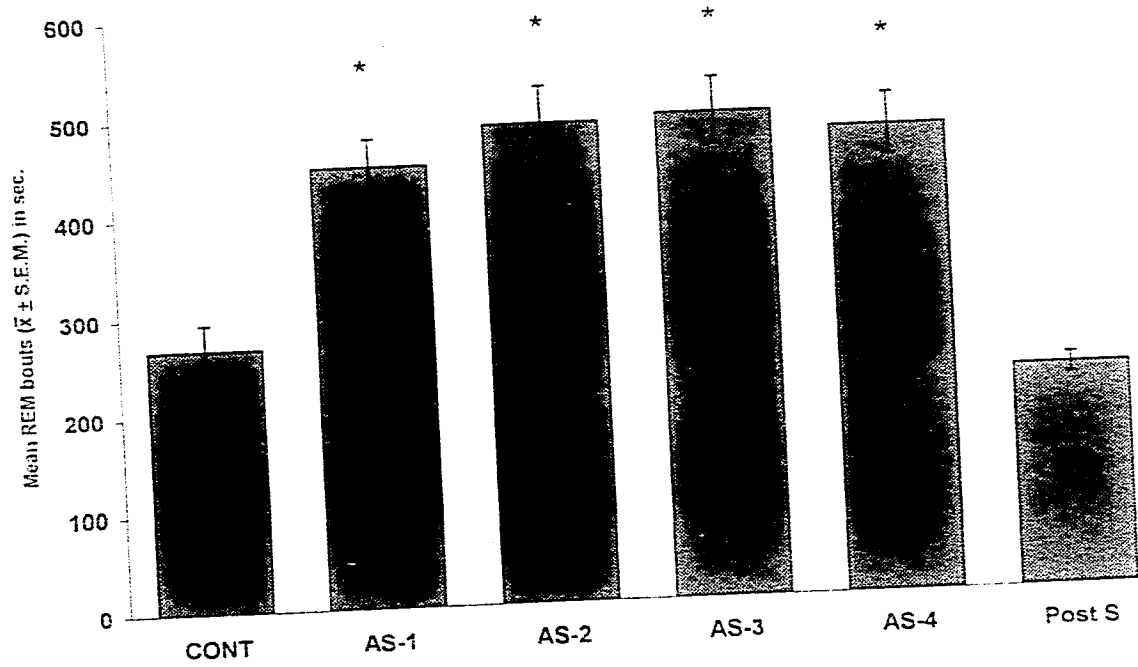
Group 1 (n=6)



Group 2 (n=7)



REM PERIOD DURATION



DISCUSIÓN GENERAL.

Los resultados de este estudio indican que la estimulación sensorial ya sea auditiva o somatosensorial, aplicada con varios modos de presentación, combinaciones e intensidades durante sueño MOR, incrementa esta fase independientemente de la manera en que se presentan los estímulos. Este trabajo confirma estudios previos (Arankowsky-Sandoval y cols., 1987, Drucker-Colin y cols.,1983, Merchant-Nancy y cols., 1992) donde la aplicación de un estímulo auditivo o somático incrementa la duración de los periodos de sueño MOR (ver Fig. 1, Tablas 1 y 2 del artículo) pero añade la información sobre los efectos de las combinaciones de estímulos. Asimismo, se observa que la frecuencia de sueño MOR disminuye significativamente; sin embargo, el tiempo total de sueño MOR no se modifica (Tablas 1 y 2). El trabajo de Puizzillout y Foutz (1976), demostró que la estimulación vago-aórtica, aplicada a lo largo de los periodos de sueño MOR, puede aumentar la duración de esta fase a expensas de la frecuencia, por lo que el tiempo total de esta misma no se modifica. Esto sugiere que el resultado de ese estudio produjo resultados semejantes a los que se obtuvieron en esta tesis.

Puizzillout y Foutz (1976) propusieron que el sueño MOR puede ser dividido en un mecanismo de generación y el otro de mantenimiento. Esta idea también fue propuesta de manera independiente y estudiado por Drucker-Colin y cols. (1979, 1983). De acuerdo con esta hipótesis el aumento

en la duración de los periodos de sueño MOR inducido por la estimulación auditiva y/o somatosensorial, es debido a que afecta el mecanismo de mantenimiento de esta fase. Sin embargo, hay que remarcar que la frecuencia de esta fase de sueño también se ve afectada de manera negativa aunque el tiempo total de sueño MOR no cambia durante el periodo de registro. De esta manera, se puede pensar que el mecanismo de mantenimiento de sueño MOR, interacciona con el mecanismo de generación y por lo que al modificar uno, el otro se ve alterado de manera contraria.

Los efectos de aplicar ambos estímulos alternándolos dentro del mismo periodo de sueño MOR y/o aplicando ambos estímulos simultáneamente también demuestra un incremento significativo en la duración de sueño MOR, aunque estos efectos no parecen ser sinérgicos (ver Fig. 1). Además, el efecto de presentar cada uno de los estímulos en periodos alternos de sueño MOR ó aplicarlos simultáneamente a la mitad de sus intensidades, no son aditivos. Sin embargo, generan un incremento mayor en la duración de sueño MOR, en comparación a cuando son aplicados individualmente (ver Fig. 1, Tabla 3). También es interesante hacer notar que el efecto de aplicar el estímulo auditivo a 45 dB y el estímulo somático a la mitad de su umbral de reconocimiento, puede incrementar la duración de sueño MOR significativamente (Tabla 3). Este fue un resultado inesperado, que podría sugerir que el umbral de respuesta al estímulo es

menor de lo que se creía posible. Otro resultado de interés en este trabajo, es la demostración de que a pesar de que los estímulos se aplican continuamente a lo largo de cada periodo de sueño MOR independientemente de la manera en que se presentan, no causa un efecto de *habitación* a los estímulos. Habitación se puede describir como una disminución en la respuesta conductual debido a un estímulo no nocivo repetido (Kandel, Schwartz, y Jessell 1991). Considerando esta definición, los resultados muestran que este efecto no se observa en nuestro estudio porque el promedio de los periodos de sueño MOR permanecen significativamente altos a lo largo del registro (ver Tabla 1 y 2). Una manera de ver si hubo habituación por la aplicación continua de estos estímulos, hubiera sido que se demostrara una disminución en la duración de los periodos de sueño MOR a través del tiempo en la distribución arquitectónica del ciclo sueño-vigilia, lo cual no ocurre. Esto podría sugerir que hay un mecanismo compensatorio relacionado al cambio en la distribución de la duración del sueño MOR debido a la disminución de la frecuencia de esta fase observada durante la estimulación.

Ahora bien, como el incremento en la duración de sueño MOR utilizando varias combinaciones de presentación de estímulos es similar al incremento demostrado usando los estímulos auditivo y somático por separado (Arankowsky-Sandoval y cols., 1987, Drucker-Colln y cols., 1983). Debido a ello, es posible que los mecanismos que modulan el incremento de

sueño MOR son similares en ambas modalidades sensoriales. Trabajos previos que apoyan esta idea demuestran que la vía auditiva y somatosensorial participan en la regulación del sueño MOR (Howe y cols., 1973, Huttenlocher y cols., 1960), ya que estudios anatómicos (Kudo y cols., 1983, Mignes y cols., 1961) y electrofisiológicos (Bell y cols., 1964, Peterson y cols., 1975, Siegel y cols., 1977) han demostrado que estas vías sensoriales mandan proyecciones a los grupos neuronales reticulares, que se ha propuesto juegan un papel importante en los mecanismos de regulación de esta fase de sueño (Mignes y cols., 1961, McGinty y Drucker-Colín, 1982). Trabajos más recientes apoyan este concepto ya que reportan niveles elevados de expresión de c-fos asociados a la estimulación auditiva en varios grupos neuronales del tallo cerebral y diencefalo los cuales están involucrados en los mecanismos de sueño MOR (Merchant-Nancy y cols., 1992, 1995).

Con base en esto, se podría sugerir que el estímulo auditivo o somatosensorial aplicados por si solos, o en combinaciones diversas, produce un efecto modulador sobre el sistema de mantenimiento del sueño MOR. Se ha sugerido que estos estímulos quizás aumentan la excitabilidad de las neuronas involucradas en la generación y mantenimiento del sueño MOR. También estos resultados demuestran que los mecanismos involucrados en el fenómeno de sueño MOR no participan en los mecanismos relacionados con las fases de sueño lento y vigilia, ya que no

existen cambios en estos parámetros por medio de la estimulación sensorial.

REFERENCIAS

- Arankowsky-Sandoval, G., Aguilar-Roblero, R., Prospero-Garcia, O. and Drucker-Colin, R. (1987) Rapid eye movement (REM) sleep and pontogeniculo-occipital (PGO) spike density are increased by somatic stimulation, *Brain Res.*, 400: 155-158.
- Arankowsky-Sandoval, G., Garcia-Hernandez, F., Aguilar-Roblero, R. and Drucker-Colin, R. (1989) REM sleep enhancement induced by sensory stimulation is prevented by kainic acid lesion of the pontine reticular formation, *Brain Res.*, 494: 396-400.
- Arankowsky-Sandoval, G., Prospero-Garcia, O., Aguilar-Roblero, R. and Drucker-Colin, R. (1986) Cholinergic reduction of REM sleep duration is reverted by auditory stimulation, *Brain Res.*, 375: 377-380.
- Arankowsky-Sandoval, G., Stone, W. S. and Gold, P. E. (1992) Enhancement of REM sleep with auditory stimulation in young and old rats, *Brain Res.*, 589: 353-357.
- Arduini, A. and Hirao, T. (1960) EEG synchronization elicited by light, *Arch. Ital. Biol.*, 98: 275-292.
- Aserinsky, E. And Kleitman, N. (1953) *Science*, 105: 763-766.
- Aston-Jones, G. and Bloom, F. C. (1981) Norepinephrine containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli, *J. Neurosci.*, 1: 887-900.
- Baghdoyan, H., Rodrigo-Angulo, M., McCarley, R. and Hobson, A. (1984) Site specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brain stem regions, *Brain Res.*, 306: 39-52.

- Bell, C., Sierra, G., Buendia, N. and Segundo, J. (1964) Sensory properties of neurons in the mesencephalic reticular formation, *J. Neurophysiol.*, 27: 961-977.
- Bizzi, E. and Brooks, D. (1963) Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep, *Arch. Ital. Biol.*, 101: 63-74.
- Bonvallet, M. and Sigg, B. (1958) Etude electrophysiologique des afferences vagales au niveau de leur penetration dans le bulbe, *J. Physiol.*, 50: 63-74.
- Bowe-Anders, A., Adrien J. and Roffwarg, H. (1974) Ontogenesis of ponto-geniculo-occipital activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten, *Exp. Neurol.*, 43: 242-260.
- Bowker, R. and Morrison, A. (1976) Startle reflex and PGO spikes, *Brain Res.*, 102: 185-190.
- Boyar, R., Finkenstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S., Wietzman, E. and Hellman, L. (1972) LH release during puberty, *N. Engl. J. Med.*, 287: 582-586.
- Bremer, F. (1935) Cerveau isole et physiologie du sommeil, *C. R. Soc. Biol.*, 118: 1235-1241.
- Bremer, F. (1974) Historical development on ideas on sleep, En: O. Petre-Quadens and J. D. Schaalag (Ed.) Basic sleep mechanisms. Academic Press, New York, pp. 2-12.
- Brooks, D. (1967) Localization of the lateral geniculate nucleus monophasic waves associated with paradoxical sleep in the cat, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 23: 648-665.
- Brooks, D. C. (1969) Localization and characteristics of the cortical waves associated with paradoxical sleep, *Exp. Neurol.*, 22: 603-613.
- Brooks, D. and Bizzi, E. (1963) Brain stem electrical activity during deep sleep, *Arch. Ital. Biol.*, 101: 648-665.

- Buget, A. G., Roussel, B., Watson, W. J. and Radomski, M. W. (1979) Cold-induced diminution of paradoxical sleep in man, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 46: 29-32.
- Corsi, M. C. (1983) Naturaleza del sueño. En: (Ed.) Psicofisiología del sueño. Trillas, Mexico, D.F., pp.11-54.
- Dement, W. C. (1969) The biological role of REM sleep. En: A. Kales (Ed.) Sleep: Physiology and Pathology, Lippincott, Philadelphia, PA pp. 245-265.
- Dement, W., Henriksen, S., Jacobs, B. and Mitler, M. (1972) Biogenic amines-phasic events and behavior, En: Pharmacology and future of man, Proc. 5th. Int. Congr. Pharmacol. San Francisco, 4: 74-79. Verlag, Karger, Basel.
- Drucker-Colin, R. and Bernal-Pedraza, J. (1983) Kainic acid lesions of the gigantocellular tegmental field (FTG) does not abolish REM sleep, *Brain Res.*, 272: 308-312.
- Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, J., Fernandez-Cancino, F. and Oksenberg, A. (1983) Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases the latency of rapid eye movement (REM) sleep, *Brain Res.*, 278: 308-312.
- Drucker-Colin, R., Dreyfus-Cortes, G., and Bernal-Pedraza, J. (1979) Differences in multiple unit activity discharge frequency during short and long REM sleep periods: effects of protein synthesis inhibition, *Behav. Neurol. Biol.*, 26: 123-127.
- Drucker-Colin, R. and Prospero-García, O. (1989) Neurophysiology of sleep, En: M. Thorpy (Ed.) Handbook of sleep disorders, Markel Dekker Inc., New York, pp. 33-53.
- Drucker-Colin, R. and Prospero-García, O., Arankowsky-Sandoval, G. and Perez-Montfort, R. (1988) Gastropancreatic peptides and sensory stimuli as REM sleep factors. En: S. Inoue and D. Schneider-Hermert,

(Ed.) Sleep Peptides: Basic and Clinical Approaches. Japan Sci. Soc. Press, Tokyo. pp. 73-94.

- Gassel, M. M., Marchiafava, P. L. and Pompeiano, P. (1964) Tonic and phasic inhibition of spinal reflexes during deep desynchronized sleep in unrestrained cats, *Arch. Ital. Biol.*, 102: 471-482.
- Gastaut, H. and Bert, J. (1961) Electroencephalographic detections of sleep induced by repetitive sensory stimuli, En: G. E. Wolstenholme and C. M. O'Connors (Ed.), On nature of sleep, Churchill, London, pp. 260-283.
- Haskell, E. H., Palca, J. W., Walker, J. M., Berger, R. J. and Heller, H. C. (1981) The effects of high and low ambient temperatures on human sleep stages, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 51: 494-501.
- Hernandez-Peon, R. and Chavez-Ibarra, G. (1963) Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 24: 188-198.
- Heym, J., Trulson, M. and Jacobs, B. (1982) Raphe unit activity in freely moving cats: effects of phasic auditory and visual stimuli, *Brain Res.*, 232: 29-39.
- Hobson, J. (1965) The effects of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 19: 41-62.
- Hobson, J. A., McCarley, R. W., Pivik, T. and Freedman, R. (1974) Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep, *J. Neurophysiol.*, 37: 497-511.
- Howe, R. and Sterman, M. (1973) Somatosensory system evoked potentials during waking behavior and sleep in the cat, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 34: 605-618.

- Huttenlocher, P. R. (1960) Effects of state of arousal on click responses in the mesencephalic reticular formation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 12: 819-827.
- Huttenlocher, P. R. (1961) Evoked and spontaneous activity in single units of medial brainstem during natural sleep and waking, *J. Neurophysiol.*, 24: 451-469.
- Jeannerod, M., Mouret, J. and Jouvet, M. (1965) Etude de la motricite oculaire au cours de la phase paradoxal de sommeil chez le chat, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 18: 554-556.
- Jones, B. E. and 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: 15-32.
- Jouvet, M. (1969) Biogenic monoamines and the states of sleep, *Science*, 163: 32-41.
- Jouvet, M. (1972) The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of sleep, *Ergebn. Physiol.*, 64: 166-307.
- Jouvet, M. (1962) Recherches sur les ostructures nerveuses et les mecanismes responsables des differents phases du someil physiologique, *Arch. Ital. Biol.*, 100: 125-206.
- Jouvet, M. and Michel, F. (1959) Correlations electromlografiques du sommeil chez le chat decortique et mesencephalique chronique, *C. R. Soc. Biol.*, (Paris), 153: 1024-1028.
- Jouvet, M. and Michel, F. (1960) Declenchement de la "phase paradoxale" du sommeil par stimulation du tronc cerebrale chez le chat intact et mesencephalique chronique, *C. R. Soc. Biol.*, 154: 636-641.
- Jouvet, M. and Moruzzi, G. (1972) An outline of the phenomenology of sleep. En (Ed.). *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness*. Herausgeber, New York. pp. 4-51.

- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M. (1991) Principles of Neuroscience, 3rd edition; Appleton and Lang (ed.) Norwalk, Connecticut, p. 998.
- Kawamura, H. and Sawyer, C. H. (1964) Elevation in brain temperature during paradoxical sleep, *Science* 150: 912.
- Kudo, M., Itoh, K., Kawamura, S. and Mizuno, N. (1983) Direct projections to the pretectum and midbrain reticular formation from auditory relay nuclei in the lower brainstem of the cat, *Brain Res.*, 288: 13-19.
- Leger, A. L., Sakai, K., Salvert, D., Touret, M. and Jouvet, M. (1975) Inhibitory influences of the complex locus coeruleus in the PGO wave activity, *Brain Res.*, 93: 490-496.
- Magnes, J., Moruzzi, G. and Pompeiano, O. (1961) Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract, *Arch. Ital. Biol.*, 99: 33-67.
- Matsuoka, I. and Domino, E. (1972) Cholinergic modulation of single lateral geniculate neurons in the cat, *Neuropharmacology* 11: 241-251.
- Merchant-Nancy, H., Vazquez, J., Aguilar-Roblero, R. and Drucker-Colin, R. (1992) C-fos proto-oncogene changes in relation to REM sleep duration, *Brain Res.*, 579: 342-346.
- Merchant-Nancy, H., Vazquez, J., Garcia, F. and Drucker-Colin, R. (1995) Brain distribution of c-fos expression as a result of prolonged rapid eye movement (REM) sleep period duration, *Brain Res.*, 681: 15-22.
- McGinty, D.J. and Drucker-Colin, R.R., (1982) Sleep mechanisms: biological and control of REM sleep, *Int. Rev. Neurobiol.*, 23: 391-435.
- Mikiten, T., Niebul, P and Hendley, C. (1961) EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat, *Fed. Proc.*, 20: 327.

- Monnier, M. (1950) Action de la stimulation électrique du centre somnogene sur le electrocorticogramme chez le chat, *Rev. Neurol.*, 83: 561-563.
- Monti, L. M. (1970) Effect of recurrent stimulation of the brain stem reticular formation on REM sleep in cats, *Exp. Neurol.*, 28: 484-493.
- Morrison, A.R. (1983) In: *Sleep Disorders, Basic and Clinical Research*, (ed.) M.H. Chase and E.D. Wetzman, Spectrum Press, New York.
- Moruzzi, G. (1972) The sleep-waking cycle, *Ergeb. Physiol.*, 47: 1-165.
- Moruzzi, G. and Magoun, H. W. (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473.
- Mouze-Amady, M., Sockeel, P. and Leconte, P. (1986) Modification of REM sleep behavior by REMs contingent stimulation in man, *Physiol. Behav.*, 37: 543-548.
- Muzet, A., Ehrhart, J., Libert, J. P. and Candas, V. (1979) The effect of thermal environment on sleep stages. En: *Indoor Climate: Effect on Human Comfort, Performance and Health*, (Ed.) P. O. Fanger and O. Valbjorn. Copenhagen: Danish Building Research Institute, pp. 753-761.
- Nauta, W. J. (1946) Hypothalamic regulation of sleep in rats: An experimental study, *J. Neurophysiol.*, 9: 285-316.
- Parker, D. C., Rossman, L. G., Kripke, D. F., Hersman, F. H. and Gibson, W. (1980) *Physiology in Sleep*. (Ed.) Academic Press, New York, pp. 145-179.
- Parmeggiani, P. L. (1977) Thermoregulation in REM sleep, *Waking Sleeping*, 1: 123-132.
- Parmeggiani, P. L. (1980) *Physiology in Sleep*, (Ed.) Academic Press, New York, pp. 97-143.
- Parmeggiani, P. L. and Rabini, C. (1967) Sommeil paradoxical et thermoregulation, *Brain Res.*, 6: 789-791.

- Parmeggiani, P. L. and Rabini, C. (1970) Sleep and environmental temperature, *Arch. Ital. Biol.*, 108: 369-387.
- Peterson, B., Maunz, R., Pitts, N. and Mackel, R. (1975) patterns of projection and branching of reticulospinal neurons, *Exp. Brain Res.* 23: 333-351.
- Phillipson, E. A. (1978) CO₂ pressure during tonic REM sleep, *Am. Res. Physiol.*, 40: 133-156.
- Phillipson, E. A., Kozar, L. B., Rebeck, A. S. and Murphy, F. (1977) Respiratory control and sleep, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 115: 217-224.
- Pompeiano, O. and Swett, J. (1962) EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats, *Arch. Ital. Biol.*, 100: 343-380.
- Puizillout, J. J. and Foulz, A. S. (1976) Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: evidence for a REM triggering and a REM maintenance factor, *Brain Res.*, 111: 181-184.
- Ranson, S. W. (1939) Somnolence caused by hypothalamus lesion in the monkey, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 41: 1-23.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968) A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, Bis. Los Angeles, p. 497.
- Roitback, A. (1960) Electrical phenomena in the cerebral cortex during the extinction of orientation and conditional reflexes, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, Suppl. 13: 91-100.
- Rossi, G., Favalo, T., Hara, A., Giussani and Sacco, G. (1961) Researches on the nervous mechanisms underlying deep sleep in the cat, *Arch. Ital. Biol.*, 99: 270-292.
- Sakai, K. (1985) Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: D. J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, and P. L.

- Parneggiani (Ed.) Brain Sleep Mechanisms, Raven Press, New York, pp.111-138.
- Sakai, K. (1988) Executive mechanisms of paradoxical sleep, *Arch. Ital. Biol.*, 126: 239-257.
 - Salin-Pascual, R. J., Granados-Fuentes, D., Ramon de la Fuente, J. and Drucker-Colin, R. (1991) Effects of auditory stimulation during rapid eye movement sleep in healthy volunteers and depressed patients, *Psychiatry Res.*, 38: 237-246.
 - Sassin, J., Parker, D. C., Mace, J. W., Gotlin, R. W., Johnson, L.C. and Rossman, L. G. (1969) Neuroendocrinology of Sleep, *Science* 165: 513-515.
 - Sassin, J. K., Frantz, A. G., Wietzman, E. D. and Kapen, S. (1969) The secretion of prolactin in the sleep, *Science* 177: 1205-1207.
 - Satinoff, E. (1988) Thermal influences on REM sleep, En: *Clinical Physiology of Sleep*, (Ed.) American Physiological Society, pp. 135-144.
 - Schmidek, W. R., Hoshino, K., Schmidek, M. and Timolaria, C. (1972) Influence of environmental temperature on the sleep-wakefulness cycle in the rat, *Physiol. Behav.*, 8: 363-371.
 - Schmidt-Kessen, W., and Kendel K. (1973) The influences of room-temperature on night-sleep in man, *Res. Exp. Med.*, 160: 220-223.
 - Shiromani, P. J., Armstrong, D. M. and Gillin, J. C. (1988) Cholinergic neurons from the dorsolateral pons project to the medial pons: A WGA-HRP and choline acetyltransferase immunohistochemical study, *Neurosci. Lett.*, 95: 19-23.
 - Siegel, J. M. and McGinty, D. J. (1977) Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity, *Science* 196: 678-680.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Silberman, E., Vivaldi, E., Garfield, J., McCarley, R. and Hobson, A. (1980) Carbachol triggering of desynchronized sleep phenomena: enhancement via small volume infusions, *Brain Res.*, 191: 215-224.
- Simon, R., Gershon, M. D. and Brooks, D. C. (1973) The role of the raphe nuclei in the regulation of PGO wave activity, *Brain Res.*, 58: 313-330.
- Steinfels, G., Heym, J., Strecker, R. and Jacobs, B. (1983) Response of dopaminergic neurons in cat to auditory stimuli presented across the sleep-waking cycle, *Brain Res.*, 277: 150-154.
- Steriade, M. and McCarley, R. W. (1990) *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. Plenum Press, New York.
- Steriade, M., Parent, A., Pare, D. and Smith, Y. (1986) Cholinergic and non-cholinergic neurons of at basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nuclei, *Brain Res.*, 408: 372-376.
- Serman, M. B. and Clemente, C. D. (1962) Forebrain inhibitory mechanism: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat, *Exp. Neurol.*, 6: 91-102.
- Serman, M. B., Knauss, T., Lehman, D. and Clemente, C. D. (1965) Circadian sleep and waking pattern in the laboratory cat, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 19: 509-517.
- Sullivan, C. E., Murphy, E., Kozar, F. and Phillipson, E. A. (1979) Respiratory control during REM sleep, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.*, 47: 1304-1310.
- Ursin, R. and Serman, M. (1981) *A manual for standard scoring of sleep and waking states in the adult cat*, UCLA Pub. Services., Los Angeles.
- Velluti, R. and Hernandez-Peon, R. (1963) Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit, *Exp. Neurol.*, 8: 20-29.
- Vortes, R. R. (1984) Brain stem control events of REM sleep, *Prog. Neurobiol.*, 22: 241-287.

- Vigneri, R. and D'Agata, R. (1971) Growth hormone release during the first year of life in relation to sleep-wake periods, *J. Clin. Endoc. Neurophysiol.*, pp. 561-563.
- Von Economo, C. (1930) Sleep as a problem of localization, *J. Nerv. Ment. Dis.*, 7: 249-259.
- Webster, H. and Jones, B. E. (1988) Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell are in the cat. II. Effects upon sleep-waking states, *Brain Res.*, 458: 285-302.
- Wietzman, E. D. (1976) Cyclic release of cortisol and STH, *Annu. Rev. Med.*, 27: 225.
- Wilson, P. M. (1985) A photographic perspective on the origins, form, course and relations of the acetylcholinesterase containing fibers of the dorsal tegmental pathway in the rat brain, *Brain Res. Rev.*, 10: 85-118.
- Winters, W., Mori, K., Spooner, C. and Kado, R. (1967) Correlation of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during wakefulness and sleep, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 23: 539-545.