

11261

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



IMPACTO DE DISTINTAS EXPERIENCIAS EN LA
VIGILIA SOBRE LA DENSIDAD ESPECTRAL DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA Y LA
ARQUITECTURA DE SUEÑO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
(AREA FISIOLOGIA)
PRESENTA EL BIOLOGO
FABIO ALFREDO GARCIA GARCIA

DIRECTOR DE TESIS. DR. RENE RAUL DRUCKER COLIN

MARZO DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Dedico este tesis a dos personas muy especiales en mi vida.

A mi madre por su apoyo constante y único, que me alienta cada día a seguir luchando por mis convicciones, porque te amo, porque eres la flama que mantiene vivo mi espíritu

A mi hermana, porque llego el momento de abrir los ojos, de enfrentar los retos con la frente muy en alto, de luchar infinitamente por lo que se quiere, pero sobre todo por la dignidad.

A la gente que me ha apoyado ahora y siempre, Israel, Paty y Paco, porque cada objetivo nuevo que emprendemos, es un objetivo único, el de ser siempre mejores.

Al Dr. René Drucker Colín, porque en un principio no creyo mucho en mi, sin embargo a lo largo de estos escasos años que he tenido la suerte de formar parte de su grupo de trabajo, me ha permitido desarrollarme de forma independiente, desde como expresarme en público, hasta como plasmar las ideas en un papel. Porque cada regalo o aprendizaje de manos me impulsa a seguir siendo mejor y muy apesar de lo que diga la gente, es un gran científico que con el poco tiempo que nos dedica seguimos siendo excelentes.

Al Dr. Oscar Prospéro García, por dedicar su tiempo a la revisión de este trabajo, por sus sugerencias y aportaciones. Porque en este tiempo ha dado un giro de 180° al laboratorio (los otros 180° los dimos nosotros), por su nueva dinámica, pero sobre todo por preocuparse por los proyectos de cada uno nosotros y sus logros
Pero sobre todo por esos buenos vinos a los que nos ha invitado. Gracias

Indudablemente tengo que dedicar este trabajo a mis compañeros y amigos del laboratorio. Al trío dinámico: Anabel *, Fernando y Adalberto, por las buenas bromas y las malas también. Por los (OH) excelentes que hemos compartido.

A Marcela, Lety, Jackie, Consuelo, Luis, Carlos, Rubén, Paty y Rafael Salin, porque todos integramos un equipo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) porque en una situación económica tan difícil para el país, decidió apoyarme con una beca para la realización de mis estudios de maestría. Recordando que cada beca que otorga no es un gasto, sino una inversión para la institución y para la patria, tan carente de hombres con capacidad de pensar.

Para aquellos jóvenes que mantiene todavía en su espíritu la búsqueda de la verdad.

* Ver apendice II

**A la noche, que con pasión me invita a disfrutar de sus dotes,
por el embriagante sabor del placer que he recibido,
por las cosquillas pasajeras de tantos amores flingidos.**

**Por la amistad de los que nunca me dejaron
mis mejores AMIGOS**
José Luis y Lalo

**Para Lolita, por ser un pequeño silencio
que inquieta mi curiosidad**

**Agradezco a los sinodolas de esta tesis, el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo,
por sus comentarios y sugerencias.**

**Dra. María Corsi Cabrera
Dr. René Drucker Colín
Dr. Javier Velázquez Moctezuma
Dr. José María Calvo
Dr. Oscar Prospéro García**

RESUMEN	3
INTRODUCCION.....	4
GENERALIDADES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO.....	5
NEUROANATOMIA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO.....	8
VIGILIA	8
SUEÑO DE ONDAS LENTAS	11
SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS	13
- <i>Desincronización Cortical:</i>	<i>13</i>
- <i>Actividad Theta Hipocampal:</i>	<i>15</i>
- <i>Movimientos Oculares Rápidos:</i>	<i>15</i>
- <i>Espigas Ponto-geniculo-occipitales</i>	<i>16</i>
ELECTROENCEFALOGRAMA.....	20
- MECANISMOS DE GENERACIÓN DEL EEG	20
- PARAMETROS QUE DEFINEN LA ACTIVIDAD DEL EEG	25
- RITMOS DEL EEG	26
- MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL EEG	27
MODELOS DE REGULACION DE CICLO VIGILIA-SUEÑO.....	32
MODELO 1	34
MODELO 2	39
SUEÑO Y ESTRES	40
EEG Y ACTIVIDAD CEREBRAL	43
OBJETIVOS	46
MATERIALES Y METODOS	47
PROCESAMIENTO DEL EEG	49
ANÁLISIS DE SUEÑO:	49
RESULTADOS	50
ARQUITECTURA DE SUEÑO	50
ANÁLISIS DE DENSIDAD ESPECTRAL	61
DISCUSIÓN	82
CONCLUSIONES.....	91
APÉNDICE I	92
APÉNDICE II	96
BIBLIOGRAFIA.....	97

RESUMEN

El presente trabajo tuvo por objeto determinar si diferentes experiencias a las cuales se someten a los animales durante la vigilia, son capaces de generar diferentes patrones de sueño y de actividad electroencefalográfica (EEG). Para este efecto se utilizaron dos grupos A y B. En el grupo A se utilizaron 32 ratas, las cuales fueron divididas en 4 subgrupos de 8 ratas cada uno. En el subgrupo 1 control, los animales fueron colocadas de 11:00-15:00 horas en un jaula sin manipulación alguna. En el grupo 2 de vigilia forzada (VF), los animales se mantuvieron de 11:00-15:00 horas en VF mediante manipulación manual. En el subgrupo 3 de VF mas estrés por inmovilización, los animales se mantuvieron en VF en el mismo horario, pero de 12:00-14:00 se colocaron en un tubo de acrílico para inducir estrés por inmovilización. En el subgrupo 4 de VF mas ingesta de comida, los animales también se mantuvieron en VF durante el mismo horario, pero de 12:00-14:00 horas se les dio alimento *ad libitum*. Previamente, los animales de este grupo se les redujo el peso corporal en un 20%, con una dieta reducida. Al finalizar cada una de las condiciones arriba mencionadas, se les registró el sueño durante 4 horas (15:00-19:00). Los animales del grupo B se sometieron a las mismas condiciones, solo que estas se realizaron en el mismo animal (N=8). Los resultados muestran que el patrón de sueño se modifica, la periodicidad de las fases del ciclo vigilia-sueño cambia, así como los valores de cada una de ellas. Asimismo, se observa que la potencia del EEG aumenta en cada una de las condiciones, observándose los mayores cambios en el subgrupo 2 de VF y el subgrupo 3 de VF mas estrés por inmovilización, tanto con respecto al subgrupo 1 control, como entre los mismos grupos. El incremento de la potencia es entre los 0.25-8.0 Hz. Los resultados sugieren que la vigilia previa determina un patrón característico de actividad neuronal, que probablemente esté repercutiendo sobre la distribución y frecuencias del EEG. En conclusión, sugerimos que los requerimientos del organismo y del cerebro durante el sueño, dependen directamente de las experiencias previas que ocurren durante la vigilia.

INTRODUCCION

Los diferentes mecanismos que se encuentran involucrados en el ciclo vigilia-sueño son muy diversos. Hasta ahora un sinnúmero de trabajos han propuesto diferentes núcleos, vías y neurotransmisores para tratar de explicar este fenómeno. Sin embargo aun no es claro cual es el mecanismo a través del cual los núcleos del cerebro y neurotransmisores interactúan para producir esta fase. Tal vez el problema está relacionado con el hecho de que el sueño es un estado muy frágil, que puede ser influenciado por una gran variedad de manipulaciones experimentales. Por lo tanto, la interacción entre múltiples sistemas y vías neuronales hacen de este fenómeno algo complejo. Debido a ello, la mayoría de las investigaciones sobre el estudio del sueño tratan de explicar algunos de los diferentes mecanismos y variables que participan en este fenómeno biológico, pero de forma aislada. Pocos son los trabajos, por ser una tarea un tanto difícil, que han logrado integrar y proponer modelos teóricos o hipotéticos sobre la regulación del ciclo vigilia-sueño. Gran parte del sustento experimental de estos modelos, es la extensa cantidad de información que existe sobre, lesiones de estructuras o vías anatómicas, de registros de actividad unitaria, de administración de fármacos o substancias que inducen o abren el sueño, de mapeo de actividad cerebral, de análisis del electroencefalograma etc. Sin embargo, ninguno de estos modelos considera la alternancia del estadio de sueño, con otra fase, la vigilia, constituyendo así el ciclo vigilia-sueño. Asimismo, cada una de las fases de sueño: sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR), se tratan de forma independiente y no como una entidad funcional propia de un sistema único. Este sistema, involucra la interacción no solo entre las fases de sueño, sino además entre el organismo y el medio que le rodea. Lo cual implica que los diversos estímulos generados durante el periodo de actividad influyen sobre los diferentes sistemas fisiológicos y estos a su vez tienen diferente impacto sobre la respuesta del cerebro hacia estos estímulos, parte de esta respuesta es a través del sueño y la actividad neuronal generada en él. Este trabajo es una primera aproximación para tratar de explicar como es que el patrón de sueño y la actividad cerebral se modifican y depende de forma directa del tipo de experiencia previa que el organismo llevó a cabo cuando se encontraba despierto.

GENERALIDADES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO

Como la frecuencia cardiaca, la actividad sexual, el hambre y la sed, el sueño ha sido experimentado por el hombre desde los albores de su existencia prehistórica. No sólo como una vivencia personal sino como algo que podemos reconocer en otros seres, en nuestros congéneres y en los animales que nos rodean. Curiosamente cuanto más primitivo es un animal y menos diferenciado su sistema nervioso, más difícil nos es establecer si duerme o no. Esto es ya complicado con los reptiles y los peces, prácticamente imposible en los invertebrados. Sin embargo todos convergen en la existencia de un estado actividad-repozo. Podriamos comparar nuestro estado de vigilia con el periodo de actividad de un insecto, pero difficilmente nuestro estado de sueño con su periodo de inactividad. Hay algo en los mamíferos, poseedores de grandes cerebros diferenciados, que los caracteriza como un sistema funcional *sui generis*.

Los criterios para definir las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño, se basan actualmente en la observación de patrones conductuales y cambios en la actividad cerebral. Para poder identificar los diferentes estadios se han definido criterios, que se basan en el registro de las siguientes variables: el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma entre las principales.

Por ser el humano un especimen de experimentación difícil, por razones obvias. En este trabajo se utilizaron ratas que al igual que el gato han sido los mamíferos más utilizados en el estudio del ciclo vigilia-sueño. De acuerdo con Tekeuchi (1970), el ciclo vigilia-sueño en la rata se divide en: (Ver figura 1)

- Vigilia. La actividad del EEG es rápida, con frecuencias entre los 10 y los 20 Hz y con una amplitud de 30 a 50 μ V. El EOG y el EMG presentan una actividad alta y dependen de la conducta del animal.

- Sueño de Ondas Lentas (SOL). Se observan los husos de sueño en el EEG, caracterizados por una frecuencia de 10 a 13 Hz, asociados con una actividad lenta de bajo voltaje (100 a 200 V). El tono muscular disminuye pero no desaparece.
- SMOR. Esta fase se caracteriza por una actividad theta hipocampal marcadamente rítmica, cuya frecuencia es entre los 4 y 8 Hz. La actividad electroencefalográfica presenta ondas rápidas y de baja amplitud, similar a la actividad cerebral de la vigilia. La actividad muscular se pierde, pero también se presentan mioclonias. El EOG presenta una actividad en forma de salvas. Tanto para el SOL como para el SMOR la rata permanece sobre su vientre, con las cuatro extremidades flexionadas y la cabeza inclinada sobre el tórax.

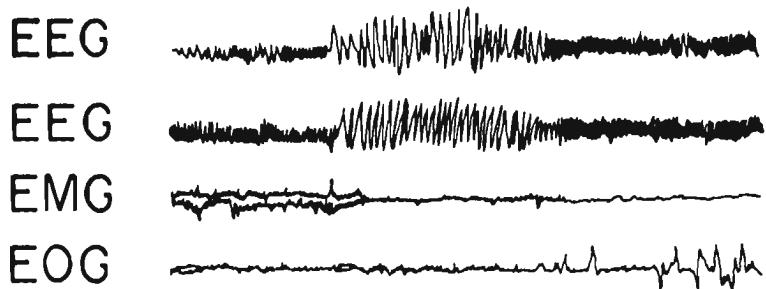
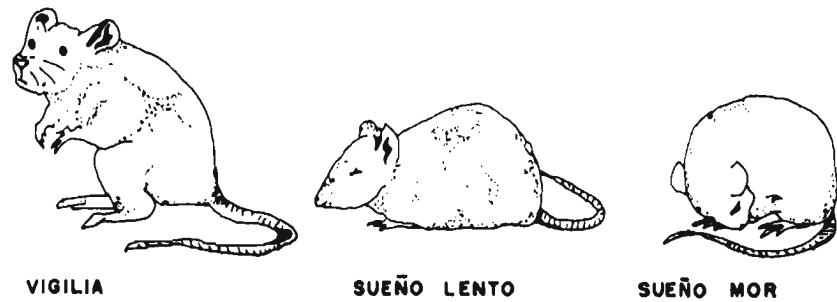


FIGURA 1. En este dibujo se representa un registro polisomnográfico de las fases del ciclo vigilia-sueño de una rata normal: vigilia, sueño de ondas lentas y sueño MOR. Observe la desincronización cortical, los movimientos oculares rápidos y la atonia muscular característica de la fase de sueño MOR. Electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG). (Tomado de García-García, F. 1994).

NEUROANATOMIA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO

El enfoque neuroanatómico ha permitido describir un número de grupos celulares distribuidos en diferentes sitios del cerebro. Durante mucho tiempo se manejó la existencia de "centros" responsables o generadores de cierto estadio de actividad cerebral o de alguna variable fisiológica en particular. Sin embargo con el paso de los años esta idea ha ido desapareciendo. Por ejemplo anteriormente se consideraba a los núcleo del tallo cerebral como los responsables del control de los eventos individuales que caracterizan al SMOR. Actualmente las evidencias indican que los diferentes eventos del SMOR son generados por distintos grupos celulares, localizados a nivel del puente y del mesencéfalo caudal. A continuación se hará una descripción general de las principales áreas anatómicas del cerebro involucradas en cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño.

VIGILIA

En la primera parte de este siglo, muchos fisiólogos, incluyendo a Kleitman, creían que la vigilia y la conciencia eran mantenidas por un flujo constante de información sensorial hacia el cerebro. En 1930 una serie de experimentos basados en la transección total del tallo cerebral (Kleitman y Camille, 1932), mostraron que la separación de el cerebro (*cerveau isolé*) a partir del tallo cerebral y la medula espinal, principales vías de entrada de información sensorial, generaba un estadio similar al sueño, caracterizado por una actividad cortical de ondas lentas, además de presentar las pupilas mióticas (Bremer, F., 1935).

En 1940, Moruzzi y Magoun demostraron que la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencéfalica (FRM), pero no de las vías sensoriales generaba un estado de activación cortical generalizado. Así mismo las lesiones de esta área, producían la pérdida de la activación cortical y ésta era sustituida por la aparición de ondas lentas y un estado de inmovilización, similar al estado de coma en humanos (Lindsley y col, 1949, Lindsley y col, 1950). Los mayores efectos se localizaron en la parte rostral de la FRM, en al porción oral pontina y el tegmento mesencéfalico, que manda proyecciones hacia el hipotálamo posterior y el subtálamo (Moruzzi, 1972). Estudios posteriores demostraron que la FRM recibe

entrada de colaterales somáticas, viscerales y del sistema sensorial específico. La FRm manda a su vez proyecciones hacia el cerebro anterior basal por medio de una vía dorsal no específica hacia el núcleo talámico y ventral, a través del hipotálamo, subtálamo y tálamo ventral (Starzl y col., 1951). Este sistema fue llamado sistema reticular activador ascendente (SRAA), que fue identificado y definido como el sistema neuronal, localizado en el tallo cerebral como el responsable del mantenimiento tónico de la actividad cortical y de los parámetros conductuales de la vigilia. Una serie de estudios posteriores confirmaron estos hallazgos en diferentes especies.

Por medio de estudios electrofisiológicos, se ha descrito que el sistema del cerebro anterior enervado por la FRm, manda proyecciones hacia la corteza cerebral. Estructuras como el tálamo ventromedial, el núcleo intralaminar y el núcleo de la línea media, al ser estimuladas eléctricamente son capaces de generar activación de la corteza (Steriade, 1981). Sin embargo se ha sugerido la existencia de una vía extratalámica independiente, en la sincronización cortical. Esto se apoya en estudios de estimulación de la FRm de gatos con ablación del tálamo. Por último registros electrofisiológicos han demostrado que la frecuencia de disparo de las neuronas de la FRm se incrementa durante la activación cortical y decrece en los períodos de sueño de ondas lentas (Steriade, 1981). Así mismo las neuronas talámicas manifiestan una frecuencia de disparo tónica durante la vigilia, que a su vez activa las áreas corticales. Adicionalmente se ha demostrado que algunos grupos de neuronas del hipotálamo ventral y del cerebro anterior, presentan frecuencias de disparo tanto en sueño lento, como en la vigilia (Szumskiak y McGinty, 1986, Van Mercier y col., 1984). Incluyendo la substancia innominata, el núcleo basal de Meynert y la banda diagonal de Broca (Kievet y Kuypers, 1975). En la figura 2 se resumen las principales vías y estructuras involucradas en la fase de vigilia.

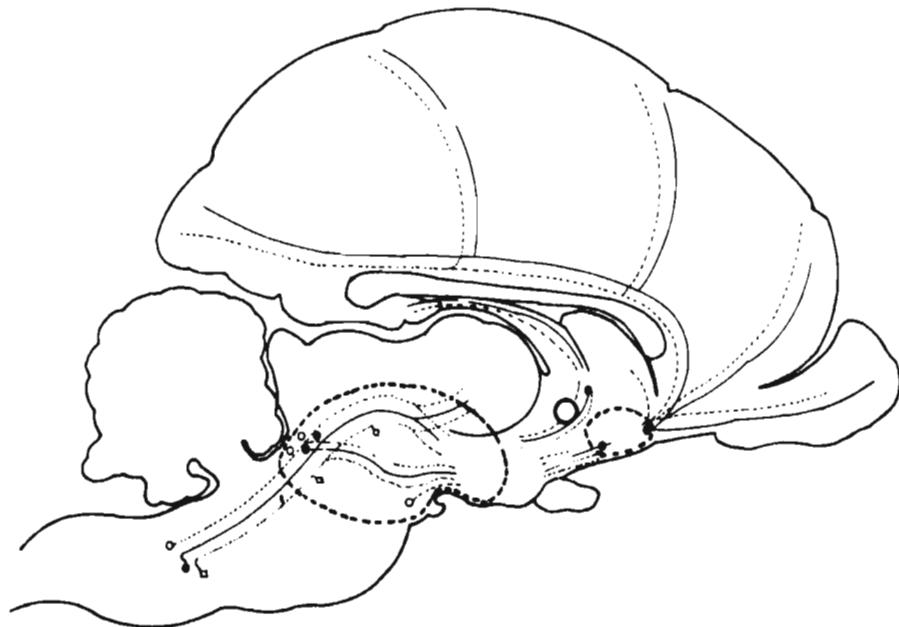


FIGURA 2. Este diagrama representa un corte sagital de un cerebro de gato (2.5 mm lateral a la linea media) en donde se esquematizan los sistemas que participan en la generación y mantenimiento de la vigilia. Se representan dos vías: la vía ventral de naturaleza monoaminérgica del tallo cerebral; que manda proyecciones ascendentes activas al: hipotálamo, subtalámico y cerebro basal. La vía dorsal representada por la linea discontinua, tiene su origen en los núcleos colinérgicos del puente y del mesencéfalo. Estos núcleos mandan sus proyecciones hacia el talámo y este hacia la corteza. Las regiones marcadas con W corresponden a las áreas cuya estimulación genera desincronización cortical y despertar. 1. Puente, 2. Mesencéfalo, 3. Talámo, 4. Subtalámico, 5. Hipotálamo, 6. Septum, 7. Área preóptica, 8. Cerebro basal, 9. Corteza, 0 neuronas colinérgicas y 0 Neuronas monoaminérgicas (Tomado de B , Jones, 1989).

SUEÑO DE ONDAS LENTAS

En 1961 se observó que la estimulación con bajas frecuencias de la formación reticular medular, en particular de la formación reticular bulbar (FRB) y del núcleo del tracto solitario (nTS), generaba sincronización cortical y un estado similar al SOL en preparaciones crónicas de gatos despiertos (Magnes, 1961). Por medio de trazadores se encontró que la FRB y el nTS tienen proyecciones hacia la región del núcleo parabraquial, que proyecta hacia el tálamo, hipotálamo, región preóptica, núcleo de la estria terminalis y amígdala (Norgren, 1978, Saper y Loewy, 1980). En 1972 Jouvet propuso que los núcleos del sistema del rafe eran los responsables de la generación del SOL. Esto se fundamentaba en que las lesiones realizadas en esta área inducía un estado de insomnio. Por medio de estudios de marcaje de estas vías neuronales, se ha observado que existen proyecciones hacia el SRAA, el hipotálamo y algunas estructuras límbicas. Teóricamente la activación de los núcleos del rafe inhibía al SRAA, permitiendo al tálamo medial inducir los husos de sueño. En 1962 Sterman y Clemente, demostraron que la lesión de la banda diagonal de Broca y el área preóptica (AP) generaba un estado de insomnio. La estimulación eléctrica de dichas áreas inducía somnolencia.

Estudios electrofisiológicos han mostrado que las neuronas del hipotálamo, AP y amígdala, incrementan su frecuencia de disparo en forma relativamente mayor a la vigilia (Findlay y Hayward, 1969, Jacobs y McGinty, 1971). Resultados similares fueron encontrados por McGinty (1974), pero de forma más específica, en el AP lateral, la substancia innominata y la banda diagonal horizontal. Recientes investigaciones han demostrado que uno de los factores que regula el SOL es la disminución de la actividad de las neuronas de la formación reticular pontina (FRp) y FRm que manda proyecciones al tálamo. Estas vías inducen por un lado, la hiperpolarización del sistema talámocortical, responsable de la desincronización cortical y por otro lado una desinhibición o depolarización de las neuronas reticulares talámicas (nRT). Las nRT presentan una actividad eléctrica rítmica durante el SOL. Teniendo como consecuencia una activación oscilatoria de todos los núcleos talámicos y en consecuencia de la corteza cerebral (Steriade, 1992). En la figura 3 se resumen las estructuras y vías que participan en el SOL.

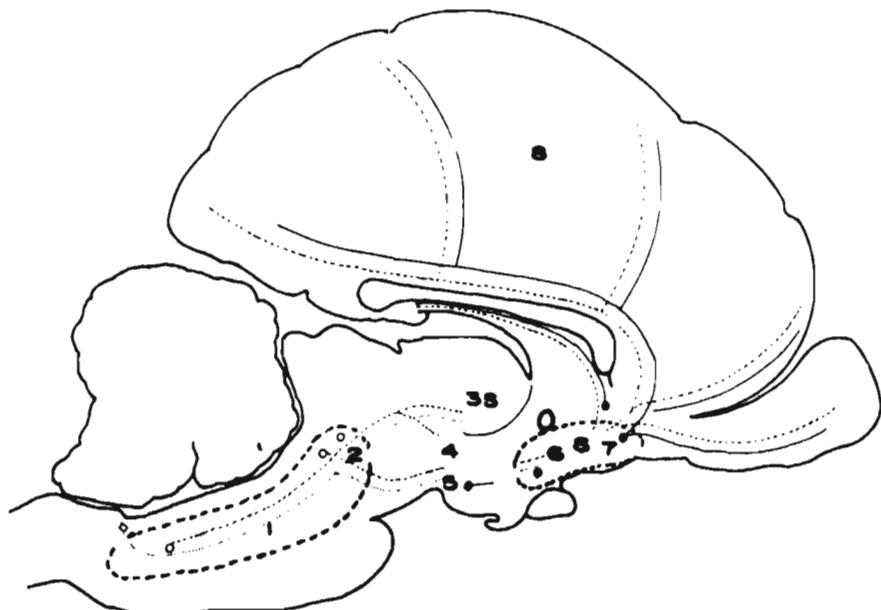


FIGURA 3. Esquema de un corte sagital de un cerebro de gato (1.00 mm lateral a la línea media) que representan los sistemas neuronales que participan en la generación y mantenimiento del sueño de ondas lentas. Las líneas discontinuas representan la vía ascendente de los núcleos serotoninérgicos del tallo cerebral que proyectan a: tálamo, hipotálamo, cerebro anterior y corteza. Los núcleos marcados con S indican las regiones en las cuales la estimulación eléctrica induce sincronización del EEG y un patrón conductual similar a sueño. (Tomado de B., Jones, 1989). 1. Puente, 2. Mesencéfalo, 3. Tálamo, 4. Subtalámo, 5. Hipotálamo, 6. Área preóptica, 7. Cerebro basal, 8. Corteza. 0 Neuronas serotoninérgicas y 0 Neuronas gabaérgicas. (Tomado de B., Jones, 1989).

SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS

La fase de SMOR se caracteriza por una serie de eventos entre los cuales se encuentran: un patrón desincronizado de actividad cortical del EEG, un ritmo theta hipocampal, atonía muscular de los músculos gravitatorios, registro de potenciales de campo en el puente, el núcleo geniculado lateral y la corteza occipital, las llamadas espigas (PGO), movimientos oculares rápidos, mioclonias, que son movimientos repentinos de la musculatura facial y de los miembros y pronunciadas fluctuaciones cardiorrespiratorias. La desincronización cortical, el ritmo theta hipocampal y la atonía muscular se presentan tonicamente a lo largo de un período de SMOR. El resto de los eventos son de naturaleza física. En este trabajo se describirán solamente 4 de las características que definen al SMOR, por considerarlas como las más importantes.

- Desincronización Cortical:

La desincronización cortical es una de las características que diferencia al SMOR del resto de los estadios de sueño. Moruzzi y Magoun (1949) fueron los primeros investigadores en demostrar que la formación reticular (FR) del tallo cerebral juega un papel importante en la inducción y mantenimiento de la desincronización cortical. Su trabajo consistió en una preparación, en donde la estimulación de la FR producía una actividad rápida de bajo voltaje y que este efecto era independiente del sistema sensorial ascendente. Estudios posteriores realizados en gatos y monos (Lindsley y col., 1950 y Frech y Magoun, 1952) mostraron que las lesiones del tallo cerebral medial, específicamente de la FR producían un patrón de sueño sincronizado. Así mismo la lesión lateral que interrumpía el tracto sensorial ascendente, pero no a la vía de la FR, no alteraba el patrón cortical del ciclo vigilia-sueño. Sin embargo, el mecanismo que se postulaba para la desincronización cortical durante el SMOR era el mismo que el sugerido para la vigilia. No fue hasta los trabajos de Jouvet (1962) quien propuso que la FR pontina y más específicamente el núcleo pontis caudalis, como la región más directamente relacionada con la desincronización cortical durante el SMOR y además que las fibras de la FR pontina ascendían al cerebro anterior a lo largo del circuito mesencefálico límbico. Estudios posteriores corroboraron estos resultados. Los trabajos de

Carli y col . (1963), Carli y Zanchetti, (1965) realizando lesiones electrolíticas en la parte caudal del tallo cerebral, encontraron lo siguiente:

- I. la destrucción del núcleo anterior del rafé, locus coeruleus, subcoeruleus y el núcleo pontis reticularis tegmental no alteraban la desincronización cortical.
- II. lesiones del núcleo tegmental ventral y dorsal de Gudden y el núcleo del rafé dorsal y medial no afectaba tampoco la actividad del EEG durante SMOR.
- III. lesiones del núcleo pontis caudalis implicado en trabajos anteriores como el responsable de la actividad rápida de bajo voltaje, tampoco inducía cambios. La lesión del núcleo pontis oralis fue el único grupo de células que se asoció con la pérdida de los índices electrofisiológicos que definen la desincronización cortical del SMOR.

Estos autores concluyeron que el núcleo pontis oralis era el responsable directo de la desincronización cortical durante el SMOR y que posiblemente el mecanismo se distribuía en la porción rostral del puente y del cerebro medio. Finalmente Hobson (1965) propuso que el sistema de desincronización cortical en el sueño era anatómicamente y fisiológicamente distinto del sistema reticular activador ascendente propuesto para la vigilia. Posteriores estudios, utilizando la estimulación antidiátrómica en conjunto con técnicas de inmunohistoquímica, han mostrado que existe cierto número de proyecciones nerviosas del tallo cerebral hacia la corteza, que incluye vías al hipotálamo anterior, tegmento dorsal pontino, núcleo magnus del rafé, núcleo magnocelularis magnus, locus coeruleus y campo tegmental magnocelular (Itoh , 1976, Keefer, 1978 y Sakai, 1985). Sin embargo, la desincronización del EEG no depende directamente de estos grupos celulares. Sakai propuso que las neuronas del núcleo magnocelularis magnus (Mc) proyectan directamente al núcleo talámico intralaminar, sitio involucrado directamente sobre la actividad del EEG (Steriade, 1984). Sakai manifestó que las neuronas del Mc disparan potenciales de acción selectivamente durante el SMOR, justo 20 s antes de iniciar la desincronización del EEG. Por otra parte Steriade y col (1981) mostraron que las neuronas de la FRm disparan de

forma tónica tanto en la fase de vigilia, como durante el SMOR. Por lo tanto dicha estructura también participa en la desincronización del EEG.

- Actividad Theta Hipocampal:

La actividad theta hipocampal propia del SMOR, se caracteriza por un patrón sinusoidal con un intervalo de frecuencia entre los 4 y 8 Hz. Este patrón de actividad se presenta inmerso dentro de la desincronización cortical del SMOR, aunque puede presentarse en el periodo de vigilia (Vertes, 1982). Este tipo de actividad es claramente visible durante la vigilia y el SMOR en roedores (Vanderwolf y Robison, 1981). En el gato la actividad theta es mucho mas evidente durante el SMOR que en la vigilia. Sin embargo, en humanos adultos las ondas theta no se han registrado en la corteza (Halgren y col, 1978). Por otra parte, se ha descrito que la FRp y el núcleo pontis oralis participan en la generación de la actividad theta hipocampal. Así mismo se ha sugerido al sistema colinérgico septohipocampal como el responsable de este ritmo (Petsche y col, 1965). Se demostró por medio de registros extracelulares que las células piramidales de los campos CA1 y CA2 mostraban oscilaciones ritmicas en el potencial de membrana, que era sincrónica con las ondas theta (Fujita y Sato 1964). Por otra parte se ha propuesto a la corteza entorrinal como la responsable del ritmo theta (Vanderwolf y Leung, 1983). Registros de actividad unitaria han demostrado que las ondas registradas en la capa I, II y III de la corteza entorrinal son similares en la forma y fase a las ondas theta registradas en la capa molecular del giro dentado y de la capa piramidal de CA1 respectivamente (Mitchell y Ranck, 1980). Algunos modelos han sugerido que el ritmo theta es generado por la entrada ritmica de las fibras septohipocampales y la vía perforante que va hacia las dendritas de las neuronas piramidales CA1 y las células granulares que tienen un papel de interneuronas inhibitorias (Buzsaki y col, 1983).

- Movimientos Oculares Rápidos:

Trabajos relacionados sobre el control de este fenómeno son pocos. En 1972 Cohen y Komatsuzaki, demostraron que la estimulación de la FR pontomedular (FRp) generaba movimientos oculares conjugados. La lesión de tipo unilateral eliminaba los movimientos

ipsilaterales (Goebel y col, 1971). Subsecuentes estudios de actividad unitaria de la FRp en animales despiertos revelaron una intrincada red de células que participan en la generación de los movimientos oculares rápidos (Mor) (Kaneko y col, 1981, Curthoys y col, 1981, Yoshida y col, 1982). Estudios más finos, realizados por Siegel y Tomaszeski (1983) por medio de registros de actividad unitaria en una zona más amplia del tallo cerebral, que incluía el tegmento pontomedular, así como los alrededores de la parte reticular, encontraron un grupo de neuronas pontomedulares que disparaban de forma asociada con la generación de un Mor (de tipo sacádico), tanto en vigilia como en SMOR. Este grupo de neuronas (32 reportadas) se localizó en la porción dorsomedial y rostral del núcleo abducens. Por otra parte Pivik y colaboradores (1977) describieron una población de neuronas de la FRp asociada con los Mor, con las siguientes características:

- I. - su disparo de incrementaba 250 ms antes de un movimiento ocular
- II. - mostraron un incremento en su frecuencia de disparo de 100-150 ms antes de un Mor
- III.- una frecuencia máxima de disparo 50 ms antes y 50 ms después de la generación de Mor.

Las propiedades descritas en estas neuronas fueron muy diferentes de las descritas en otros estudios realizados. Sin embargo hasta ahora aun no queda claro el mecanismo.

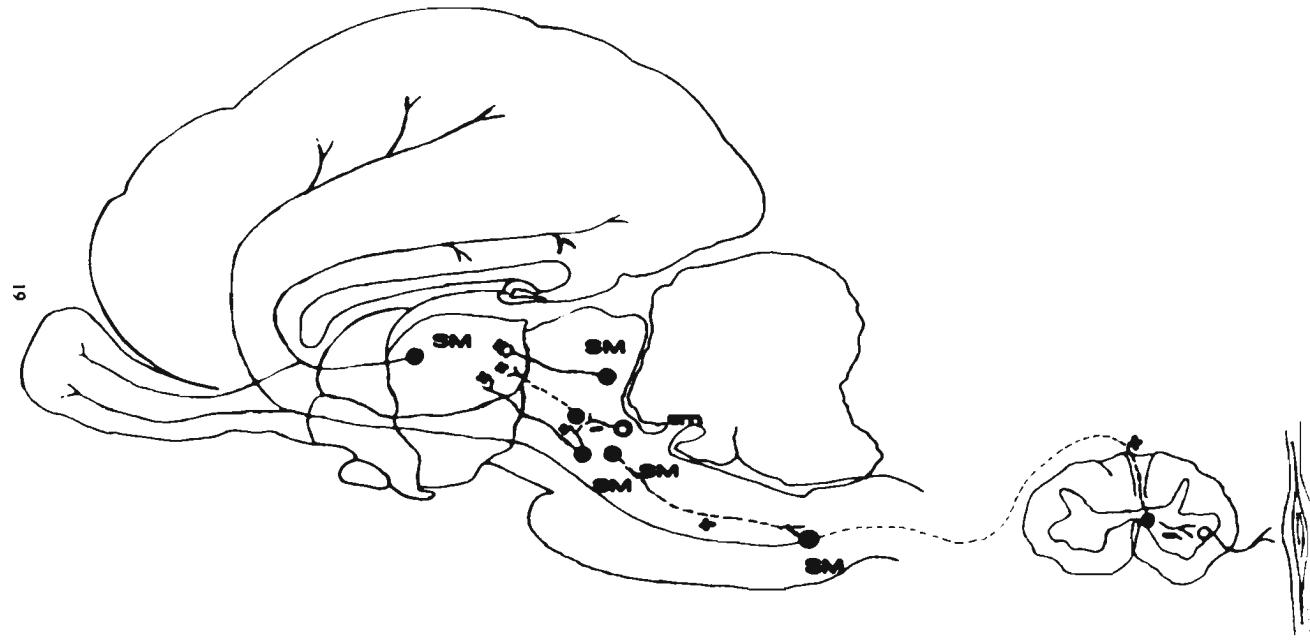
- Espigas Ponto-geniculo-occipitales:

Las neuronas responsables de la ocurrencia de las PGO, se encuentran localizadas en el tegmento caudal mesencefálico y el tegmento rostral pontino: dentro del área de la FRM y alrededor del braquium conjuntivo, referido como el área X (Sakai, 1986), en la parte rostral del núcleo parabraquial (PBL), en el núcleo laterodorsalis tegmental (nTLD) y en la parte rostral del núcleo locus coeruleus alfa (LC-alpha). El papel de estas estructuras en la generación de espigas PGO se basa en los siguientes pruebas experimentales:

- I. -Las neuronas relacionadas con las ondas PGO (células PGO-on) que disparan en forma de ráfagas, de 3-5 espigas en 20 ms, preceden a las ondas PGO del cuerpo geniculado lateral (CGL). Estas ondas se registran en el área X, el nTLD y en la parte rostral del LC-alpha y el PBL.
- II. -La estimulación eléctrica del CGL y del núcleo lateral central del tálamo, tiene como efecto una estimulación antidrómica de las células PGO-on.
- III.-La estimulación eléctrica de estructuras tegmentales dorsales que tienen células PGO-on, induce espigas PGO en el CGL y en la corteza cerebral. La destrucción de estos elementos elimina por completo las ondas PGO talámico-corticales.

Por último se ha demostrado la naturaleza colinérgica de las células PGO-on (Sakai, 1985a), así como el papel inhibitorio o permisivo del sistema monoaminérgico sobre este fenómeno (Sakai, 1986b). En la figura 4 se esquematizan las principales vías que participan en esta fase de sueño.

FIGURA 4. En este esquema se representa el mecanismo que regula las diferentes variables polisomnográficas del sueño MOR. Las líneas continuas representan el mecanismo de desincronización cortical del EEG. La fibras de la FRM activan (+) al tálamo y la corteza. Las líneas discontinuas indican el mecanismo de atonía muscular, donde los núcleos pontinos enterodorsales mandan aferentes colinérgicas a la FRB, que a su vez proyecta a las inteneuronas del asta dorsal de la medula espinal. Estas neuronas son glicinérgicas que hiperpolarizan a las somatoneuronas de la medula induciendo atonía (-). El mecanismo que regula las espigas PGO está representado por líneas punteadas. La región dorsolateral del puente y la FRP proyectan al cuerpo geniculado lateral. Los puntos marcados con SM representan las zonas que aumentan su actividad eléctrica durante el sueño MOR. Las estructuras que disminuyen su actividad están señaladas con sm (tomado y modificado de B., Jones, 1989).



Por otra parte se ha demostrado que durante el SMOR existe un aumento en los niveles de excitabilidad cerebral, es decir una reducción del umbral de disparo de ciertos grupos neuronales. Estos niveles de excitabilidad se han descrito no sólo a nivel del tallo cerebral, sino que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el cerebro. Este grupo de neuronas que incrementan su frecuencia disparo durante un periodo de SMOR se ha denominado, células REM-on (la siglas REM se refieren a rapid eye movement del idioma inglés). Las cuales se han evidenciado en el locus coeruleus-alfa, perilocus coeruleus, FRP, en el núcleo parabraquial, el núcleo magnocelular, en el pedúnculo pontino y núcleo latero dorsal tegmental (Hobson y col, 1974, Sakai, 1985, Saito, 1977, Sakai 1986). Adicionalmente, se han descrito grupos de neuronas que se mantienen silentes durante un periodo de SMOR. Este grupo de células ha sido denominado REM-off . Estas se han descrito en los núcleos del sistema del rafé y el locus coeruleus (Hobson y col, 1974)

ELECTROENCEFALOGRAMA

Durante mucho tiempo, el medio de acceso privilegiado al estudio del funcionamiento cerebral fue la electroencefalografía. Su uso con propósitos clínicos comenzó desde la década de los 30, con las investigaciones de Hans Berger (citado en Harmony y Alcaraz, 1987)), quien encontró que se presentaban cambios en la actividad eléctrica cortical en los diversos estados funcionales o cuando determinadas patologías afectaban el sistema nervioso. A partir de los estudios de Berger se realizaron múltiples trabajos que han permitido descubrir la existencia de una organización de la actividad eléctrica de la corteza cerebral, que cambia con los estados del organismo y a lo largo de la ontogénesis.

- Mecanismos de Generación del EEG:

El electroencefalograma (EEG) se origina en los llamados potenciales de campo, o potenciales producidos por las arborizaciones dendríticas de las células nerviosas, afectadas por la actividad sináptica (Creutzfeldt y Houchin, 1974). Dicha actividad se caracteriza por

cambios iónicos, entre los cuales destacan los flujos de sodio y potasio hacia el interior o exterior de la membrana. Como consecuencia de ello, tanto en el espacio intracelular como en el extracelular ocurren cambios de potencial. Los flujos de corriente generados se propagan en forma electrotónica, de manera que se observa un gradiente que va de la zona de la membrana afectada en forma directa por la liberación del transmisor sináptico, a las regiones adyacentes.

En el espacio extracelular, los cambios de potencial surgen no sólo por las depolarizaciones o hiperpolarizaciones de la membrana en la célula nerviosa, sino también por cambios de potencial en la glía, cuya membrana se ve influida por los niveles de potasio extracelular. De esta manera, un aumento de potasio extracelular produce depolarizaciones gliales (Somjen y Trachtenberg, 1979). En virtud de este mecanismo, en la glía ocurre un efecto amplificador de los potenciales de campo neuronales extracelulares. Las células nerviosas individuales contribuyen al potencial de campo sumado de una población neuronal cuando el eje de las arborizaciones dendríticas de cada neurona corre paralelo al eje de las demás neuronas de una población dispuesta en forma columnar, lo cual ocurre en las capas IV y V de la corteza cerebral. En esas capas las neuronas piramidales se hayan colocadas de manera perpendicular a la corteza, y sus prolongaciones dendríticas se extienden hacia las capas superiores de la columna. Así pues, una estructura de ese tipo permite que la activación simultánea de neuronas vecinas en la población genere flujos de corriente que se sumarán longitudinalmente a través del eje principal de las neuronas. Si los flujos de corriente corren en dirección transversa, tenderán a cancelarse. En la generación de potenciales sumados intervienen tanto factores que provienen de la compleja citoarquitectura cortical, como efectos funcionales que son resultado de la interrelación de elementos excitadores e inhibidores del sistema nervioso. Esta interrelación sucede no sólo en función de la naturaleza de los potenciales sinápticos (excitadores e inhibidores), sino también como producto de la organización de las redes neuronales en las estructuras laminares. Gracias a esta organización, se amplifican o concentran las excitaciones.

En el microcircuito producido durante las activaciones sinápticas, se observan corrientes iónicas en dirección al medio intracelular cuando ocurre un potencial

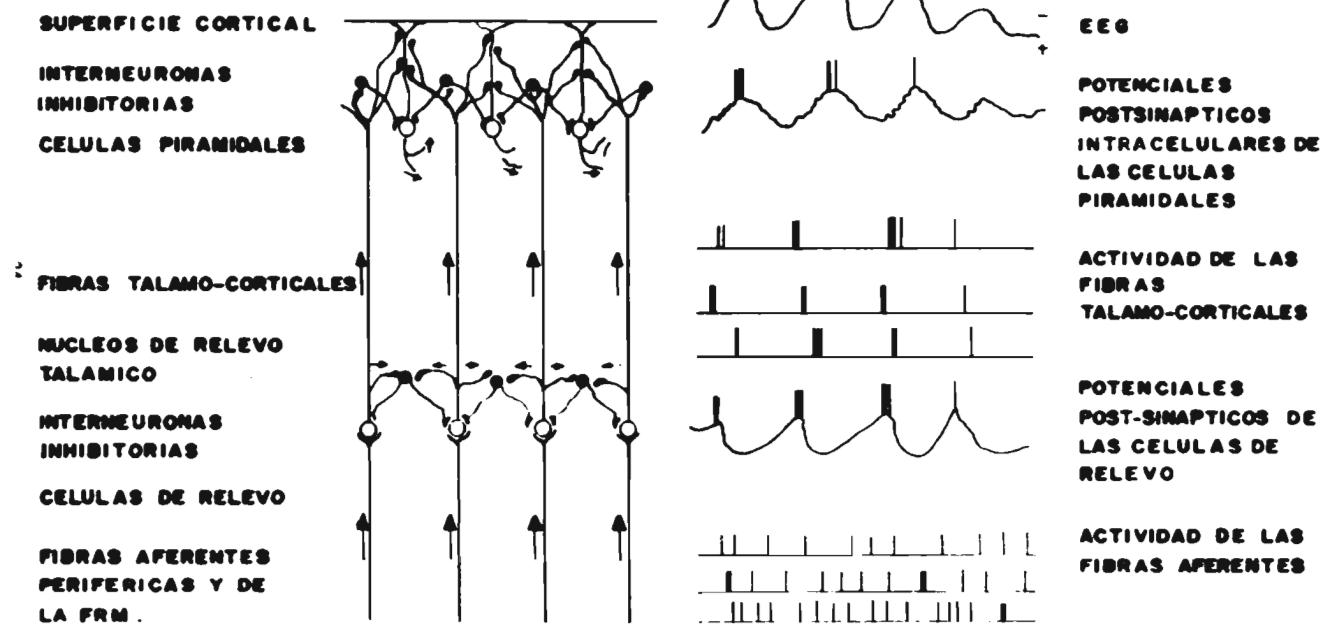
postsináptico excitatorio y hacia el medio intracelular cuando se origina un potencial postsináptico inhibitorio. Por esa razón, se dice que se forma un pozo activo que genera un potencial extracelular negativo en el caso de las corrientes iónicas generadas por un potencial postsináptico excitatorio y un fuente activa con potenciales extracelulares positivos, durante los potenciales postsinápticos inhibitorios.

Un pozo activo será flanqueado por dos fuentes pasivas en los puntos donde fluja la corriente hacia el exterior; a la inversa, una fuente activa inducirá la formación de pozos pasivos. El potencial de campo que así se genera se comportaría, idealmente, como un cuadripolo, pero como la arquitectura nerviosa se haya orientada asimétricamente en dirección vertical, con dendritas arborizadas en las capas superficiales de la corteza y con axones únicos que corren desde el soma hacia las capas profundas, uno de los lados del cuadripolo resulta dominante y de ese modo se constituye en realidad un dipolo, con lo cual se producen potenciales de campo, a los que Lorente de Nò (1947) llamó de campo abierto.

En grupos neuronales con morfología distinta, en los cuales las dendritas se distribuyen radialmente alrededor del soma, se forman campos cerrados y las corrientes tienden a cancelarse. Así pues, una población nerviosa organizada columnarmente generará un campo abierto que puede contribuir a las señales sumadas que son recogidas por el EEG. La fuente principal de esas señales, son los potenciales de campo. Se considera que los potenciales de acción no contribuyen, porque las variaciones del potencial de membrana que ocurren en el momento en que se generan dichos potenciales son de corta duración (de 1 a 2 milisegundos) y, por tanto, no se traslanan de la misma manera como lo hacen los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios que se propagan electrotónicamente y duran de 10 a 250 milisegundos. Sin embargo, a veces los potenciales de acción, producen cambios en el EEG, lo cual sucede cuando un estímulo breve dispara simultáneamente varios potenciales de acción, cuyo potencial de campo puede registrarse en forma de un potencial de acción compuesto a diferentes distancias del sitio donde se generó.

FIGURA 5. En esta figura se ilustran los principales grupos celulares de la corteza cerebral involucrados en la generación del EEG. Se ha postulado la existencia de generadores talámicos, como los responsables de la ritmidad eléctrica cortical (Steriade, 1993). Sin embargo, se ha descubierto que en la propia corteza se encuentran igualmente marcapasos intrínsecos que establecen la frecuencia con base en propiedades derivadas de la estructura y el arreglo funcional de una población dada de neuronas. Esta población puede tipificarse por las características de sus conexiones sinápticas, por sus ganancias de retroalimentación, por las propiedades temporales de los potenciales sinápticos que se generan en sus zonas dendríticas y por sus propiedades no lineales, como los umbrales de descarga (los cuales se señalan del lado derecho de la figura) y los niveles de saturación de las estructuras (Lopes de Silva y Strom van Leeuwen, 1978)

CORTEZA CEREBRAL



- Parámetros que definen la actividad del EEG

La actividad del EEG puede describirse en términos de variables:

- a) Forma de la onda
- b) Repetición
- c) Frecuencia
- d) Periodo
- e) Amplitud
- f) Distribución
- g) Simetría y sincronía

Forma de la onda: Las ondas del EEG (oscilación) es la evolución del potencial entre dos máximos o dos mínimos, es decir, entre dos extremos análogos. La distancia entre esos dos extremos, es la distancia de la onda que se mide en milisegundos.

Repetición: puede ser ritmica o arritmica, la ritmica es una actividad regular de forma sinusoidal, también es conocida como monorítmica o monomórfica. La arritmica, se caracteriza por intervalos irregulares variables. Pueden considerarse las ondas de diferentes frecuencias.

Frecuencia: la actividad del EEG está compuesta por diferentes ondas que se clasifican en bandas de frecuencia. La frecuencia se refiere al número de veces en que se repite una onda en un segundo. Una onda completa tiene 3 ciclos por segundo o 3 Hertz (Hz). La frecuencia de una sola onda puede ser determinada midiendo la duración de la onda (tiempo) individualmente y calculando el reciproco de este valor.

Periodo: Cuando una onda o un complejo puede repetirse en intervalos largos, se conoce como periodo. La presentación en periodos más o menos constantes se describe como ritmo.

Amplitud: se expresa en microvoltios (μ V). Esta determinada por la medida de la distancia vertical de la onda. La diferencia entre los valores máximos y mínimos determina la amplitud. Por ejemplo, si la altura del EEG mide 14 mm y la señal de calibración mide 7 mm y es equivalente a 50 μ V, una onda de 14 mm tendrá una amplitud de 100 μ V.

Distribución: se refiere a la ocurrencia de la actividad eléctrica registrada por los electrodos posicionados en diferentes partes de cráneo. Los patrones del EEG pueden aparecer en una gran área a ambos lados del cráneo, sobre un sólo lado o en una pequeña área.

- Ritmos del EEG

En el adulto la actividad eléctrica de la corteza cerebral manifiesta, en la vigilia relajada, cuatro ritmos:

- **Ritmo Alfa:** se caracteriza por una frecuencia de 8 a 13 Hz, con un voltaje de 20 a 60 μ V. Se distribuye preferentemente en las partes posteriores de las regiones parieto-occipitales y se extiende por lo general en toda la corteza cerebral. Este ritmo se describe únicamente en humanos y perros.
- **Ritmo Beta:** se distribuye en las partes anteriores frontales y frontopolares, su frecuencia va de 14 Hz en adelante.
- **Ritmo Mu:** se distribuye en zonas centrales, sólo en el 7% de la población, su frecuencia es de 8 Hz aproximadamente y su morfología se parece a la de una serie de arcos con una cresta de onda redondeada y un valle en pico. Por lo cual también se llama ritmo en arcadas.
- **Ritmo Theta:** se caracteriza por una frecuencia de 4 a 7 Hz y se distribuye en regiones temporales. Es frecuente en estados de activación emocional (placentera o frustración) para el caso de los humanos.

- **Ritmo Delta:** se caracteriza por ser un ritmo lento con una frecuencia entre los 0.25 a 4.0 Hz y con valores de voltaje de 100 a 200 μ V.

En la distribución de las frecuencias se observa también una distribución diferencial de voltaje, pues la amplitud de las ondas es mayor en las partes posteriores que en las anteriores. Así pues hay un gradiente de voltaje. En las zonas frontales se ven ritmos de baja amplitud con voltajes de cerca de 25 μ V. Conforme se avanza hacia las regiones posteriores, se observa un aumento progresivo de dicha amplitud de tal suerte que en las áreas parietaooccipitales se alcanzan voltajes entre 25 y 50 μ V. Es importante señalar que este distribución varía dependiendo del ritmo de que se trate.

Las estimulaciones que recibe el organismo afectan en distinta medida a los ritmos mencionados. Así, la luz provoca que el alfa se interrumpa, lo cual da lugar a ritmos en el rango de beta. Las estimulaciones proprioceptivas, es decir, los movimientos realizados por los miembros del cuerpo, originan el bloqueo de los ritmos beta y mu. Las estimulaciones de naturaleza emocional producen cambios en el theta de las regiones temporales. Esto determina que hay una topografía característica de las frecuencias y amplitudes electroencefalográficas y una reactividad distinta de los ritmos.

- Métodos de análisis del EEG

El EEG es una señal de carácter continuo, cuya amplitud varía en función del tiempo. Para analizarlo, pueden utilizarse computadoras analógicas o digitales. Las computadoras analógicas analizan el EEG tal como es, o sea, como una señal continua. Para usar las computadoras digitales es necesario transformar la señal (EEG) en una serie de valores discretos. Esto se hace por medio de un convertidor analógico-digital, que muestrea el EEG en intervalos equidistantes, transformando la señal continua en una serie de valores que

corresponden a los existentes en los distintos intervalos muestreados. El análisis del EEG puede efectuarse mediante varios procedimientos a saber:

- Análisis de amplitud
- Análisis de intervalos
- Análisis de amplitudes e intervalos
- Análisis de correlación (autocorrelación y correlación cruzada)
- Análisis de frecuencias

Análisis de amplitud: consiste en medir los valores de amplitud que adquiere el EEG en diferentes momentos. Con estos valores pueden realizarse histogramas, en los cuales se grafican las veces que se repiten los distintos valores de amplitud en un segmento de EEG analizado. Los valores de amplitud pueden también sumarse o integrarse en intervalos de 5s, 10s, etc. obteniéndose de esta forma un estimado de las variaciones de amplitud en distintos intervalos. Este análisis se ha utilizado principalmente para estudiar el efecto que ejercen diferentes fármacos sobre el EEG.

Análisis de intervalos: en este tipo de análisis se mide la duración de las ondas del EEG. Esto puede hacerse si se consideran los intervalos entre los valores máximos o entre los valores mínimos, pero en forma automática, generalmente se realiza de tal modo que se miden los intervalos existentes entre los puntos del EEG que cortan la línea cero o isoelectrónica.

Análisis de correlación: para calcular la autocorrelación y la correlación cruzada se emplea el coeficiente de correlación, que es una medida estadística de dependencia lineal; sin embargo, en el análisis del EEG, se utiliza para medir la similitud en forma y/o fase del EEG. El coeficiente de correlación se utiliza, por tanto, para comparar dos señales o dos segmentos del EEG. Si las señales son idénticas en forma, el coeficiente de correlación es 1; si son iguales pero de polaridad opuesta dicho coeficiente es -1; si las dos señales por

comparar no guardan ninguna relación, el coeficiente de correlación es 0. Por lo tanto, los valores que tienen este coeficiente se encuentran entre -1 y +1.

En la autocorrelación se compara un segmento del EEG con él mismo, corriendo en el tiempo: se calcula el coeficiente de correlación entre la señal sin corrimiento en el tiempo y la misma señal corrida en el tiempo durante un intervalo Δt ; después, se vuelve a calcular el coeficiente, habiendo corrido la señal $2 \Delta t$, y así sucesivamente. Es decir, se obtienen tantos coeficientes de correlación como corrimientos de la señal se hayan hecho. Generalmente, para iniciar el proceso se compara la señal con ella misma sin corrimiento; por tanto este coeficiente será igual a 1, pues las señales son idénticas. Este análisis se usa para demostrar la existencia de fenómenos periódicos en el EEG.

En la autocorrelación cruzada se realiza también la comparación por medio del coeficiente de correlación; pero entre dos segmentos del EEG diferentes, como pueden ser los de dos derivaciones distintas. Se inicia la comparación de las dos señales simultáneas en el tiempo y después se mantiene fija la primera y se va corriendo en intervalos Δt la segunda; después se repite el proceso, pero ahora manteniendo fija la segunda señal y corriendo la primera. En la correlación cruzada, como las dos señales son distintas, cuando se comparan siendo simultáneas en el tiempo, el coeficiente de correlación no será necesariamente 1, y puede suceder que el valor máximo del coeficiente coincida con determinado intervalo porque exista un desfasamiento de las señales.

Análisis de frecuencias: se basa en que una señal, cualquiera que sea, puede descomponerse en ondas sinusoidales de distintas frecuencias. Para cada onda sinusoidal corresponderá un determinado valor de amplitud y fase, dependiendo de las características de la señal que se analice. Precisamente, estos valores de amplitud y fase para cada frecuencia son los que se calculan en el análisis de frecuencias; por ejemplo, puede descomponerse un segmento de EEG en una serie de ondas sinusoidales de frecuencia 1 y sus armónicos: 2, 3, 4, 5, 6, 7, etc. y para cada frecuencia se tendrá el valor de la amplitud de la onda sinusoidal y su fase. A partir de estos valores, es posible recuperar la señal.

original. Lo que se ha hecho es realizar una transformación del EEG original en una serie de valores de amplitud y fase para cada frecuencia. En la figura 6 se muestra gráficamente este procedimiento. No sólo puede realizarse el análisis de frecuencias para una frecuencia y sus armónicos, sino que además pueden integrarse los valores de amplitud en una banda de frecuencias que abarque un rango determinado, por ejemplo, delta, theta, alfa y beta (ver capítulo 4, Harmony y Alcaraz, 1987).

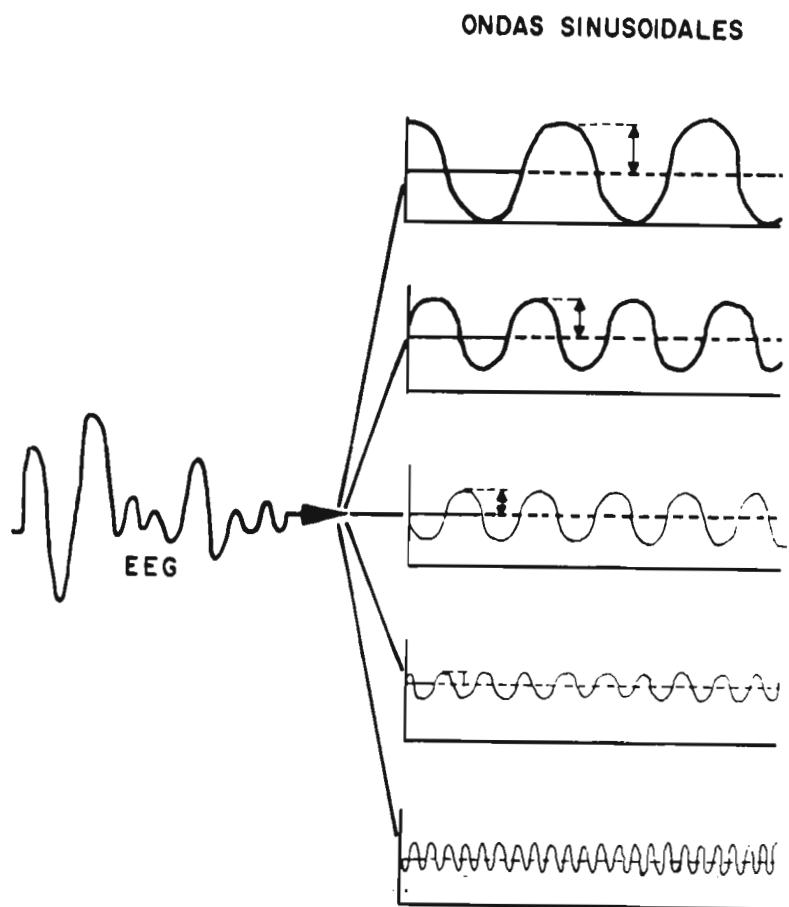


FIGURA 6. Ejemplo gráfico del análisis de frecuencias del EEG. La señal se descompone en una serie de ondas sinusoidales con diferentes amplitudes y frecuencias.

MODELOS DE REGULACION DE CICLO VIGILIA-SUEÑO

En los últimos años se han descrito una gran cantidad de sustancias, tanto neurotransmisores como péptidos, que se caracterizan por tener un punto en común, la capacidad de influenciar el ciclo vigilia-sueño de diferentes maneras. Dentro de los principales grupos de neurotransmisores que participan en este proceso podemos citar: a la acetilcolina, noradrenalina y serotonina entre los principales. Sin embargo el grupo de péptidos que influyen al ciclo vigilia-sueño es muy heterogéneo. Estos se pueden apreciar en la lista de la tabla I. La naturaleza bioquímica de estos péptidos es muy diversa, así como sus efectos sobre el sueño. Estas moléculas se agrupan bajo el nombre genérico de factores inductores de sueño (FIS).

TABLA I. En esta tabla se resumen los principales factores inductores de sueño (FIS) descritos hasta ahora. Observe que existen una gran diversidad bioquímica y funcional en este grupo de moléculas.

FACTORES INDUCTORES DE SUEÑO

I. IDENTIFICADOS

- FACTOR INDUTOR DE SUEÑO DELTA (DSIP) (SCHOENENBERGER, 1984, GRAF y KASTIN, 1984)
- ARGININA VASOTOCINA (PAVEL, 1979)
- PEPTIDO VASOACTIVO INTESTINAL (VIP) (DRUCKER COLIN et al., 1984, RIOU et al., 1982)
- FACTOR LIBERADOR DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GRF) (OBAL, 1986)
- SOMASTOTATINA (SRIF) (DANGUIR, 1986)
- HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) (DRUCKER COLIN et al., 1975)
- COLECISTOCININA (CCK) (MANSBACH Y LORENZ, 1983, KAPAS et al., 1988)
- INSULINA (DANGUIR y NICOLAIDES, 1984)
- HORMONA ESTIMULADORA DE LOS MELANOCITOS (CHASTRETTE y CESPUGLIO, 1985)
- PEPTIDO DEL LOBULO INTERMEDIO PARECIDO A LA CORTICOTROPINA (CLIP) CHASTRETTE y CESPUGLIO, 1985, CHASTRETTE et al., 1990)
- INTERLEUKINA-1 (IL-1) (KRUEGER, et al., 1984, TOBLER, et al, 1984)
- INTERFERON ALFA-2 (IFN- α) (KRUEGER, et al., 1987)

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF) (SHOHAM et al., 1987)
PEPTIDOS MURAMYL (KRUEGER, et al., 1982)
LIPIDO A (CADY et al., 1989)
PROSTAGLANDINAS D2 (HAYASHI, 1989)
HORMONAS ESTEROIDEAS Y METABOLITOS (HEUSER, et al., 1967)
SEROTONINA (5-HT) (JOUVET, 1984, KOELLA, 1984)
MELATONINA (DATTA Y KING, 1980)
URIDINA (SPS-A-1) INOUE et al., 1984)
ADENOSINA (RADULOVACKI Y VIRUS, 1985)
GLUTATION OXIDASA (HONDA et al., 1990)

II. NO IDENTIFICADOS

FACTOR DE DISMINUCION DE LA ACTIDAD MOTORA (BORBELY Y TOBLER, 1980)
FACTOR INDUTOR DE SUEÑO MOR (ADRIEN Y DUGOVIC, 1985)
FACTOR DE SUEÑO SIMILAR A LA URIDINA (URSIN, 1984)

Se ha propuesto que los FIS se acumulan en el cerebro durante periodos prolongados de vigilia y que estos son los responsables de inducir la alta propensidad a sueño, posterior a estos periodos. Asimismo, una gran variedad de estudios ha tratado de caracterizar la estructura química de estas sustancias, así como sus posibles receptores y efectores, con el fin de poder dilucidar la función de estos péptidos y los mecanismos involucrados en la generación del sueño.

Por otra parte se ha demostrado que un número relativamente alto de manipulaciones generan diferentes efectos sobre el ciclo vigilia-sueño. Por ejemplo: la ingesta de alimento (Borbély, A., 1977), el aumento de la temperatura ambiental (Bo Gao y col, 1995), la inoculación de sustancias de origen bacteriano (Krueger y Majde, 1994, Krueger, 1987a), el estrés (Corsi-Cabrera y col, 1995, Kovalzon y Tsibulsky, 1984, Rampin y col, 1991), la privación total y parcial de sueño (Tobler y col, 1994, Trachsel y col, 1986) etc. Estas manipulaciones inducen cambios particulares sobre alguna(s) de las fases que integran al ciclo vigilia-sueño. Cada una de estas manipulaciones se encuentra regulada por sistemas específicos, es decir los mecanismos fisiológicos involucrados son independientes.

Adicionalmente, se ha demostrado que la estimulación eléctrica o química de una gran variedad de estructuras del cerebro ya citadas con anterioridad como: el tálamo, área preóptica , núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, FTG, FRm, FRp etc. genera patrones de actividad cortical parecidos al estadio de sueño. La lesión de estas regiones del cerebro y de otras, induce un estadio inmediato de insomnio, el cual es seguido por un estado de recuperación ya sea total o parcial del sueño. De acuerdo con esta perspectiva podriamos sugerir que el sueño es regulado por numerosas vías neuronales de forma independiente y que muy posiblemente las diferentes variables o manipulaciones que modulan el ciclo vigilia-sueño, lo hagan a partir de la generación de diferentes señales bioquímicas, muy posiblemente los FIS. Sin embargo, este mecanismo de regulación es de una organización compleja y seguramente no ocurre a nivel de una sola sustancia (FIS). Posiblemente el sueño como el resto de los sistemas fisiológicos, sea regulado por múltiples sustancias endógenas que a su vez tienen múltiples acciones fisiológicas.

Modelo 1

Krueger y su grupo de colaboradores propuso que el sueño es un fenómeno regulado por diferentes variables. Cada una de estas variables tiene una vía o entrada específica, hacia el sistema nervioso central, de esta forma el sueño puede ser modulado a diferentes niveles. Además sugiere que estas vías pueden ser reguladas por algunas de los diversas sustancias que se han propuesto que tienen algún efecto sobre el sueño. Los denominados factores inductores de sueño (FIS). Este grupo de investigadores ha desarrollado un modelo de regulación de sueño (Krueger y Obal, 1994b). Este se ilustra en la figura 7.

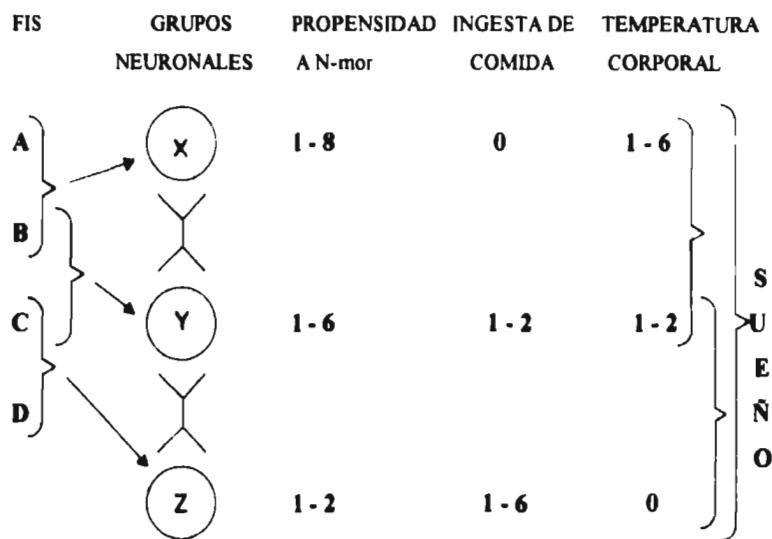


FIGURA 7. En esta figura se muestra el modelo propuesto por Knueger y col., este modelo propone la participación de varios grupos neuronales (A, B, C, D), cada uno de estos grupos neuronales está involucrado en algunos de los múltiples aspectos del sueño. Las sustancias (FIS) que actúan sobre estos grupos neuronales modulan al ciclo vigilia-sueño de forma diferente, cada grupo neuronal puede ser definido anatómicamente y con interconexiones reciprocas entre ellos. En este modelo ellos proponen que un solo FIS puede interaccionar con más de un grupo neuronal. Estos grupos neuronales están involucrados en la regulación de dos o más parámetros fisiológicos. Finalmente algunos grupos neuronales pueden pero no siempre estar involucrados en la generación del sueño. Para detalles en el texto.

En este modelo se consideran los siguientes puntos:

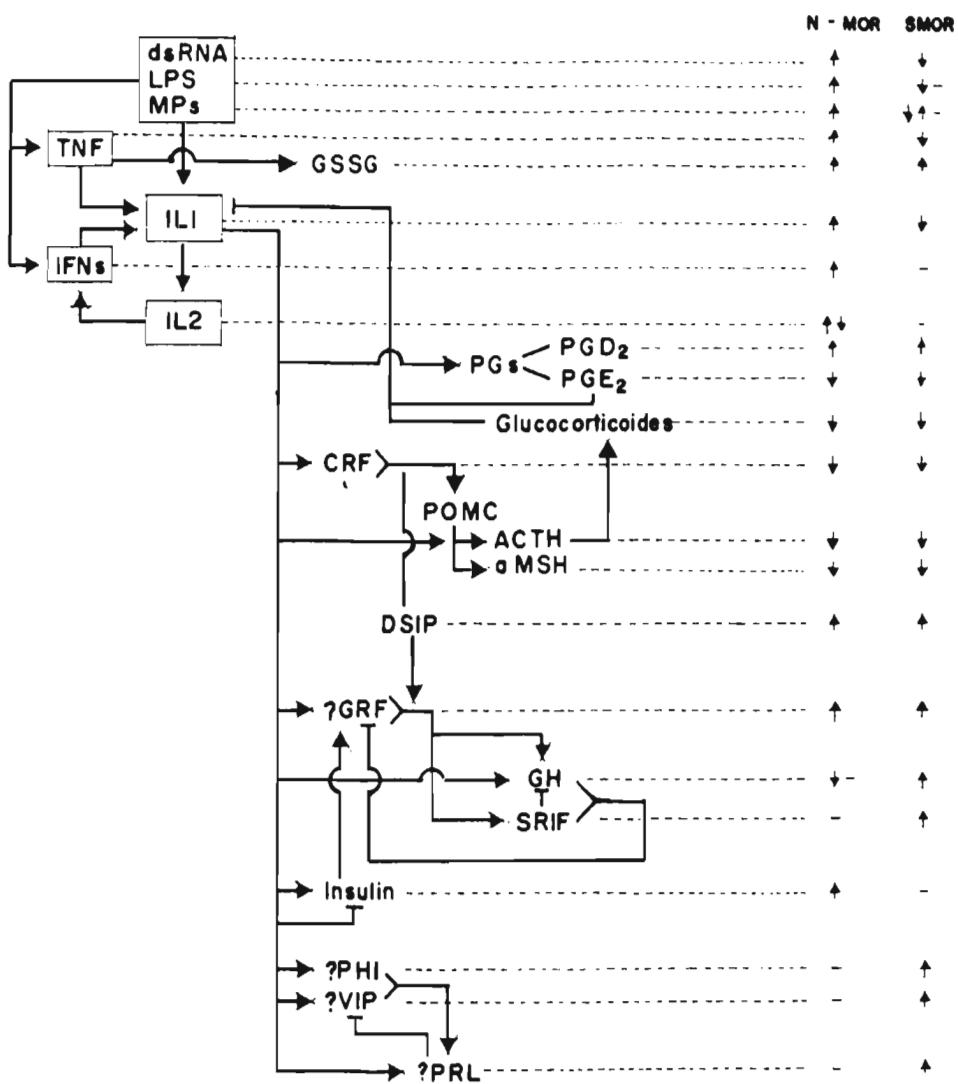
- Algunos grupos neuronales son más importantes que otros, para la propensión al sueño (lo cual se determina con una escala arbitraria de valores). Como consecuencia también hay algunos FIS más importantes que otros.

- La estimulación constante de dos grupos neuronales y de un tercer grupo de forma simultánea, induce una disminución del umbral de sueño, teniendo como consecuencia un exceso de sueño.
- Los diferentes grupos neuronales influenciados por algún FIS no siempre inducen sueño.
Sin embargo en algunas condiciones experimentales pueden tener efecto.

Este modelo se apoya en la siguientes evidencias experimentales: la lesión de un grupo neuronal tiene un efecto inmediato. El resultado es una reducción de la propensión al sueño. Sin embargo la existencia de más grupos neuronales atenúa este efecto. Además de que considera la importancia que tienen la existencia de múltiples factores inductores de sueño, en la modulación de este fenómeno. Así mismo, contempla la participación conjunta de todos los grupos neuronales como responsables de inducir el sueño. No los considera como grupos aislados.

Además se plantea que algunos FIS, que no son específicos para inducir sueño, pueden tener efecto sobre el sueño cuando estos FIS operan de forma convergente con otros FIS (Krueger y col, 1990b), este mecanismo se ilustra en la figura 8, donde se muestran una gran variedad de sistemas tanto *in vitro* como *in vivo* de interacción entre los FIS. Este modelo sugiere que las vías de entrada de regulación de sueño, así como la multiplicidad de FIS actúan en paralelo, teniendo mecanismos que generan una alta estabilidad del ciclo vigilia-sueño. Por lo tanto, al modificar un único FIS no se altera de forma considerable el sueño. Los cambios dependen de la importancia relativa que este factor tenga sobre el sueño, por ejemplo: los antagonistas del receptor de IL-1 o del factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF) reducen el sueño lento en un 25% , esto indica su importancia relativa. Sin embargo, inhibidores de la cicloxigenasa, que inhibe la producción de prostaglandinas (PGD) tiene poco efecto sobre el sueño (Opp y Krueger, 1991 y Obal, 1994)

FIGURA 8. En este diagrama se representan en la parte de la izquierda, las posibles interacciones entre los diferentes factores inductores de sueño (FIS), en donde algunos FIS pueden inducir la producción de alguno o bien la inhibición de otros. En este modelo los FIS son regulados a través de una cascada de eventos bioquímicos, por diferentes vías las cuales mantienen cierta independencia entre ellas, además de que varias asas de retroalimentación participan. En la parte derecha de la figura se muestran los efectos sobre alguna de las fases del sueño: sueño no MOR (N-MOR) y SMOR. Las flechas de la izquierda representan estimulación (\rightarrow), la linea recta inhibición (---). Las flechas de la derecha indican su efecto sobre el sueño: incremento (\uparrow), decremento (\downarrow), no hay efecto (---). Factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL), factor liberador de corticotropinas (CRF), protaglandinas (PG), propiomelanocortina (POMC), hormona adenocorticotrópica (ACTH), hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), péptido inductor de sueño de ondas delta (DSIP), factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF), hormona de crecimiento (GH), péptido vasoactivo intestinal (VIP).



Estos cambios en la variabilidad de factores inductores de sueño implica una gran diversidad de sitios de acción. Donde situaciones, como la privación de sueño, el ejercicio y enfermedades infecciosas pueden modificarlo. Adicionalmente, en este modelo se consideran las propiedades dinámicas de las neuronas, esto quiere decir que el sueño puede ser generado por diferentes grupos neuronales. Lo cual implica que el "centro" comando generador de sueño, es de gran plasticidad (Krueger y col, 1990a). Por otra parte, muchos sistemas fisiológicos afectan el sueño y en algunos casos la sensibilidad de las neuronas involucradas en estos sistemas se ven alteradas por los FIS. Por ejemplo la IL - I induce cambios en la frecuencia de disparo de las neuronas hipotálamicas (Shibatta y col, 1989). Mas aun, algunas neuronas pueden ser inicialmente insensibles a los cambios de temperatura, después de ser expuestas a IL-1 son sensibles al calor (Eisenman, 1982). Esto sugiere que las propiedades intrínsecas de estas neuronas son dinámicas y sujetas a la influencia de los FIS. Así pues, la IL-1 cambia la respuesta sensitiva características de esta población de neuronas. Por lo cual tenemos que una única neurona puede formar parte de mas de una red neuronal en particular, lo cual implica que las propiedades intrínsecas son también dinámicas (Hooper y Moulins, 1989).

Modelo 2

Con base en estos antecedentes en nuestro laboratorio se ha desarrollado una hipótesis con características similares en cuanto a conceptos sobre la diversidad de factores inductores de sueño y sus múltiples mecanismos de acción. Esto implica que los efectos que tienen los FIS sobre el sueño son muy diversos. Por lo general los FIS no generan los mismos efectos, salvo en ciertos casos. Si se observa la lista de la tabla 1 nos podemos dar cuenta de la diversidad bioquímica que existe entre ellos, ademas de los efectos que cada una de estas sustancias tienen sobre la fisiología normal del organismo. Debido a ello nosotros sugerimos que las actividades o experiencias previas de la vigilia como pueden ser el estrés, la privación de sueño, la ingesta de alimentos, algún proceso infeccioso, la actividad mental, la actividad sexual etc., es decir todas las conductas que realizamos durante el día, son capaces de generar señales bioquímicas, que activan a los diversos FIS (vía activación de

diferentes variables fisiológicas y poblaciones neuronales) y estos FIS modulan a los grupos neuronales responsables de inducir el sueño.

Por lo tanto, consideramos que el sueño no es el mismo después de cada una de las actividades que realizamos cuando estamos despiertos, porque los requerimientos del organismo tampoco lo son, esto quiere decir que cuando el organismo se expone a ciertas condiciones que alteran su estado basal de funcionamiento, las variables fisiológicas que regulan el organismo también se modifican. Uno de los ejemplos más claros para poder entender estos cambios tanto en el sueño como en el organismo es durante situaciones de estrés, por lo cual describiremos de forma breve algunos de los aspectos relacionados con dicho fenómeno.

SUEÑO Y ESTRES

Por ejemplo, durante una situación de estrés los procesos hormonales que se activan son muy diversos, se ha demostrado que una variedad de situaciones de estrés inducen la liberación de la hormona adenocorticotrópica (ACTH) de la pituitaria anterior, la secreción de ACTH estimula la síntesis de corticoesteroides en la corteza adrenal, como mecanismo de retroalimentación el aumento de la concentración de corticoesteroides en el plasma inhibe la liberación de ACTH, la liberación de ACTH por la pituitaria es regulada por el factor de liberación de la corticotropina (CRF) por parte del hipotálamo (Axelrod y Reisine, 1984). Sin embargo, actualmente se sabe que la secreción de ACTH puede estar regulada por catecolaminas y otras hormonas. Adicionalmente durante el estrés se induce un incremento en la liberación de epinefrina y norepinefrina hacia el torrente sanguíneo, que origina cambios en la actividad de las enzimas responsables de la síntesis de catecolaminas (tirosina hidroxilasa, dopamina beta-hidroxilasa y feniletanolamina N-metiltransferasa) teniendo como resultado un incremento en la concentración de estos neurotransmisores en el cerebro.

En situaciones de estrés psicosocial, por ejemplo competencia por el alimento y espacio, se ha mostrado que se inducen cambios en la presión arterial, en el tamaño y masa de la medula adrenal y en la concentración de catecolaminas. En el estrés por inmovilización se obtiene un modelo combinado de estrés emocional (reacción al escape) y de estrés físico

(trabajo muscular), ambas situaciones activan al sistema simpático y a la médula adrenal, como resultado la actividad de las tres enzimas limitantes de las catecolaminas se incrementa. En otras situaciones de estrés como nado forzado y electrochoques se observan respuestas similares (Ver revisión Axelrod y Resine, 1984).

Por lo que se refiere al sueño, se ha observado que al privar de la fase de sueño MOR por períodos prolongados se presenta posteriormente durante el periodo de recuperación una incremento en el tiempo total de sueño MOR, conocido como rebote de sueño MOR. El problema central de este rebote de sueño MOR radica en que no se puede discernir si el aumento de sueño MOR es debido a la privación *per se* o bien a las manipulaciones que se utilizan para privar de esta fase de sueño y que por si mismas generan estrés. Con respecto a este punto algunos grupos han demostrado que las hormonas relacionadas con respuestas al estrés como son: la ACTH, los corticoesteroides, la noradrenalina y la epinefrina no muestran variaciones en su concentración después de la privación de sueño MOR. Sin embargo una gran variedad de trabajos a demostrado que todas las situaciones de estrés como ya se señaló con anterioridad inducen cambios en un gran variedad de hormonas (Axelrod y Reisine, 1984, Gray, 1991).

Algunas evidencias experimentales han demostrado que el estrés inducido por medio de inmovilización durante un periodo de 2 horas, al inicio del periodo de obscuridad, produce un incremento en la duración promedio de sueño MOR. Adicionalmente se demostró que si el periodo de estrés se repite durante varios días el incremento de sueño MOR ya no se presenta, es decir se presenta un periodo de habituación al estrés. Estos resultados sugieren que el aumento de sueño MOR que se presenta posterior a los periodos de privación puede deberse a un efecto directo del estrés generado por la manipulación de privación, mas que a la falta de sueño (Rampin y col., 1991). Asimismo se ha demostrado que durante el estrés por inmovilización ocurre un aumento en la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el hipotálamo basal, lo cual sugiere que la 5-HT posiblemente esté participando en el rebote de sueño MOR de forma secundaria activando la síntesis y/o liberación de algunas sustancias hipnogénicas (Cespuglio y col., 1995). Dentro de este grupo

de sustancias hipnogénicas encontramos a los péptidos derivados de la propiomelanocortina (POMC) como son: el péptido del lóbulo intermedio de la hipofisis (CLIP), la ACTH, los péptidos opioides, particularmente las endorfinas, que además de modular el sueño, han sido involucrados en las respuestas al estrés. Esto sugiere que muy posiblemente estas sustancias sean las responsables de inducir el rebote de sueño MOR posterior al estrés por inmovilización, lo cual podríamos denominar como sueño post-estrés.

Adicionalmente se ha mostrado que al lesionar con DSP-4, las fibras provenientes del núcleo locus coeruleus (LC) de naturaleza noradrenérgica se reduce el rebote de sueño después de un periodo de privación de 10 horas, lo cual sugiere la participación de este núcleo en el rebote de sueño (González y col., 1993). Adicionalmente se demostró que la inyección de DSP-4 disminuye el rebote de sueño MOR, después que los animales han sido sometidos a 1 hora de estrés por inmovilización, lo cual sugiere que el sistema noradrenérgico también participa como mediador en las respuestas al estrés (González y col., 1995). Por otro lado también se ha demostrado que la actividad enzimática de la colina acetiltransferasa se incrementa en ciertos núcleos del cerebro como: la corteza, hipotálamo, hipocampo, cerebelo así como en la medula suprarrenal. Estos resultados sugieren que hay una mayor disponibilidad de acetilcolina y por lo tanto un aumento en su liberación, lo cual se apoya en los trabajos donde la privación de sueño y el estrés producen un incremento en los niveles de acetilcolina (Wahba y Sohman, 1992).

Estos cambios en los diferentes niveles de neurotransmisión y de péptidos que se generan durante el estrés y que también modulan al sueño, seguramente tienen efecto sobre la arquitectura de sueño subsecuente; es decir sobre el sueño post-estrés; lo cual sugiere que dichas sustancias directamente relacionadas con el estrés puedan ser las responsables de generar estos cambios en el patrón de sueño. Resumiendo los cambios que se generan en los diferentes sistemas fisiológicos, como parte de la respuesta del organismo a los diferentes estímulos a los cuales estuvo expuesto cuando estaba despierto, como el caso de una situación de estrés, responden directamente a las necesidades imperantes en ese momento y que posiblemente los péptidos y neurotransmisores que están involucrados en situaciones de

este tipo, sean los responsables de los cambios en el sueño subsecuente. Por lo tanto, el sueño posterior a cada una de las situaciones expuestas durante la vigilia es diferente, ya que el mecanismo que lo está generando (péptidos, hormonas, neurotransmisores etc.) depende directamente del evento previo que ocurrió antes de dormir; lo cual sugiere la existencia de varios tipos de sueño, posiblemente un sueño post-estres, post-privación de sueño, post-prandial, post-aprendizaje, post-enfermedad etc., cuya función sea restablecer el estado basal de funcionamiento de acuerdo a las necesidades que el organismo requiera; lo cual depende directamente de las experiencias previas acontecidas durante la vigilia y de las sustancias involucradas.

En resumen sugerimos que las experiencias previas de la vigilia generan un "somnoprint" que es equivalente a una huella digital, que determina un cierto grado de señalización sobre el organismo y el cerebro. Este somnoprint da como resultado un tipo de actividad cerebral en particular y donde muy probablemente esté involucrados los factores inductores de sueño (FIS), como los responsables de inducir estos cambios (Drucker-Colin, 1995). Recordemos nuevamente que la actividad neuronal puede modificarse y que esta depende del tipo de FIS al que este expuesta la población neuronal (Eiseman, 1982 y Hooper y Moulins, 1989), por lo cual los diferentes patrones de disparo de los diferentes grupos neuronales a determinada situación, depende directamente de la sustancia a la cual este respondiendo dicha población (péptido, hormona, etc.). La secreción de esta sustancia está en función de la experiencia previa (estrés, enfermedad, privación de sueño etc.).

EEG Y ACTIVIDAD CEREBRAL

Una forma de medir los cambios en la actividad cerebral es por medio del registro electrográfico del EEG, una serie de estudios ha demostrado por medio de la técnica de análisis de densidad espectral del EEG, que la potencia de las bandas de baja frecuencia (banda delta 0.25-4.0 Hz), se modifica después de períodos cortos y largos de privación de sueño (Borbély y col, 1984, Traschel y col, 1986, Tobler y Borbély, 1990). Estos cambios en la potencia del EEG son interpretados con otros fines que no nos conciernen en este momento. Sin embargo nosotros utilizamos estos resultados como una herramienta que

puede ayudarnos a explicar como la actividad cerebral se modifica cuando se manipula el periodo de vigilia. Adicionalmente se ha observado que el estrés por inmersión en agua y la privación de SMOR por el método de la plataforma genera cambios en la actividad del EEG. La privación de SMOR produce una disminución en la intercorrelación interparietal, un incremento en la potencia absoluta y relativa entre los 7.3-9.3 Hz y una disminución de la potencia relativa de la banda delta. En el grupo de estrés por inmersión en agua se presenta una tendencia similar, aunque la potencia de la banda alfa es menor. Estos resultados se observaron durante la actividad del EEG en la vigilia, no durante el sueño, sin embargo estos autores sugieren que la privación de SMOR afecta la función cerebral, teniendo un incremento en el nivel de despertar hipocampal y donde la combinación de estrés y privación de SMOR afecta el acoplamiento interhemisferico (Corsi Cabrera y col, 1995). En otros estudios realizados en ratas, en donde se aumenta la temperatura ambiental de 23 °C a 30 °C se ha encontrado que no hay un efecto directo sobre el porcentaje de vigilia, de sueño lento y de SMOR, no obstante hay un incremento de la potencia de la banda de frecuencias lentas del EEG (Bo Gao y col, 1995). Esta serie de estudios son útiles para justificar dentro de nuestra hipótesis como la actividad del EEG puede modificarse cuando se expone a situaciones diferentes al organismo. Como resultado directo de los cambios en la actividad cerebral la arquitectura de sueño es decir, la alternancia entre V-SOL I/II-SMOR y como estos estadios se distribuyen y alternan uno del otro a lo largo de un periodo de registro del ciclo también cambian.

Finalmente, con base en los cambios de actividad cerebral y arquitectura de sueño la hipótesis que planteamos también sugiere lo siguiente: el sueño en términos generales se divide en dos estadios, el sueño lento o sueño quieto y el sueño MOR o sueño activo. Durante estos dos estadios se presentan periodos de aumento o disminución de la actividad cerebral, esto implica periodos donde la actividad o frecuencia de disparo de varios grupos neuronales se modifica. Sin embargo no solo la actividad cerebral se modifica, también muchas de las variables fisiológicas del cuerpo también cambian, estos cambios tienen por objetivo permitir que el organismo funcione de forma adecuada durante la vigilia. Nosotros proponemos que el sueño activo o SMOR tienen una función dual; una es restablecer las

variables fisiológicas y la otra de proveer de un rango de actividad neuronal que permite acortar o prolongar la duración de este periodo según sea necesario. Este mecanismo por el cual el SMOR ocurre se ha denominado "excitostato", este término se aplica para referirse a un regulador o censor que indica el grado de excitabilidad del cerebro de acuerdo a las necesidades de ese momento (experiencias previas). Sin embargo, los niveles de excitabilidad del cerebro no pueden mantenerse por periodos muy largos, por cuestiones homeostáticas. Por tal efecto el SMOR alterna con la otra fase de sueño, el sueño lento o quieto, completando de esta forma un ciclo, que finalmente concluye cuando se alterna con la vigilia. La secuencia de este ciclo, es decir la distribución y alternancia de fases varía de acuerdo a las necesidades del organismo y del cerebro, teniendo finalmente la generación de un tipo de sueño en particular. En la siguiente figura se resume de forma esquemática esta hipótesis.

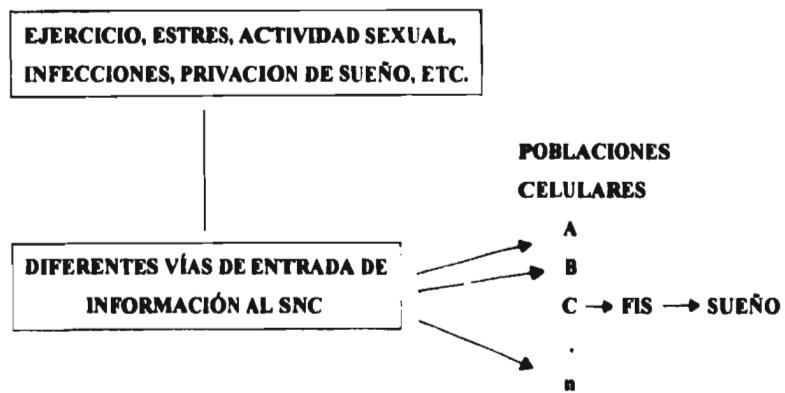


FIGURA 9. En esta figura se esquematiza la hipótesis propuesta en este trabajo, la cual sugiere que las diferentes experiencias, situaciones o eventos que se llevan a cabo durante la vigilia, como: el ejercicio, el estrés, la actividad sexual, infecciones, privación de sueño etc., activan diferentes poblaciones celulares del cerebro, por diferentes vías. Los grupos celulares

activados generan algunos de los factores inductores de sueño (FIS), los cuales a su vez modulan el mecanismo general de sueño, originando con ello que el patrón de sueño subsecuente sea producto directo del FIS que lo este modulando y el cual esté directamente relacionado con la experiencia que se suscita en la vigilia.

OBJETIVOS

- Determinar si las experiencias previas de la vigilia como son la vigilia forzada, la vigilia forzada más estrés y la vigilia forzada más ingesta de comida determinan un patrón particular de sueño. En términos de los principales parámetros que caracterizan al ciclo vigilia-sueño (porcentaje de fases, latencia, frecuencia y duración).
- Determinar si las experiencias previas de la vigilia determinan cambios en el análisis espectral del electroencefalograma (EEG) y en la potencia total por banda de frecuencia.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar de 180-200 g de peso las cuales se mantuvieron bajo 24 horas de luz constante durante un periodo de 30 días y durante todo el transcurso del experimento, esto se hizo con el fin de atenuar los componentes circadianos del ciclo vigilia-sueño (Deprés-Brunner y col, 1995). Posteriormente los animales se dividieron en dos grupos: el primer grupo con un tamaño de muestra de 32 animales y un segundo grupo con 8 animales. Estos dos grupos se formaron con el objeto de observar, si las diferentes condiciones planteadas en este proyecto, tenían el mismo efecto tanto en animales diferentes (grupo A), como en el mismo animal (grupo B). Los animales de ambos grupos fueron implantados para registro convencional de sueño. Bajo anestesia con un sistema de halotano y en condiciones de asepsia, se colocaron 13 electrodos sobre la dura madre para registro del electrocorticograma (EcG), los electrodos se distribuyeron simétricamente sobre las diferentes áreas corticales (huesos temporales y frontales) en todos los animales. Así mismo se colocó un electrodo bipolar en el hipocampo ($P=4.0$ $L=3.2$ $V=3.8$) (Paxinos y Watson, 1985), para el registro de la actividad theta hipocampal. Finalmente todos los electrodos se soldaron a un conector de 15 pins y se fijaron al cráneo con acrílico dental. Después de la cirugía los animales se trataron con antibiótico (1,000,000 U/Kg. de Benzetacil) y se dejaron recuperar durante una semana.

Posteriormente, los animales de los dos grupos A y B se habituaron al sistema de registro durante 3 días antes iniciar las maniobras experimentales, durante este periodo los animales tuvieron alimento y agua *ad libitum* (con excepción de los animales del grupo de ingesta de comida, cuyo protocolo se describe más adelante) El sistema de registro consta de una cámara sonoamortiguada y faradizada, con ventilación e iluminación constante, además de contar con un sistema de espejos que permite observar la conducta del animal durante el periodo de registro. La cámara esta conectada a un polígrafo Grass modelo 79 D, donde los amplificadores están conectados a un convertidor analógico/digital (AD) y este a una computadora Gateway 2000, para análisis del EEG. Una vez terminada la habituación al sistema de registro, los animales del grupo A se dividieron en 4 grupos, de 8 animales cada uno. Los animales de los 4 grupos se evaluaron conductualmente durante 2 horas (9:00-

11:00 a.m) antes de iniciar las maniobras experimentales, esto se hizo con el objeto de hacer una evaluación del tiempo que los animales permanecían dormidos o despiertos, antes de iniciar las manipulaciones. El periodo de manipulación experimental (ME) del grupo A fue de 4 horas (11:00-15:00 hrs) seguido de un periodo de registro poligrafico de 4 horas mas (15:00-19:00 hrs). Los animales del grupo 1 control (C) no fueron manipulados, solamente se registraron poligraficamente. Los animales del grupo 2 de vigilia forzada (VF), se mantuvieron despiertos durante las 4 horas de ME de forma manual. Posteriormente los animales se registraron. Los animales del grupo 3 de estrés por inmovilización (EX), se mantuvieron en VF también por el mismo procedimiento, pero adicionalmente en las dos horas intermedias (12:00-14:00) de la ME, los animales se colocaron en un tubo de acrilico para inducir estrés por inmovilización. Posteriormente se registraron. Por ultimo los animales del grupo 4 de ingesta de comida (CM), también se mantuvieron en VF y adicionalmente en las 2 horas intermedias a los animales se les dio alimento *ad libitum*. Finalmente se registraron. La dieta de este grupo de animales consistió en una mezcla de cubos de Purina chow y leche condensada. A este grupo de animales con una semana de anterioridad al dia del experimento se les redujo la cantidad de comida que ingieren normalmente en un dia. Para tal efecto se calculó durante una semana la cantidad de alimento que consumían por dia (un promedio de 15.2 gr.) a dicha cantidad se le hizo una reducción de un 20% menos. Esto se hizo con el objeto de que el animal se mantuviera con hambre de forma constante y el dia del experimento consumiera la mayor cantidad de alimento. Además se establecieron dos horarios de alimentación uno a las 12:00 horas y otro a las 20:00 horas, en los cuales el alimento se repartió en 2 porciones del 40% cada una. De tal forma que el animal estaba condicionado a comer solo en estos horarios.

Para el caso del grupo B con un tamaño de muestra de $n = 8$, los animales se dividieron en 2 grupos de 4 animales cada uno, en el grupo 1 se obtuvo el registro control de estos animales y posteriormente se eligieron al azar por medio de una tabla de números aleatorios. Los animales elegidos fueron manipulados en alguna de las dos maniobras experimentales (vigilia forzada (VF) y estrés por inmovilización o viceversa) en las condiciones y horarios ya establecidos. Una vez terminado estas condiciones los animales del

grupo 1 fueron sometidos al protocolo de ingesta de comida. Los animales del grupo 2 se sometieron al protocolo de VF e ingesta de comida ya descrito en esta tesis, después de una semana de recuperación los animales fueron registrados en condiciones control y posteriormente también se eligieron al azar, por medio de la tabla de números aleatorios, los animales elegidos fueron manipulados en alguna de las dos condiciones experimentales (VF y estrés por inmovilización o viceversa).

Procesamiento del EEG:

La señal del EEG se grabó simultáneamente en un disco óptico durante las 4 horas de registro de ambos grupos (A/B), para cada una de las condiciones experimentales. La señal del EEG se capturó de forma continua en fragmentos de 15 minutos durante las 4 horas de registro, con una frecuencia de muestreo de 0.4 Hz, en épocas de 2.5 s. y se procesó por medio de la transformada rápida de Fourier (FFT) en un sistema de análisis de señales bioeléctricas, Brain-Wave (A/D de 816.99 Hz, número de puntos 2048). Los espectros de potencia se agruparon en segmentos de 10 s y se representaron en términos de potencia, frecuencia y tiempo, para cada una de las horas de registro.

Otro tipo de análisis consistió en obtener el promedio de la potencia total durante las 4 horas de registro, para los diferentes grupos experimentales. Los valores obtenidos se graficaron (log) potencia vs frecuencia. Posteriormente los valores fueron discriminados por bandas de frecuencia, considerando la nomenclatura hecha para humanos (delta, theta, alpha y beta) y se graficaron en forma de histograma en relación al tiempo de registro. Así mismo se realizó un análisis estadístico para cada grupo con respecto al control. El análisis consistió en una prueba de ANOVA para medidas repetidas

Análisis de sueño:

Los registros polisomnográficos se calificaron visualmente, los valores de registro se analizaron en un programa de computadora (HIPNO) donde se obtuvieron los hipnogramas correspondientes para cada uno de los diferentes grupos. Los valores del ciclo vigilia-sueño se promediaron y procesaron por una prueba de t student para grupos independientes para el

caso del grupo A y una prueba de t de student para grupos dependientes para el caso del grupo B. Los resultados se representaron en una tabla de valores de sueño para ambos grupos y en hipnogramas que representan la arquitectura de sueño posterior a cada condición experimental.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo mostraron que las experiencias previas llevadas acabo durante la vigilia como: el estrés, la ingesta de comida y la vigilia forzada generan cambios en el patrón de sueño subsecuente, así como en la actividad cerebral medida a partir de los cambios en la potencia del EEG. Los resultados se presentan en dos partes: la primera parte corresponde al análisis de la arquitectura de sueño, es decir a los valores de cada una de las fases de sueño que se modificaron, en cada condición experimental y la otra parte de los resultados esta formada por el análisis de densidad espectral del EEG para cada una de las condiciones experimentales. Los resultados de ambas partes se presenta tanto para el tratamiento con diferentes animales (grupo A), como con el mismo animal (grupo B)

Arquitectura de Sueño

La arquitectura de sueño en cada una de las condiciones experimentales se modifica dependiendo de la experiencia previa de la vigilia. Para poder analizar los cambios en la arquitectura de sueño, consideramos al grupo control, como la condición "ideal" donde se presenta un patrón de vigilia-sueño que no ha sido influenciado por algún estímulo externo novedoso.

Los valores promedio de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño para el grupo A se presentan en la tabla 2, en ella se puede observar que los diferentes estadios se modifican en cada condición experimental de forma significativa en relación al grupo control. Para el caso de grupo de vigilia forzada (VF), la fase de vigilia permanece sin cambios, al igual que el sueño lento I, por lo que se refiere al sueño lento II hay un ligero aumento en el porcentaje de esta fase ($p<0.05$), asimismo para el caso de sueño MOR hay un alargamiento

en la latencia o lo que es lo mismo en el tiempo promedio que tarda en aparecer el primer periodo de sueño MOR ($p<0.05$). Para el grupo de VF y estrés el porcentaje de vigilia se reduce, por consiguiente su frecuencia ($p<0.01$), el sueño lento I permanece sin cambios y para el caso del sueño lento II hay un incremento tanto en la duración, como en el porcentaje ($p<0.01$), el sueño MOR es la fase con mayores modificaciones, se incrementa el porcentaje casi en un 50% mas con respecto al grupo control, así como la frecuencia de esta fase, asimismo se presenta un ligero aumento de la latencia a esta fase. Para el grupo de VF e ingesta de comida, el porcentaje de vigilia se reduce y con ello la frecuencia ($p<0.01$), la latencia a sueño lento I se reduce de forma considerable ($p<0.05$) aunque se presenta mucha variación, la fase de sueño lento II se incrementa en porcentaje ($p<0.02$), así como en la duración ($p<0.001$), se presenta una ligera disminución en la frecuencia ($p<0.03$), la fase de sueño MOR permanece sin cambios, sin embargo la latencia promedio aunque no es significativa con respecto al grupo control, es muy similar a este.

Para el caso del grupo B, el análisis de sueño mostró lo siguiente: la fase de vigilia permanece sin cambios, el sueño lento I y el sueño lento II permanece sin cambios, al igual que el sueño MOR. Para el grupo de VF y estrés la fase de vigilia se modifica considerablemente, hay una reducción en el porcentaje total ($p<0.03$), en la duración ($p<0.04$) así como en la frecuencia ($p<0.01$). El sueño lento Y permanece sin cambios, pero el sueño lento II se incrementa en el porcentaje total ($p<0.03$) y se reduce el tiempo de latencia ($p<0.04$). La fase de sueño MOR presenta un incremento en el porcentaje total ($p<0.003$), así como una disminución en el tiempo de latencia de casi un 50% ($p<0.01$), asimismo la frecuencia aumenta ($p<0.001$). Para el grupo de VF e ingesta de comida la frecuencia ($p<0.003$) y el porcentaje ($p<0.01$) de vigilia se ven reducidos, el sueño lento I no presenta cambios, pero el sueño lento II presenta un incremento en el porcentaje total ($p<0.03$) y una dramática disminución en la latencia (0.01). La fase de sueño MOR se ve modificada con un aumento en el porcentaje total ($p<0.003$) y en la frecuencia ($p<0.001$), así como una reducción del tiempo de latencia ($p<0.007$). Los resultados de este grupo pueden observarse en la tabla 3, en donde se muestran los valores promedio de las fases del ciclo vigilia-sueño en cada una de las condiciones experimentales.

VIGILIA

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	28.0 ± 3.97	22.87 ± 2.25	16.75 ± 1.64*	14.50 ± 1.84*
DURACION (min)	4.12 ± 0.90	3.57 ± 0.36	3.05 ± 0.56	5.90 ± 1.44
PORCENTAJE	40.67 ± 2.96	33.81 ± 2.48	22.35 ± 3.59	30.30 ± 3.52*
LATENCIA (min)	0.003 ± 0.003	0.065 ± 0.65	8.10 ± 6.54	6.51 ± 5.32

SUEÑO LENTO I

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	8.25 ± 3.05	8.25 ± 2.56	7.0 ± 1.86	7.37 ± 2.60
DURACION (min)	1.02 ± 0.26	1.09 ± 0.28	1.141 ± 0.248	1.144 ± 0.42
PORCENTAJE	4.30 ± 1.36	3.68 ± 0.80	3.99 ± 0.97	4.20 ± 1.22
LATENCIA (min)	37.90 ± 15.32	43.33 ± 14.25	47.64 ± 22.74	10.92 ± .73*

SUEÑO LENTO II

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	32.75 ± 3.57	27.87 ± 2.32	27.37 ± 2.44	21.75 ± 1.71*
DURACION (min)	3.68 ± 0.47	4.93 ± 0.53	5.38 ± 0.39*	6.31 ± 0.39*
PORCENTAJE	48.41 ± 3.11	56.62 ± 2.85*	61.24 ± 2.83*	57.48 ± 2.45*
LATENCIA (min)	6.06 ± 2.62	9.50 ± 4.06	1.55 ± 0.96	4.81 ± 2.72

SUEÑO MOR

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	9.37 ± 1.28	8.12 ± 0.58	12.75 ± 1.03 *	9.62 ± 0.92
DURACION (min)	1.58 ± 0.28	2.01 ± 0.20	2.24 ± 0.30	1.76 ± 0.22
PORCENTAJE	6.61 ± 0.82	5.87 ± 0.44	12.40 ± 1.05*	8.0 ± 1.01
LATENCIA (min)	33.59 ± 9.34	66.25 ± 10.08*	40.74 ± 6.82*	32.66 ± 5.66

TABLA 2. En este conjunto de tablas se muestran los diferentes valores promedio de frecuencia, duración, porcentaje y latencia de cada una de las fases que componen al ciclo vigilia-sueño de los animales del grupo A, en cada condición experimental. Observe que dependiendo de la experiencia previa de la vigilia son los cambios que se presentan en la arquitectura de sueño. Las diferencias señaladas (*) son con respecto al grupo control, para valores de probabilidad consulte el texto. Adicionalmente a las diferencias con respecto al grupo control, también se presentan diferencias entre los propios grupos experimentales, para mas detalles vea el texto.

VIGILIA

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	26.12±3.26	28.25±4.65	18.25±1.95*	16.50±1.95
DURACION (min)	3.32±0.61	2.27±0.67	2.19±0.06*	3.0±0.58
PORCENTAJE	33.90±4.03	29.75±4.04	17.58±1.58*	21.26±3.20
LATENCIA (min)	0.81±0.81	1.55±1.07	1.01±0.50	7.78±55.10

SUEÑO LENTO I

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF+COMIDA
FRECUENCIA	5.62±1.30	6.0±1.26	7.12±1.58	3.37±0.53
DURACION (min)	0.78±0.16	0.85±0.18	0.93±0.16	0.94±0.21
PORCENTAJE	2.72±0.76	2.96±0.58	3.82±1.10	3.54±2.11
LATENCIA (min)	17.18±10.04	26.97±19.21	22.64±10.08	57.51±20.7

SUEÑO LENTO II

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	29.50±3.62	33.0±4.06	30.25±1.25	28.62±2.01
DURACION(min)	4.66±0.4	4.81±0.73	5.03±0.26	5.62±0.51
PORCENTAJE	51.30±7.45	59.37±2.61	63.80±1.49*	64.37±1.29*
LATENCIA (min)	5.55±1.62	4.04±1.70	1.88±0.63*	1.28±0.77*

SUEÑO MOR

	CONTROL	VIGILIA FORZADA (VF)	VF + ESTRES	VF + COMIDA
FRECUENCIA	8.0±1.11	8.25±1.47	14.37±1.20*	14.25±2.08*
DURACION (min)	1.73±0.11	1.99±0.21	1.80±0.13	1.78±0.16
PORCENTAJE	6.56±1.0	7.91±1.92	12.02±1.43*	11.95±2.31*
LATENCIA (min)	62.76±12.08	50.72±16.8	30.22±4.37*	23.66±7.01*

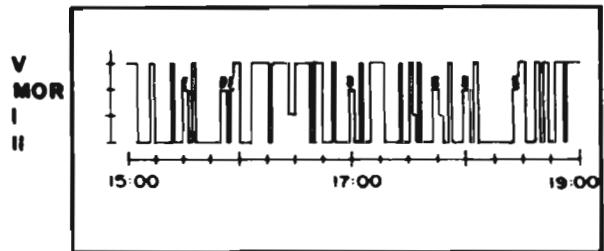
TABLA 3. En este conjunto de tablas se muestran los diferentes valores promedio de frecuencia, duración, porcentaje y latencia de cada una de las fases que componen al ciclo vigilia-sueño de los animales del grupo B, en cada condición experimental. Observe que los cambios en cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño son muy similares a los que se presentaron en el grupo A, con ciertas excepciones como es el caso del grupo de vigilia forzada (VF) e ingesta de comida. Las diferencias señaladas son con respecto al grupo control (*). Adicionalmente a las diferencias con respecto al grupo control, también se presentan diferencias entre los grupos experimentales, para detalles vea el texto.

Un punto importante de señalar es que al comparar los cambios del grupo A con los del grupo B estos son muy similares, aunque cabe mencionar que los efectos que tiene cada una de las condiciones experimentales sobre el patrón de sueño se potencian a un más en el grupo B. Lo cual se observa claramente en el grupo de VF mas ingesta de comida en donde los cambios son mayores y significativos.

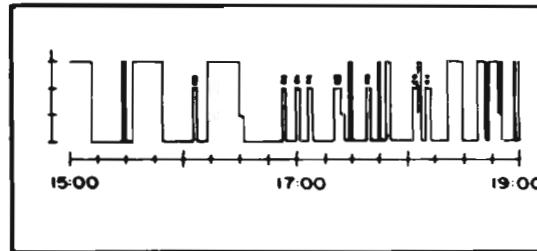
En la figura 10 y 11, se muestra los hipnogramas de 8 animales del grupo A (un animal diferente por condición experimental) se pueden observar los cambios que se generan en la arquitectura del ciclo vigilia-sueño después de diferentes situaciones. Note que la distribución de las fases del ciclo es completamente diferente y no es la misma en ninguna de las manipulaciones. En la figura 12 y 13 se muestran los hipnogramas dos animales del grupo B (el mismo animal en cada una de las condiciones), los cambios son muy similares, sin embargo como se puede observar los hipnogramas no son idénticos, a un en la misma situación experimental entre ambos grupos (A y B).

FIGURA 10 y 11. En esta figuras se muestra un ejemplo en donde se puede apreciar los diferentes patrones de sueño que se presentan después de someter a diferentes animales a diversas experiencias durante la vigilia. Note que la organización del sueño del grupo control difiere por completo del resto de las condiciones experimentales. Observe el incremento la frecuencia de los periodos de sueño MOR del grupo de VF + estrés o la reducción de la latencia del grupo de VF + ingesta de comida a sueño MOR, por señalar algunos VF = vigilia forzada

CONTROL

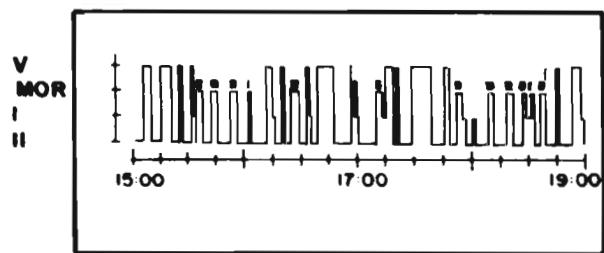


VF

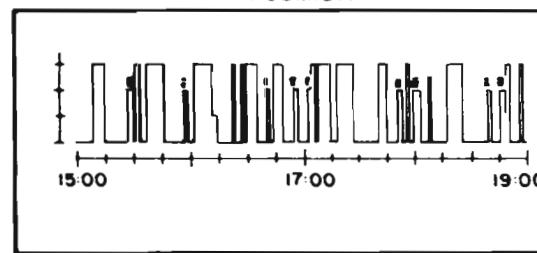


85

VF+ESTRES



VF+COMIDA



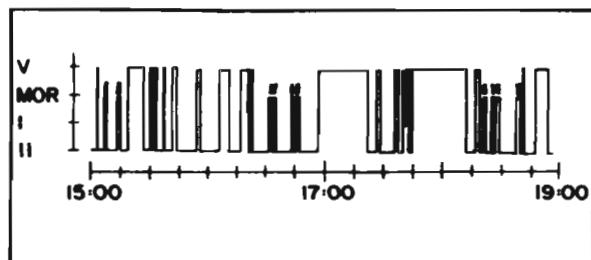
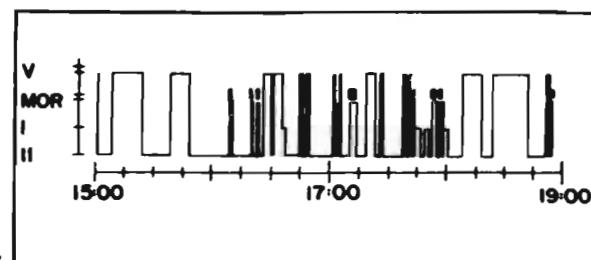
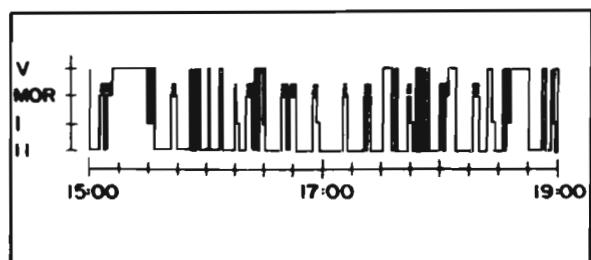
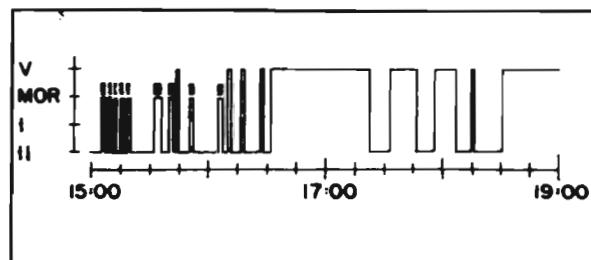
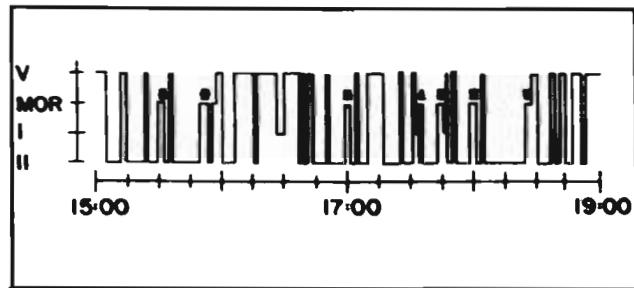
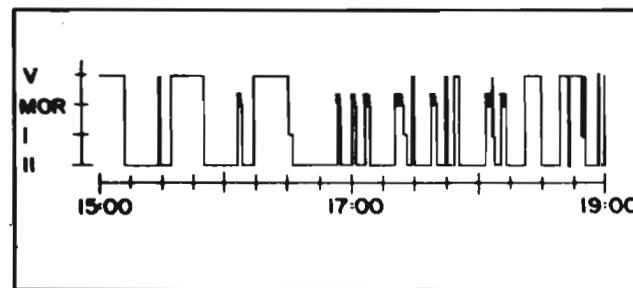
CONTROL**FW****FW+STRESS****FW+FOOD**

FIGURA 12 y 13. En estas figuras se muestran los diferentes hipnogramas de 2 animales sometidos a diferentes experiencias durante la vigilia. Observe como los cambios en el patrón de sueño son muy similares a los que se presentan en el grupo A. El grupo de VF + estrés presenta un incremento del la frecuencia de los períodos de sueño MOR o bien el grupo VF + ingesta de comida una reducción de la latencia a sueño MOR, que son ejemplos claramente visibles en los hipnogramas

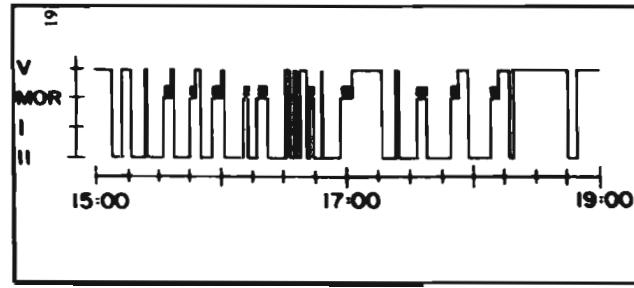
CONTROL



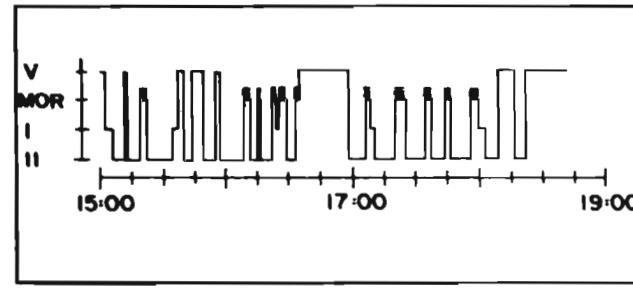
FW



FW+STRESS



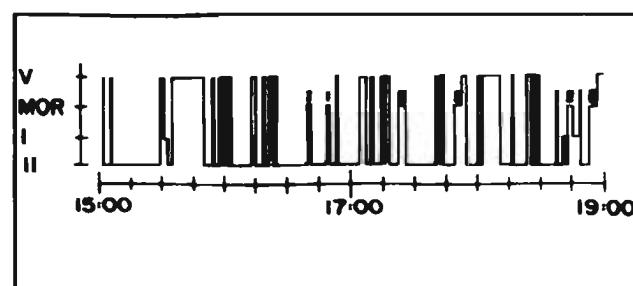
FW+FOOD



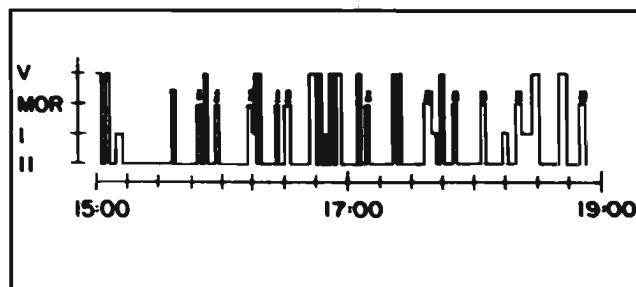
CONTROL



FW



FW+STRESS



FW+FOOD

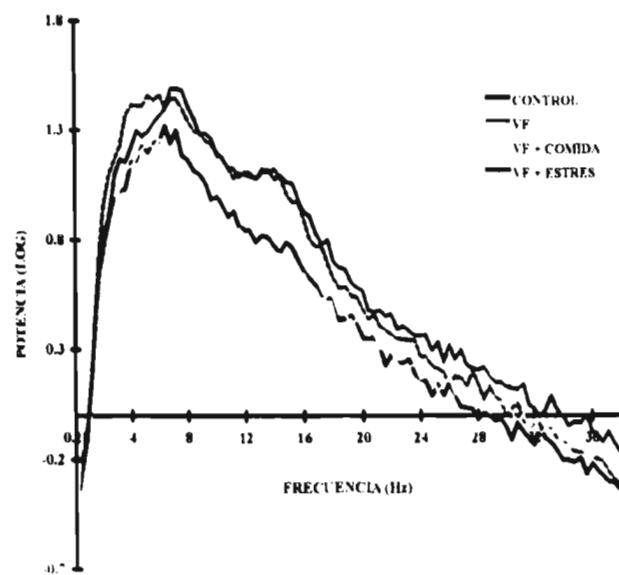
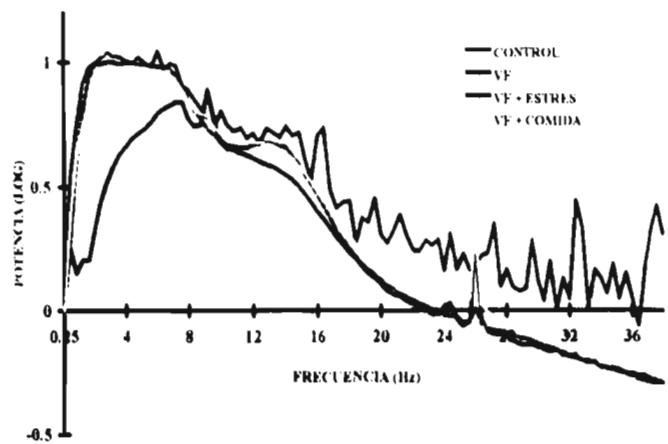


FALTA PAGINA

No. 63

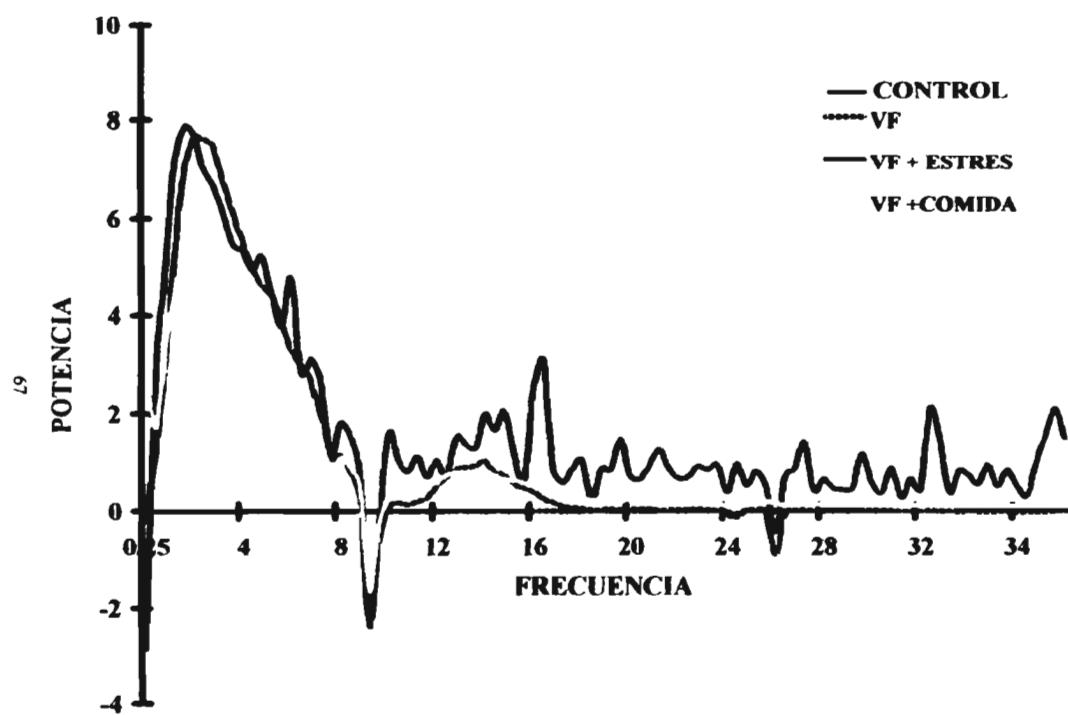
GRÁFICA 1 . En esta gráfica se muestran los cambios en la potencia total de la señal del EEG capturada durante 4 horas de registro. En el panel A se muestra el promedio de la potencia total de 8 animales independientes por grupo experimental. Observe que se presenta un incremento de la potencia entre los 0.25-8.0 Hz en los grupos de VF y VF más estrés ($p<0.001$) y entre VF más ingesta de comida ($p<0.04$) con respecto al grupo control. Asimismo se muestra la distribución heterogénea de las frecuencias rápidas en el grupo de VF más estrés. En el panel B se muestra el cambio en la potencia del EEG en cada situación experimental. Cada curva es el promedio de 8 animales que fueron sometidos a cada una de las situaciones experimentales. Observe que los cambios en la potencia total son significativos para el grupo de VF y VF más estrés, con respecto al grupo control. El grupo de VF más ingesta de comida permanece sin modificaciones, al igual que las frecuencias rápidas. Frecuencia de muestreo 0.4 Hz , VF = vigilia forzada, LOG = logaritmo de la potencia.

GRÁFICA 1a



GRÁFICA 1b

GRÁFICA 2. En esta gráfica se ilustran los cambios de potencia total con respecto al grupo control, únicamente para los animales del grupo A. Cada curva conecta el promedio de 8 animales independientes para cada una de las experiencias ejecutadas durante la vigilia. El grupo control se considera como valor 0 y se muestran las diferencias con respecto al resto de las condiciones experimentales, los mayores cambios se presentan entre los 0.25-8 Hz de frecuencia. Se puede observar claramente que las 3 situaciones ejecutadas durante la vigilia como: vigilia forzada (VF), VF más estrés y VF más ingesta de comida generan respuesta diferentes en la actividad cerebral

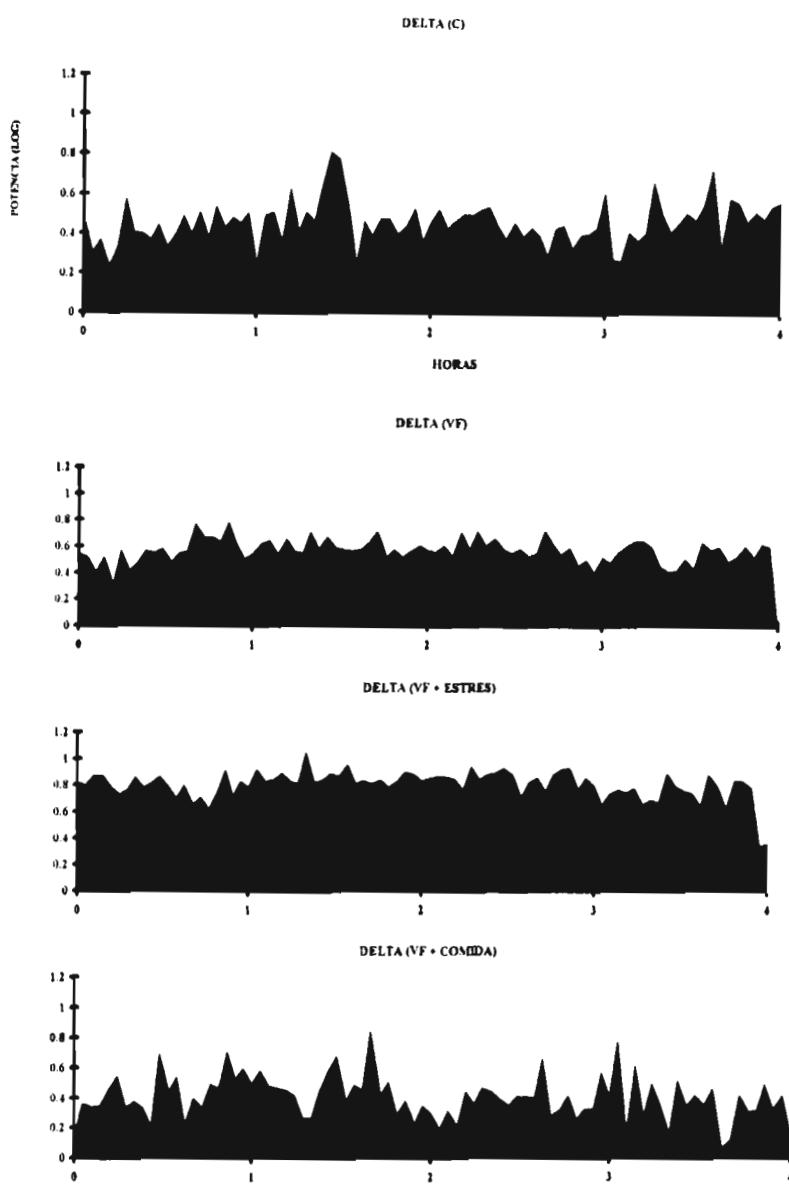


GRAFICA 2

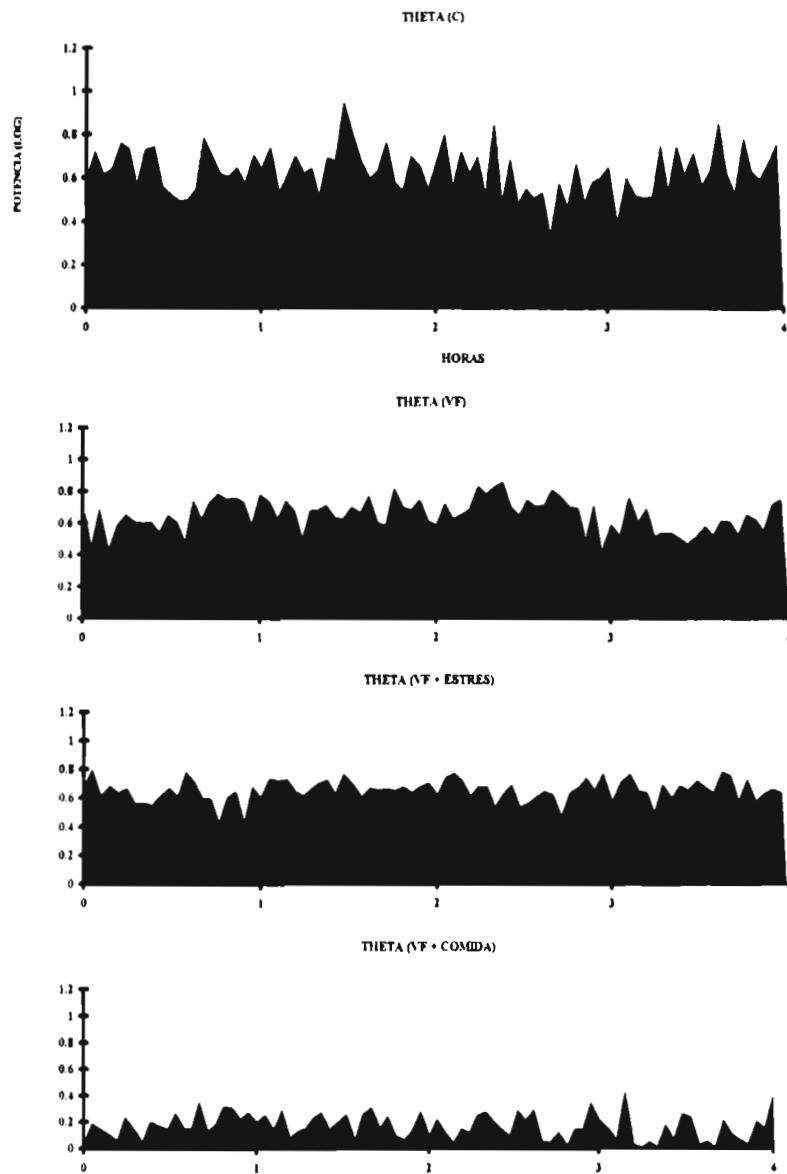
Por lo que se refiere a las diferentes frecuencias que componen la actividad eléctrica cerebral, tenemos que para el caso del grupo A tenemos los siguientes resultados: la banda delta, presenta un incremento con respecto al grupo control, en la potencia total en los grupos de VF y VF mas estrés, en donde de hecho este aumento es mayor. En el grupo de VF mas ingesta de comida se encontró que los valores de potencia total de la banda delta son muy similares a los del grupo control y ligeramente menores. Por lo que se refiere a la potencia total de la banda theta, esta permanece sin cambios en los grupos de VF y VF mas estrés, en donde los valores son muy similares a los del grupo control. Para el caso del grupo de VF mas ingesta de comida hay un dramática reducción de la potencia de esta banda, en relación al grupo control, así como entre los demás grupos experimentales. Para la banda alfa esta se presenta reducida en el grupo de VF y VF mas estrés y en el grupo de VF más ingesta de comida en donde la reducción es aun mayor con respecto al grupo control. Para el caso de la potencia total de la banda beta esta se reduce considerablemente en el grupo de VF, así como en los grupos de VF mas estrés y VF mas ingesta de comida.

Para los animales del grupo B, los cambios en la potencia total por banda son muy similares a los encontrados en el grupo A, estos cambios pueden observarse en la gráficas 3, 4, 5 y 6 para los animales del grupo A y en las gráficas 7, 8, 9 y 10 para los animales del grupo B. Por lo que se refiere a los espectros de potencia por hora, en la gráfica 11 y 12, se ilustran algunos ejemplos que muestran los espectros de potencia agrupados en fragmentos de 10 s, para los animales del grupo A en cada una de las horas de registro y en cada una de las condiciones experimentales. Se puede observar que la distribución, así como la potencia se modificaron en todos los grupos, tanto con respecto al grupo control., como entre ellos mismos. Los mayores cambios se presentaron en los grupos de VF más estrés y el de VF más ingesta de comida, principalmente por lo que se refiere a la primera y cuarta hora de registro, asimismo el grupo de VF también presentan un patrón de actividad diferente sobre todo entre la 2 y 3 hora de registro, como puede observarse en la gráfica antes mencionada. Para el caso de los animales del grupo B (gráfica 13 y 14), los resultados son muy comparables a los del grupo A. Es importante señalar, que los espectros de potencia conservan una tendencia en la distribución y potencia de las diferentes frecuencias.

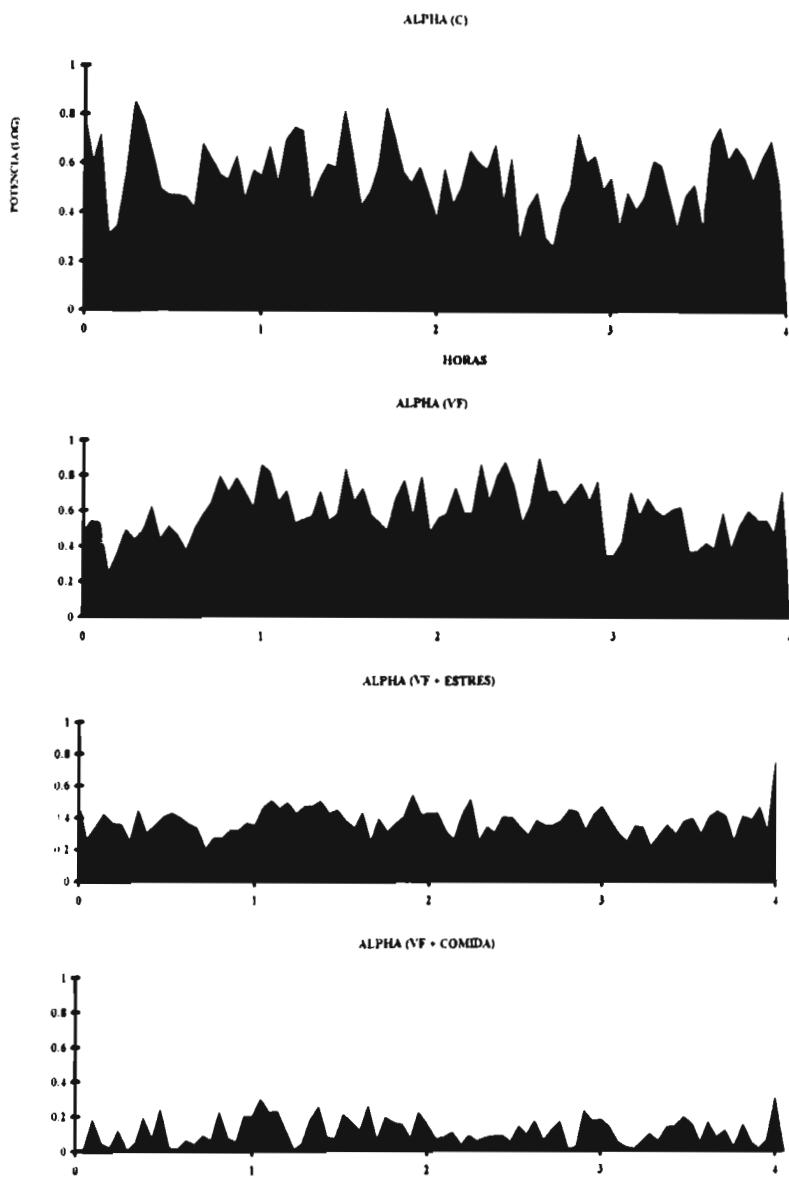
GRAFICA J



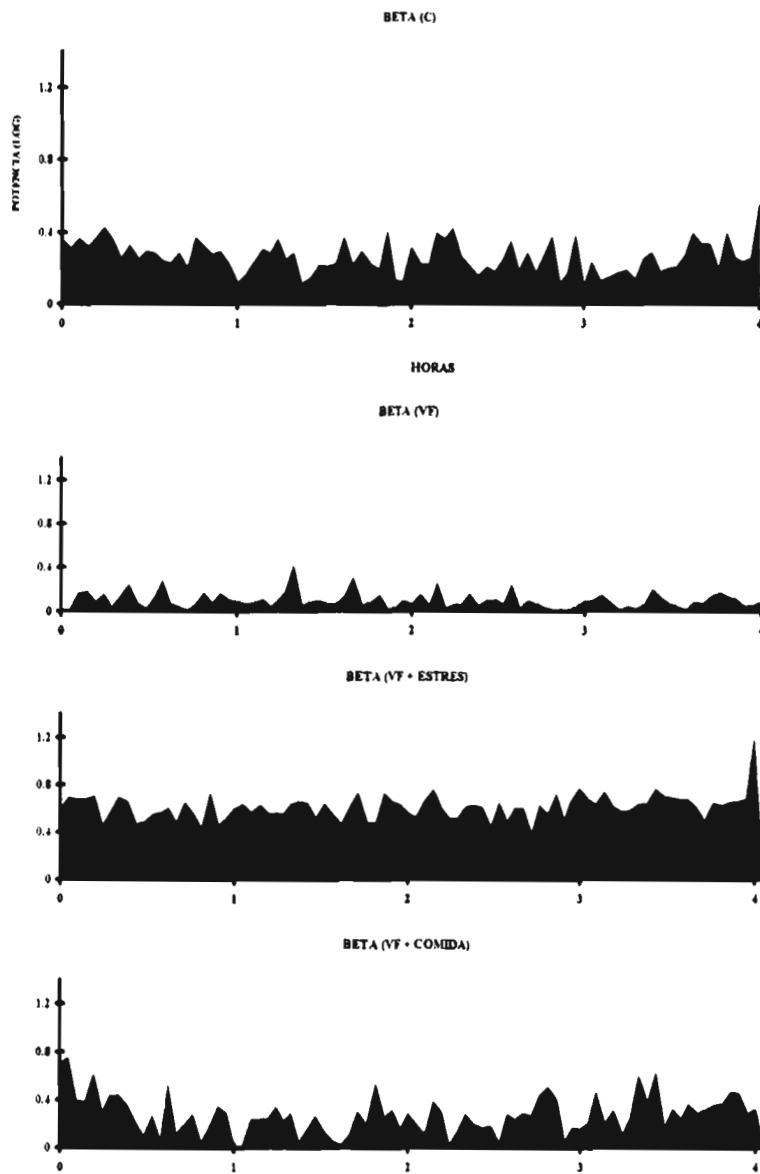
GRAFICA 4



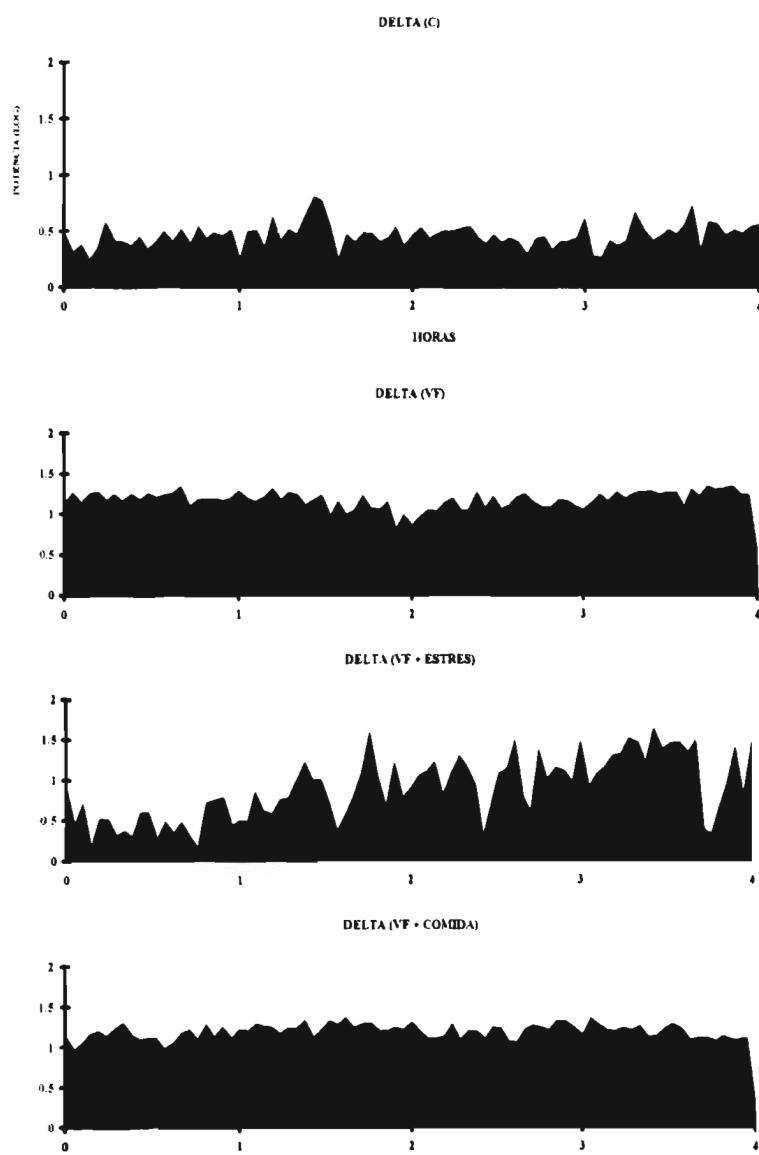
GRAFICA 5



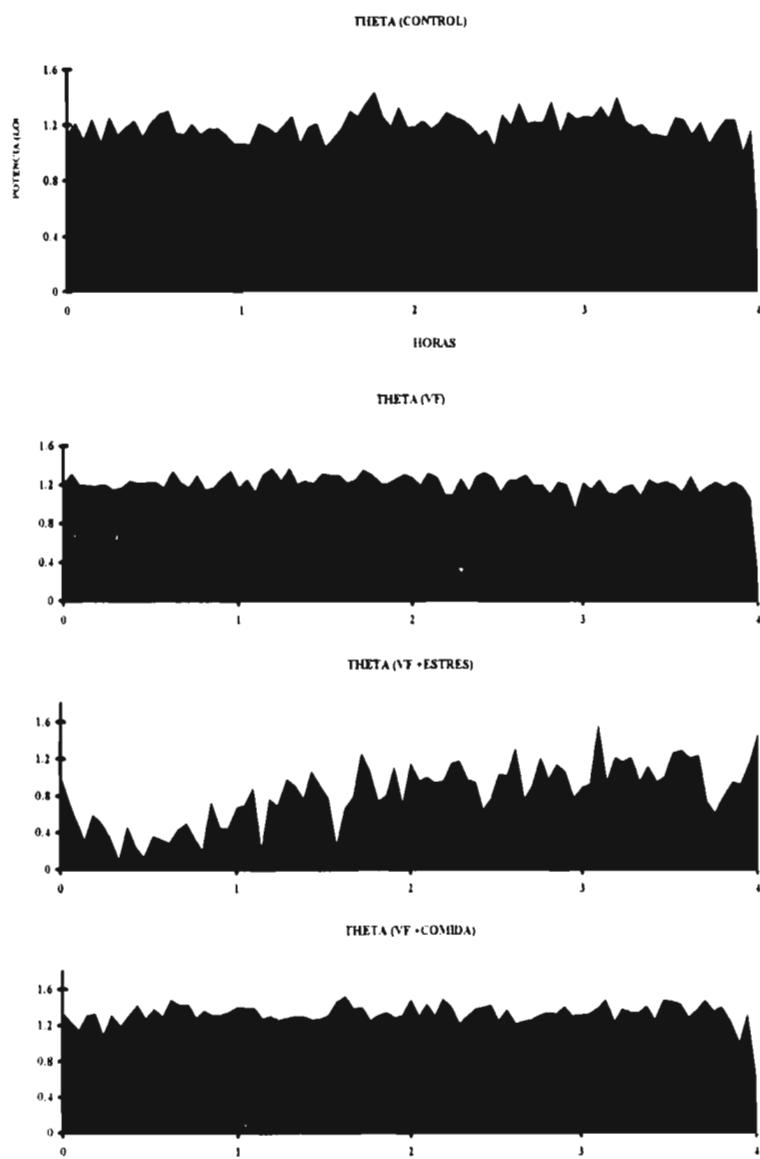
GRÁFICA 6



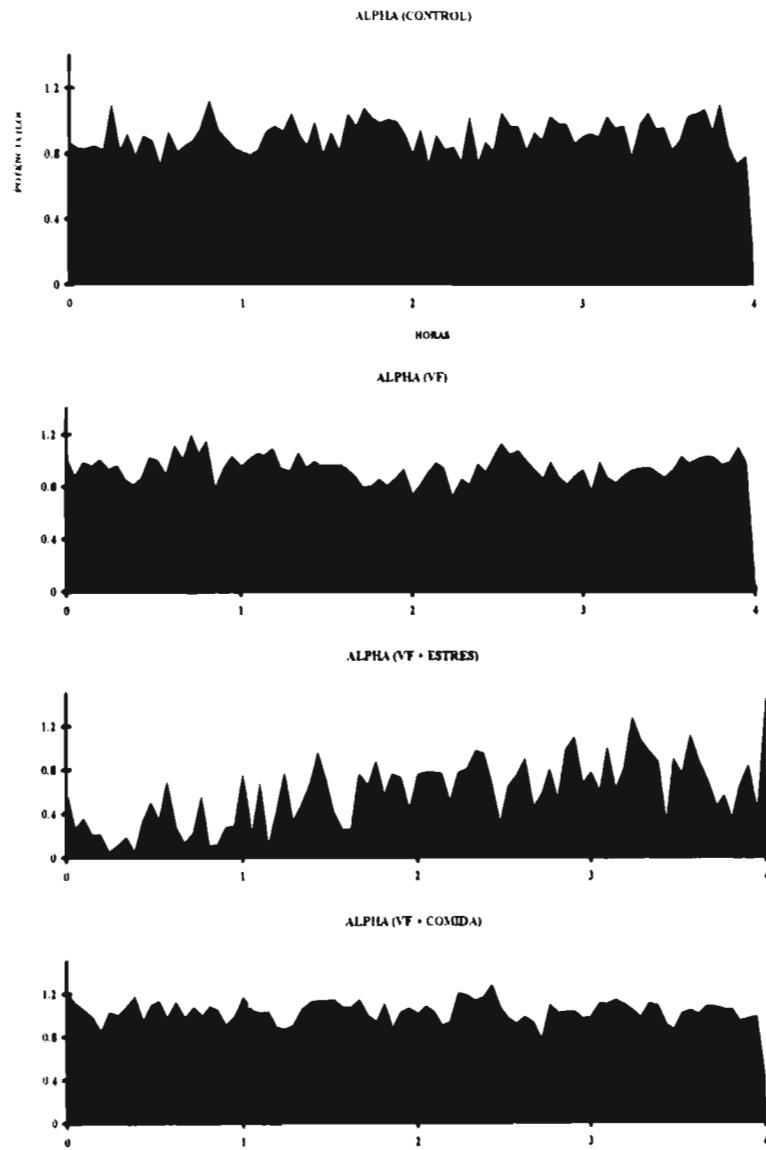
GRAFICA 7



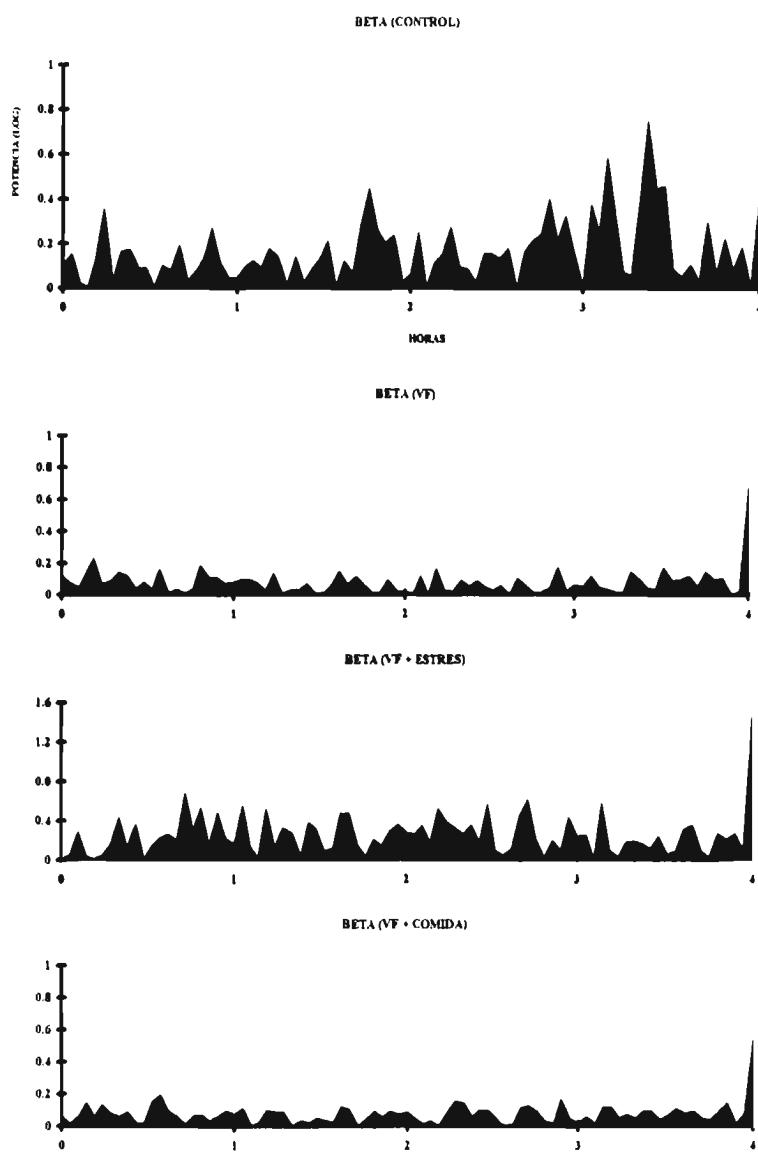
GRAFICA 8



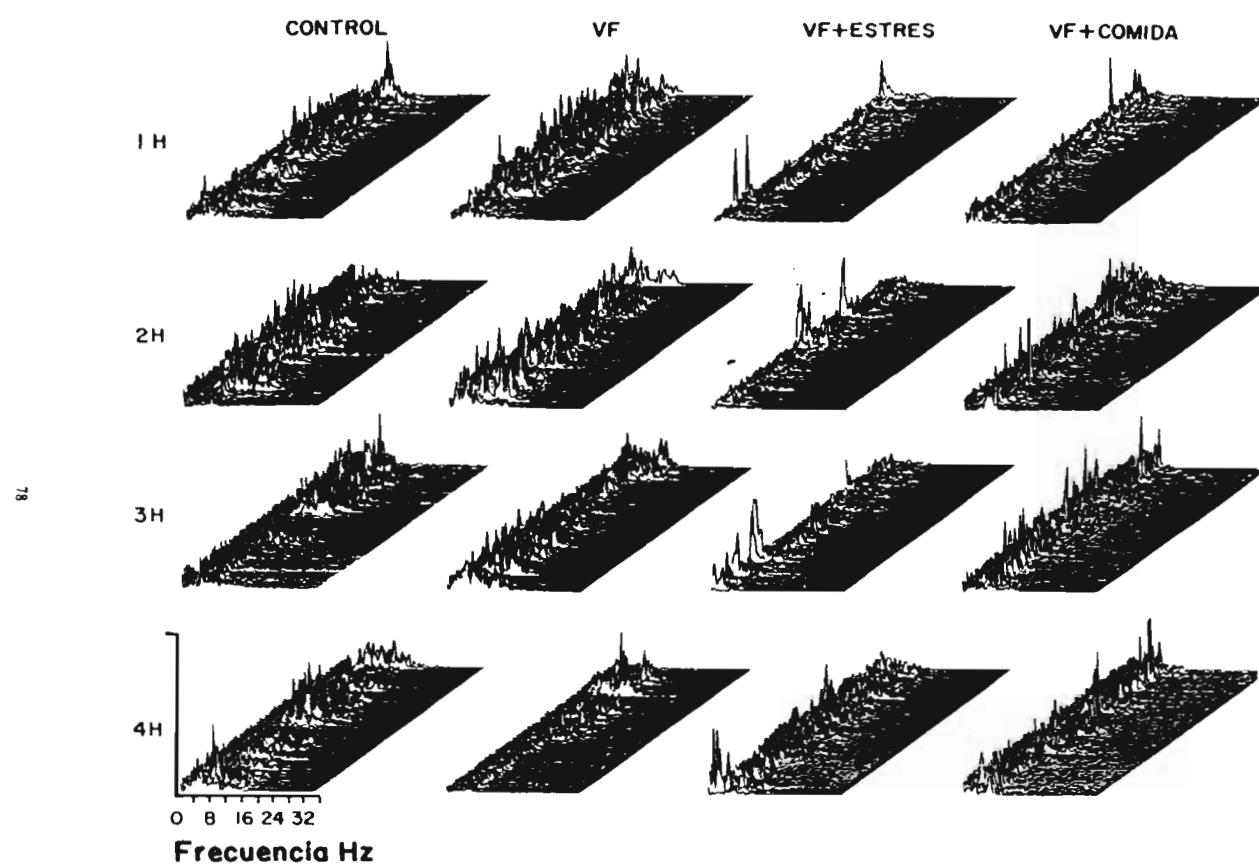
GRAFICA 9

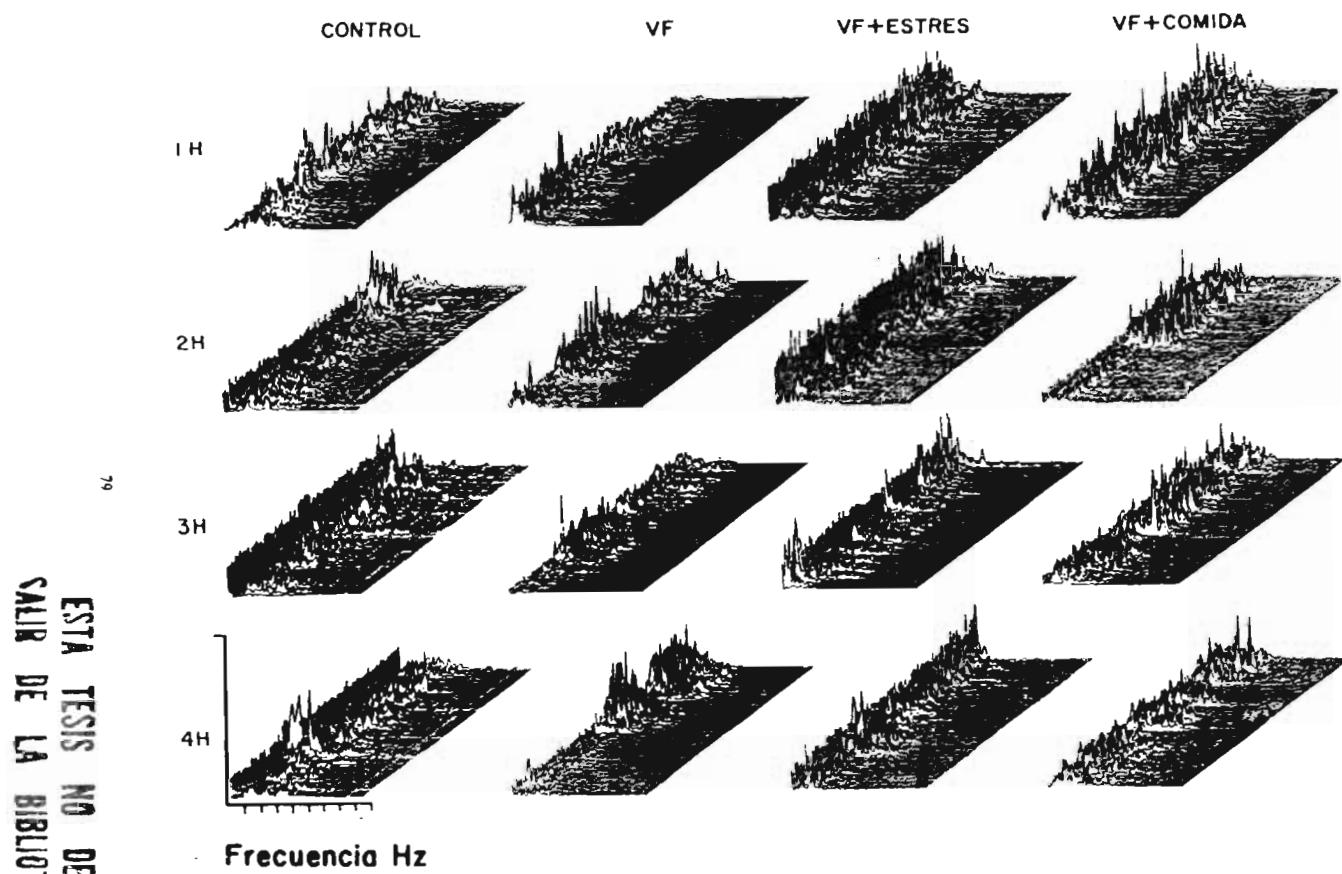


GRAFICA 10



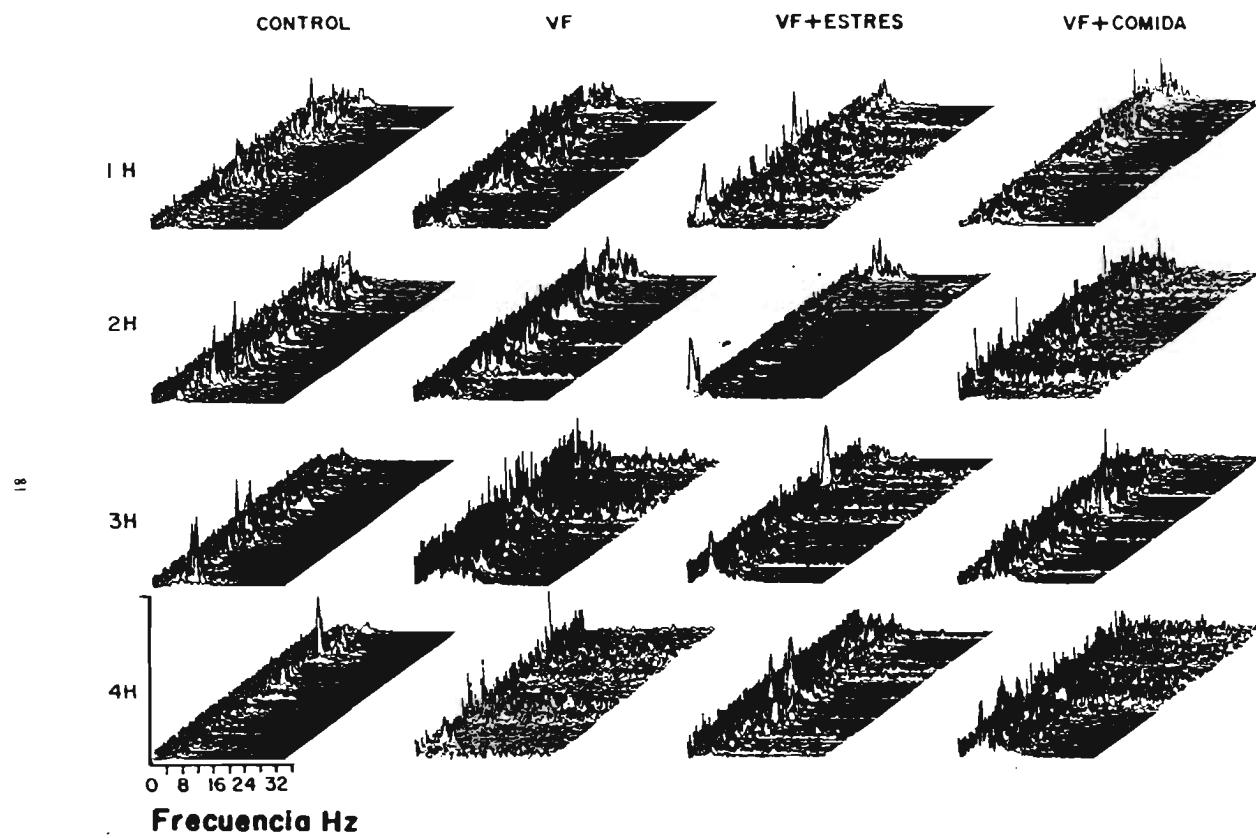
GRÁFICAS 11 y 12. En las siguientes gráficas se ilustran dos ejemplos de los espectros de potencia de los animales del grupo A (un animal diferente para cada condición experimental). Los espectros se representan por cada hora de registro, cada trazo representa 10 s. Se puede observar que la distribución y las frecuencias dominantes en cada hora de registro son diferentes en cada grupo experimental (VF = vigilia forzada, VF más estrés y VF más ingesta de comida), estas diferencias no solo son con respecto al grupo control, sino adicionalmente entre los mismos grupos.

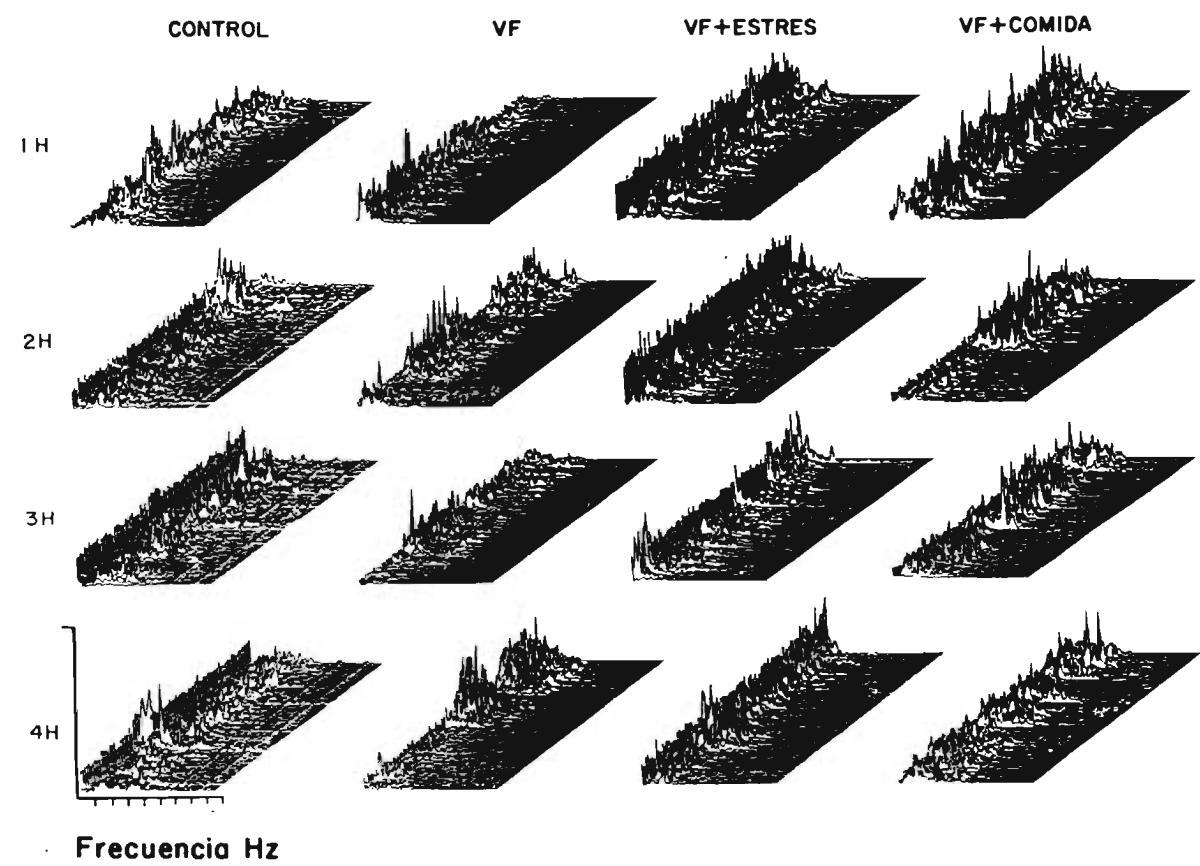




ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRÁFICA 13 y 14. En las siguientes gráficas se ilustran dos ejemplos de los espectros de potencia de los animales del grupo B (el mismo animal para cada condición experimental). Los espectros se representan por cada hora de registro, cada trazo representa 10 s. Se puede observar que la distribución y las frecuencias dominantes en cada hora de registro son diferentes en cada grupo experimental y similares a los espectros de potencia del grupo A (VF = vigilia forzada, VF más estrés y VF más ingesta de comida), estas diferencias no solo son con respecto al grupo control, sino adicionalmente entre los mismos grupos.





DISCUSIÓN

Para poder iniciar la discusión e interpretación de los resultados de este trabajo debemos de considerar los siguientes puntos: el trabajo que aquí se presenta se basa en una idea poco explorada, esto lo hace a la vez interesante, pero también difícil, pues los elementos teóricos para poder fundamentar cada uno de los resultados es escaso. No obstante, se cuenta con un serie mínima de trabajos que permitirá hacer una interpretación breve pero concisa de estos resultados; permitiendo con ello apoyar la hipótesis que sustenta este trabajo.

El sueño *per se* es factible de cualquier tipo de manipulación, es un estadio tan frágil que puede modificarse por un sinnúmero de manipulaciones: ingesta de comida, estrés, privación de sueño, aumento de temperatura ambiental, procesos infecciosos etc. Todas estas manipulaciones se han utilizado desde hace algunas décadas en la investigación del ciclo vigilia-sueño. Los resultados que se han obtenido en estos estudios son similares a los encontrados por nosotros. Sin embargo, el fundamento principal que sustenta aquellos y este trabajo es completamente diferente, esta diferencia radica en que consideramos que durante la fase de vigilia y las experiencias a las cuales un organismo se expone o lleva acabo durante esta, son las responsables de desencadenar una serie de eventos bioquímicos (síntesis de FIS) y que estos FIS son los responsables de modular al mecanismo de sueño. Una forma de evaluar estos cambios sobre el sueño, es a partir de la arquitectura o patrón de sueño subsecuente, observando como se modifican las diferentes fases del ciclo y por otro lado observar como la actividad cerebral cambia por medio del análisis de densidad espectral del EEG.

Los resultados que se presentan en este trabajo muestran que las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño son susceptibles de cualquier influencia externa, así como la respuesta del cerebro ante estos estímulos. En los tres grupos experimentales: vigilia forzada (VF), VF más estrés por inmovilización y en el grupo de VF más ingesta de comida, se encontraron diversos cambios en cada una de las fases que componen el ciclo vigilia-sueño, así como en el espectro de potencia del EEG.

Antes de iniciar la discusión directa de nuestros resultados, describiremos de forma breve algunos de los aspectos relacionados con el sueño y el análisis de densidad espectral del EEG. En los últimos años se han descrito una serie de trabajos cuya base teórica es el análisis de densidad espectral del EEG durante el sueño. Este análisis se ha realizado después de someter tanto a humanos, como gatos y roedores a períodos de privación total y parcial de sueño, por diferentes métodos (Borbély y Neuhaus, 1979, Borbély y col, 1981, Borbély y col, 1984, Tobler y Scherschlicht, 1989, Lancel y col, 1991). El objetivo principal de estos trabajos se basa en proponer que el ciclo vigilia-sueño es un proceso altamente regulado y que un alargamiento del periodo de vigilia tiene como resultado un aumento en la propensión a sueño (Borbély, A. 1982, Daan y Beersma, 1984, y Daan y col, 1984). Considerando que este aumento en la propensión a sueño puede ser medido a partir del aumento en la potencia de la banda de ondas lentas del EEG.

El paradigma experimental de este estudio se basa en estos trabajos, pero con otra intención. En el método que utilizamos, los animales de todos los grupos a excepción de los del grupo control se mantuvieron en vigilia forzada (VF) durante 4 horas, que es equivalente a ser privados de sueño total de forma manual. El objetivo de ello fue mantener a los animales bajo las mismas condiciones, además de observar si una actividad adicional es capaz de inducir nuevos cambios en la actividad del EEG. El resultado de ello fue favorable, encontramos que todas las experiencias a las cuales se sometieron los animales adicionadas a la privación de sueño o VF generaron cambios muy diversos e incluso mayores. Estos cambios se observaron no sólo a nivel del espectro de potencia del EEG, sino también a nivel de la arquitectura de sueño. Estos resultados son novedosos ya que no hay reportes sobre ello hasta ahora.

Primeramente consideraremos al grupo control como el grupo en donde se presenta, lo que denominaremos como el sueño "ideal", este estado lo definimos como la condición basal de sueño, donde los requerimientos del cerebro y del organismo permanecen sin cambios, porque las condiciones homeostáticas del organismo en general no han sido alteradas por algún estímulo externo.

Por lo que se refiere a los grupos experimentales el patrón de sueño se modificó considerablemente. En estos grupos el sueño altera su distribución a través del ciclo y tienden a incrementarse en la mayoría de los casos. En primer lugar se observó un aumento en la fase de sueño de ondas lentas y de sueño MOR, por consiguiente una reducción de la fase de vigilia. Este aumento, en las dos principales fases del ciclo vigilia-sueño, no es el mismo en cada condición experimental. Por lo tanto, tenemos que el grupo de VF más estrés es el que presenta el mayor incremento en el porcentaje de sueño de ondas lentas II y una reducción muy marcada de la latencia, lo cual sugiere que la presión de sueño después del estrés es muy fuerte. Asimismo el sueño MOR se ve alterado de forma considerable a nivel del porcentaje, lo cual afecta directamente a la frecuencia, adicionalmente se presenta un acortamiento de la latencia a esta fase de sueño casi de un 50% con respecto al control. Estos cambios en la arquitectura del sueño MOR pueden deberse a que el estrés por inmovilización es una situación extremadamente agresiva donde las variables fisiológicas involucradas en dichas situaciones responden. Entre las respuestas de estas variables tenemos la generación de un cascada de eventos bioquímicos en donde la secreción de péptidos y hormonas es fundamental. Dentro de este grupo de sustancias encontramos al factor liberador de corticotropinas (CRF), hormona adrenocorticotropa (ACTH), endorfinas, epinefrina y norepinefrina que a su vez afectan otros sistemas como frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y temperatura entre otras. Estas serie de eventos bioquímicos pueden ser los responsables de los cambios en la actividad cerebral y por consiguiente en la arquitectura de sueño. Varios estudios han demostrado que la administración i.c.v. de CRF incrementa el porcentaje de sueño de ondas lentas II, de sueño MOR y reduce su latencia (Opp y col., 1989, Marroso y col., 1990), resultados similares a los encontrados cuando el animal se somete a estrés únicamente, esto sugiere que muy posiblemente el CRF sea uno de los FIS involucrados en modular el mecanismo general de sueño, después de que un animal a sido sometido a una situación de estrés.

Por otra parte en estudios anteriores se había demostrado que 2 horas de estrés por inmovilización son suficientes para inducir un rebote de SMOR, muy similar al rebote

ocasionado por los métodos tradicionales de privación de esta fase (Kovalzon y Tsibulsky, 1984, Rampin y col, 1991) Dentro de los posibles mecanismos involucrados como los responsables de este rebote de SMOR se considera a los péptidos derivados de la familia de la propiomelanocortina (POMC) de la cual también forma parte la ACTH (Chastrette y col, 1990) La posibilidad de que alguno de estos péptidos sea el responsable de los cambios de la arquitectura de sueño y la potencia del EEG no es nula. Una de las conclusiones de este trabajo es que muy posiblemente la vigilia sea la fuente de varios procesos hormonales que tienen como fin inducir el sueño post-estrés.

Por lo que respecta a el grupo de vigilia forzada (VF), encontramos un aumento en el porcentaje de sueño de ondas lentas II, así como un incremento de la potencia de la banda delta. Estos resultados son similares a los reportados en roedores en donde un periodo de 6 horas de VF es suficiente para inducir un aumento en la potencia del EEG (Tobler y Borbély, 1990). Los cambios en la potencia del EEG implican que la actividad del cerebro se modifica como respuesta directa a la falta de sueño inducida por la VF. Estudios realizados en la década de los 70 demostraron que la privación de sueño genera un aumento de la excitabilidad neuronal, ya que induce una disminución del umbral necesario para generar convulsiones por medio de electrochoques (Cohen, 1970). Adicionalmente se ha observado que al privar a un animal durante periodos de hasta 72 horas, genera un aumento en la excitabilidad cortical. Lo cual se demostró por medio de potenciales provocados de la corteza piriforme los cuales se incrementan hasta en un 300% más de los niveles normales (Satinoff y col, 1971). Por el contrario, también se ha demostrado que la frecuencia de disparo de algunos grupos neuronales disminuye conforme aumenta el tiempo de privación, tal es el caso de las neuronas del locus coeruleus (Mallick y col, 1989). Estos trabajos sugieren que la actividad cerebral aumenta y diminuye en diferentes poblaciones celulares del cerebro, ante la falta de sueño puesto que la excitabilidad de las neuronas se modifica y que posiblemente estos cambios en los patrones de actividad neuronal sean cuantificables a partir del aumento o disminución de la potencia del EEG.

Por otra parte se ha demostrado que la privación de sueño produce una serie de cambios en algunos aspectos de la conducta de los organismos, por ejemplo aumento de la conducta sexual y de la agresividad, así como disminución de la capacidad de aprendizaje, de la reactividad emocional en pruebas de campo abierto y un incremento en las conductas exploratorias (Ogilvie, R., y Broughton, R., 1976, Smith, 1985 y Kovalzon y col, 1984) Estos cambios se han observado después de períodos prolongados de privación y en particular cuando se priva de SMOR. En nuestro trabajo el periodo de privación o de vigilia forzada es muy corto. Sin embargo, los cambios conductuales generados por los períodos muy largos de privación pueden ser interpretados como parte de la respuesta del organismo al desequilibrio que existe por la falta de sueño. Lo cual sugiere que el rebote de sueño (sueño lento y SMOR) tan pronunciado que se observa después de estos períodos, responde directamente al efecto que tienen estas variables y las posibles sustancias relacionadas con ellas, sobre la actividad cerebral y subsecuentemente sobre el patrón de sueño.

Adicionalmente, como una parte importante de los mecanismos involucrados en la privación de sueño. Se ha propuesto que en los animales privados de sueño existe la acumulación de los denominados FIS, los cuales se acumulan en el líquido cefalorraquídeo (LCFR) durante los períodos prolongados de vigilia. Esto se demostró al inducir sueño en gatos insomnes, a los cuales se les administro LCFR de gatos privados de sueño (Prospéro-García y col, 1986). Se ha sugerido que uno de los posibles FIS responsable de inducir el rebote de SMOR en los animales privados de sueño, podría ser el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP). Se ha probado que al extraer inmediatamente el LCFR de animales privados de SMOR, por medio del método de la plataforma, el rebote de sueño en estos animales se abole. Asimismo, se probó por medio de la técnica de radioinmunoensayo, que una de las sustancias presentes en el LCFR de los animales privados de SMOR era el VIP (Jiménez-Anguiano, A., y col, 1993). Este experimento apoya nuestra hipótesis de que alguno de los FIS que se producen y acumulan durante la fase de vigilia prolongada puedan ser los responsables de la generación del sueño post-privación.

Para el grupo de vigilia forzada mas ingesta de comida, los resultados muestran que la arquitectura de sueño tiene otro patrón completamente diferente a el resto de los grupos; el porcentaje de sueño de ondas lentas II aumenta, teniendo un reducción también en la latencia, el sueño MOR se incrementa en el porcentaje, se reduce la latencia y aumenta la frecuencia. Este aumento es totalmente diferente a el resto de los grupos (VF y VF + estrés), de hecho es mayor para el caso de los animales del grupo B. Es importante señalar que en los resultados se puede observarse una tendencia en los valores de cada una de las fases entre los dos grupos (A/B), aunque cabe aclarar que no es igual. Estas diferencias mínimas pueden explicarse en términos de las variaciones entre individuos, más que por efecto directo de la manipulación, lo cual es muy evidente si observamos los cambios en la potencia del EEG entre los grupos A y B

Retomando al grupo de ingesta de comida, los cambios en la arquitectura de sueño, muestran que una manipulación diferente, como lo es la ingesta de comida genera cambios en el sueño subsecuente, que muy probablemente estén relacionados con los eventos bioquímicos involucrados con la conducta en cuestión. Una variedad de estudios ha demostrado que un péptido de 8 residuos de aminoácidos, llamado colecistocinina o CCK-8. Es una de las hormonas intestinales que mayor participación tiene en la regulación de la saciedad. Uno de los mayores y mas estudiados efectos es que reduce la ingesta de alimento después de comer (Gibbs y col, 1973). Por lo cual se le atribuyen funciones reguladoras de la ingesta de comida y del control de la saciedad.

Asimismo, se ha observado que la administración de CCK en ratas va seguida de una secuencia de eventos conductuales característicos, propios del organismo después de comer. Estas características que se agrupan bajo el nombre de "síndrome de la saciedad" culminan con un estado de reposo (Antin y col, 1975). Este estado con lleva a una reducción de la actividad motora (Crawley, 1985). Sin embargo, se han observado períodos cortos de sueño después de comer (sueño post-prandial) Se ha sugerido que el sueño post-prandial es un componente de la manifestación conductual de la saciedad, por lo tanto el estado de reposo observado después de la inyección de CCK puede corresponder a un estado de sueño (Kapás y col, 1988).

Estos estudios apoyan la idea de que un FIS, en este caso el CCK sea el responsable de inducir los cambios observados en el sueño post-prandial de este trabajo. Los efectos que se obtuvieron en la arquitectura de sueño, básicamente aumento en el porcentaje de sueño de ondas lentas II y disminución de la latencia a sueño MOR y así como un aumento en el porcentaje sueño MOR son muy similares a los reportados cuando se administra ya sea de forma i.c.v. o intraperitoneal esta hormona (Mansbach y Lorenz, 1983; Rojas-Ramirez, y col. 1982; DeMesquita y Haney, 1986). Asimismo se ha observado que esta hormona incrementa la potencia de la actividad de bajo voltaje, entre los 0.4 y 6 Hz (Kapas y col., 1988), sugiriendo con ello que promueve el sueño no-MOR o sueño lento. Cabe señalar que en estos trabajos se utilizaron diferentes dosis de CCK y el efecto fue diferente en cada una de ellas, a dosis mayores el efecto es mayor.

Por lo que se refiere a los espectros de potencia por cada hora de registro y para cada una de las frecuencias agrupadas por bandas, se puede apreciar que los cambios en la potencia a través del tiempo, son muy diversos, tanto entre condición experimental como entre las horas de registro. Lo cual sugiere que estos cambios están relacionados directamente con los valores de potencia relativa de la gráfica Ia/Ib y con la alternancia de fases del ciclo vigilia-sueño a través del periodo de registro. Por lo tanto, este tipo de cambios reflejan que la actividad cerebral y por lo tanto el patrón de sueño son totalmente diferentes en cada condición. Estos resultados sugieren la existencia de un sueño post-privación, un sueño post-estrés y un sueño post-prandial. Estos "tipos" de sueño por llamarlos de alguna manera, tienen el mismo mecanismo de generación de sueño, distribuido a lo largo del tallo cerebral y hacia el cerebro anterior; sin embargo el mecanismo que lo produce, a partir de diferentes FIS es lo que lo hace diferente. Posiblemente existe un patrón de sueño y de actividad cerebral específico para cada una de las múltiples situaciones a las que estamos expuestos cuando estamos despiertos.

Un punto importante de señalar es que en este trabajo, no se demuestra que el sueño lento, el sueño MOR o inclusive la vigilia sean diferentes en cada situación experimental, por lo que se refiere al análisis de la potencia del EEG. Esto fue debido a problemas técnicos en

el procesamiento de la señal. Sin embargo, se demuestra que a nivel de la arquitectura de sueño si lo son, esto sugiere en gran medida que si las fases del ciclo vigilia-sueño se modifican tanto en valores, como en su distribución a través de un periodo de registro, seguramente la actividad de cerebro también se está modificando, puesto que responde diferente a cada evento. Además de que el análisis global de la potencia total del EEG, así como el análisis por banda de frecuencia , así lo demuestra.

Resumiendo, el mecanismo de sueño es el mismo, lo que los hace diferentes, es como se presenta y distribuye cada una de sus fases y la relación que estas guardan con el tipo de actividad cerebral en un momento determinado. Estos cambios están modulados por los factores inductores de sueño que estén involucrados y los cuales están estrechamente relacionados con la experiencia, evento, situación etc. que se llevó a cabo durante la fase de vigilia.

Finalmente en recientes publicaciones (Skaggs y McNaughton 1996) se ha demostrado que la actividad eléctrica de un grupo de neuronas de una porción del hipocampo, presenta un patrón de actividad de disparo mayor durante un breve periodo de sueño. La relevancia de ello es que este aumento en la frecuencia de disparo de este grupo de neuronas, es después de someter a los animales a una tarea de exploración espacial, es decir a una experiencia durante la fase de vigilia. Seguramente la variación en la potencia del EEG que se presentó en los grupos experimentales, sea producto directo de los cambios en los diferentes niveles de excitabilidad celular de varios grupos de neuronas, distribuidas a diferentes escalas del cerebro. Este trabajo apoya de forma contundente que una experiencia, evento o actividad que se lleva a cabo cuando estamos despiertos, influye directamente sobre el grado de actividad cerebral cuando dormimos.

Así pues, falta mucho trabajo por hacer, las pruebas experimentales hasta hoy son pocas, las especulaciones muchas. Pero conforme se vaya avanzando en la disección minuciosa de cada una de las variables que modifican al sueño, de los factores inductores de sueño involucrados y de los posibles mecanismos de acción, se podrá tener un panorama mas amplio de este complicado fenómeno que es el sueño.

CONCLUSIONES

- I. Sugerimos que cada una de las experiencias, eventos, situaciones etc., que se llevan acabo durante la fase de vigilia tienen un impacto distinto sobre el ciclo vigilia-sueño.
- II. El sueño es un estado altamente influenciable por el medio externo, de tal manera que existe una estrecha relación entre la fase de actividad y de sueño.
- III. Sugerimos que posiblemente existen diferentes patrones de sueño, diferenciados por su arquitectura de sueño y la actividad del EEG.

APÉNDICE I

Adicionalmente en otra serie de experimentos realizados en nuestro laboratorio, se demostró la segunda parte de este hipótesis, por llamarlo así de alguna manera. Recordemos que consideramos que diferentes núcleos o áreas del cerebro al ser influenciadas por las experiencias previas de la vigilia. Podrían ser las responsables de inducir diferentes patrones de sueño, vía algún FIS.

Para poder medir el grado de actividad neuronal en respuesta a un estímulo, en nuestro laboratorio se ha utilizado la inmunohistoquímica para la proteína Fos, codificada por el proto-oncogen c-fos en algunos estudios de sueño (Merchant-Nancy, H y col, 1992 y 1995). Esta proteína permite medir el grado de actividad neuronal, permitiendo con ello construir mapas, que de alguna manera reflejan los posibles circuitos involucrados con respecto a un estímulo dado. Describir la técnica de estos experimentos no es el objetivo de esta tesis. Sin embargo se puede comentar que siguiendo el mismo paradigma los resultados mostraron lo siguiente: en el grupo control la expresión de c-fos fue muy baja. Por el contrario en el grupo de VF se presentaron incrementos de expresión de Fos en la: estria terminalis, núcleo paraventricular talámico, dorsomedial talámico, lateral hipotalámico, substancia gris periacueductal y en el núcleo parabraquial. En el grupo de VF mas estrés se presentó una mayor expresión de c-fos en las mismas estructuras del grupo de VF, pero adicionalmente en el núcleo acumbens, núcleo central de la amigdala, área preóptica lateral, núcleo pendunculo pontino tegmental, núcleo pontis y núcleo locus coeruleus. En el grupo de VF mas ingesta de comida incluyó cambios en la corteza piriforme, núcleo acumbens, núcleo paraventricular, lateral y dorsomedial hipotalámico, substancia gris periacueductal, núcleo pontis, parabraquial lateral y del tracto solitario. En contraste no se observó inmunoreactividad en el septum lateral y el núcleo de la estria terminalis. El número de neuronas inmunoreactivas de las áreas analizadas en cada condición pueden apreciarse en la tabla 1. Estos resultados apoyan la hipótesis y sugieren que estas áreas del cerebro pueden ser las responsables de los efectos sobre los diferentes patrones de sueño y de la actividad

del EEG. En la figura 2 se muestra un diagrama que representa las diferencias con respecto al control, de los diversos patrones de expresión de c-fos en un corte sagital de cerebro de rata. Se observa claramente que los circuitos neuronales involucrados son diferentes para cada caso

TABLA 2. Efecto de diferentes estímulos de la vigilia: (VF) vigilia forzada, (VFE) VF mas estrés, (VFC) VF mas ingesta de comida sobre la expresión del proto-onogen c-fos en diferentes áreas del cerebro. ($p<0.01$) con respecto al grupo control

Estructura	Control	VF	VFE	VFC
TELENCEFALO				
Corteza piriforme	3.1 ± 1.2	30.1 ± 3.3^a	40.4 ± 3.6^a	28.7 ± 4^a
Corteza frontal	30 ± 2	30.6 ± 2.8	31.6 ± 3.2	33.3 ± 3.8
Septum lateral	24.7 ± 1.6	45.3 ± 2.4^a	54.2 ± 2.8	23.5 ± 2.4
n. de la estria terminales estriado	23.4 ± 1.7	36.1 ± 2.6^a	43.5 ± 2.5	23.7 ± 2.9
n. central de la amigdala	18.5 ± 1.6	20.1 ± 3.2	17.6 ± 3.6	19.3 ± 2.9
n. acumbens	21.2 ± 2.6	20 ± 0.9	35.7 ± 3.4^a	20.1 ± 2.6
	3.7 ± 1.3	4.5 ± 1.7	5.6 ± 1.3^a	6.2 ± 1.8^a
DIENCEFALO				
n.talámico	7 ± 1.3	23 ± 4.1^a	43.4 ± 4^a	24.2 ± 1.9^a
paraventricular				
área preóptica lateral	12.5 ± 1.3	13.3 ± 2.6	25.5 ± 2	10.6 ± 2.3
n. supraquiasmático	11.8 ± 1.6	10.5 ± 2.9	12.2 ± 1.2	8.2 ± 2.1
n. hipo. dorsomedial	9.8 ± 1.7	15.4 ± 1.4^a	13.5 ± 1.5^a	25.7 ± 4.7^a
n. hipo. lateral	5.2 ± 2.9	11 ± 1.3^a	12.7 ± 2.5^a	12.1 ± 2.7^a
PUENTE Y MEDULA				
materia gris central	2.1 ± 0.7	15.4 ± 1.6^a	11.8 ± 3.2^a	12.2 ± 2.4^a
n. parabraquial lateral	1.3 ± 0.7	4.2 ± 0.9	4.6 ± 2^a	7.5 ± 2.2^a
n. tegmental pen. pontino	5.2 ± 1.7	7.1 ± 1.7	9.5 ± 2.3^a	5.6 ± 1.4
locus coeruleus	2.3 ± 1.3	3.1 ± 1.1	11.1 ± 3.8^a	2.3 ± 0.9
núcleo del rafe dorsal	7.6 ± 1	4.6 ± 2.7	4.5 ± 2.9	3.3 ± 2.5
núcleo pontino	5 ± 1.5	3.5 ± 2.3	17.4 ± 3.6^a	15.7 ± 1.9^a
n. del tracto solitario	11.5 ± 3	13 ± 1.2	10.3 ± 2.4	18.8 ± 4.3^a

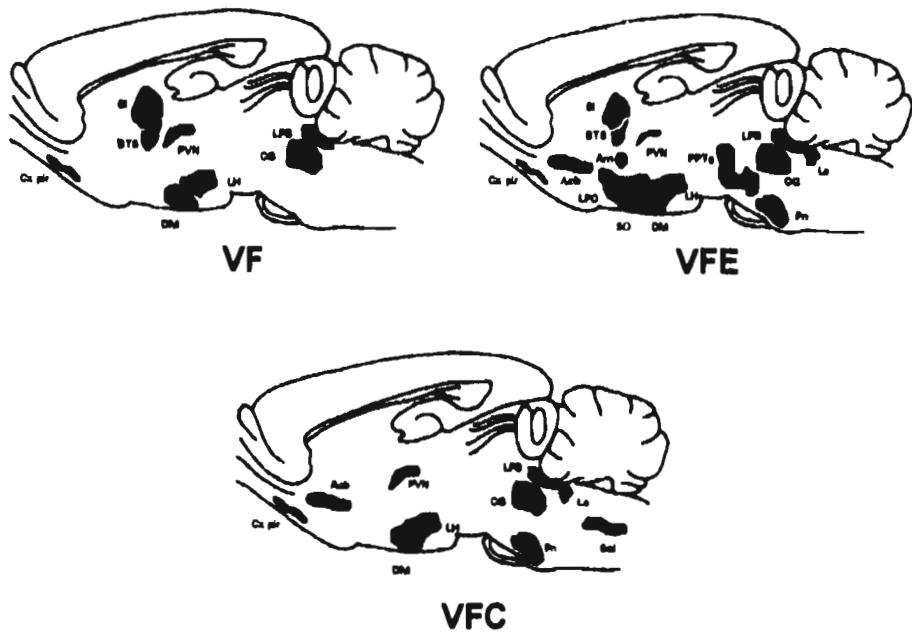
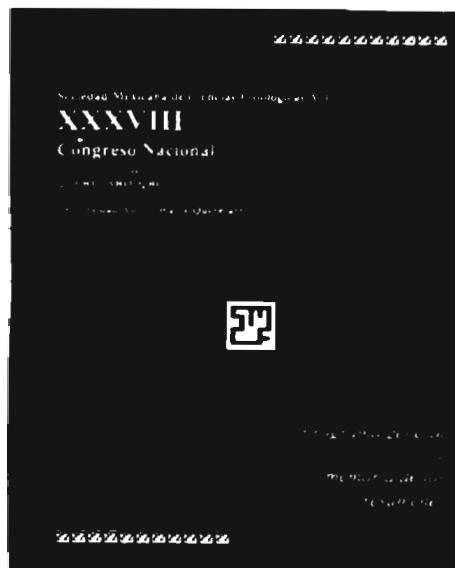


FIGURA 2. En esta figura se esquematizan los diferentes patrones de expresión del proto-oncogen *c-fos* en diferentes áreas del cerebro de rata. Observe que diferentes poblaciones celulares son activadas como resultado de las experiencias ejecutadas durante la vigilia previa. Algunas poblaciones celulares son similares y otras diferentes. En color rojo se representan las áreas de mayor inmunoreactividad a *c-fos*. En color negro las áreas de menor inmunoreactividad. VF = vigilia forzada VFE = VF más estrés VFC = VF más ingestión de comida

APÉNDICE II

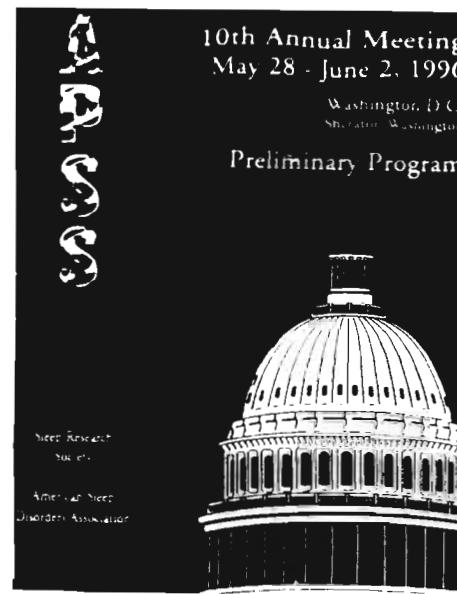
En este apéndice se muestran los resúmenes de congresos nacionales e internacionales en los cuales este trabajo se presentó. Agradezco la cooperación de cada uno de los coautores que en ellos participaron. Principalmente la colaboración y ayuda técnica del Ing. Arturo Vega González, porque sin su contribución este trabajo hubiera sido aun más difícil. Así como también la entusiasta participación de Anabel Jiménez (ahora Dra. Jiménez) por dedicar parte de su tiempo a la realización de las cirugías, el montar cada uno de los experimentos, el de pasar largas horas frente a la computadora, por la entrega que con interés hiciste por este trabajo, que también es tuyo. Gracias



REUNION ANUAL DE ESTUDIANTES DE
INVESTIGACION BIOMEDICA Y DE LA SALUD
1996

RESUMENES DE TRABAJOS DE INVESTIGACION

24 Y 25 de Octubre de 1996



Preliminary Program



THURSDAY, MAY 10



BIBLIOGRAFÍA

Adrien, J., y Dugovic, C., PS-inducing factors and the noradrenergic system. En: Endogenous Sleep Substances and Sleep Regulation. S. Inoué y A., Borbély. Jap. Sci. Soc. Press, pp. 227-236. 1985.

Antin, J., Gibbs, J., Holt, J., Young, R., y Smith, G., Cholecystokinin elicits the complete behavioral sequence of satiety in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1975, 784-790.

Axelrod, J., y Reisine, T., Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science*, 24: 452-458.

Benington, J., y Heller, C., REM-sleep timing is controlled homeostatically by accumulation of REM-sleep propensity in non-REM sleep. *Am. J. Physiol.* 1994, R1992-R1999.

Bo Gao., Franken, P., Tobler, y Borbély, A., Effect of elevated ambient temperature on sleep, EEG spectra, and brain temperature in the rat. *Am. J. Physiol.* 1995, 37: R1365-R1373.

Borbély, A., A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol.* 1982, 1: 195-204.

Borbély, A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, Y., y Lehman, D. Sleep deprivation: effects on sleep stages and EEG power density in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1981, 51: 483-493.

Borbély, A., Sleep in the rat during food deprivation and subsequent restitution of food. *Brain Res.* 1977, 124: 457-471

Borbély, A., Tobler, y Hanagasioglu, M., Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. *Behavioral Brain Res.* 1984, 14: 171-182.

Borbély, A., y Neuhaus, H., Sleep deprivation: effects on sleep and EEG in the rat. *J. Comp. Physiol.* 1979, 133: 71-87.

Borbély, A., y Tobler, Y., The search for an endogenous sleep substance. *TIPS*. 1980, 1: 356-358.

Bremer, F., Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral "isole". *C R. Soc Biol. (Paris)*, 1935, 118: 1241.

Brummer-Deprés, P., Lèvi, F., Metzger, G., y Touitou, Y., Light-induced suppression of the rat circadian system. *Am. J. Physiol.* 1995, 268: R1111-R1116.

Carli, G., Armengol, V., y Zanchetti, A., Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. *Science*. 1963, 140: 677-679.

Carli, G., Armengol, V., y Zanchetti, A., Brain-stem limbic connections and the electrographic aspects of deep sleep in the cat. *Arch. Ital. Biol.* 1965, 103: 725-750.

Cady, A., Kotani, S., Shiba, T., Kusumoto, S., y Krueger, J., Somnogenic activities of synthetic lipid A. *Infect. Immun.* 1989, 57: 396-403.

Cohen, H., y Dement, W., Sleep changes in threshold to electroconvulsive shocks in rats after deprivation of paradoxical phases. *Brain Res.* 1970, 22: 421-422.

Cohen, H., y Komatsuzaki, A., Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation. Evidence for integration in oculomotor pathways. *Expl. Neurol.* 1972, 35: 101-117.

Corsi Cabrera, M., Ponce de Leon, M., Juarez, J., y Ramos, J., Effects of paradoxical sleep deprivation and stress on the waking EEG of the rat. *Physiology and Behavior*. 1994, 55: 1021-1027.

Curthoys, S., Nakao, S., y Markham, C. Cat medial pontine reticular neurons related to vestibular nystagmus: Firing pattern, location and projection. *Brain Res.* 1981, 222: 75-94.

Chastrette, N., Cespuglio, R., y Jouvet, M., Proopiomelanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat. Part I. Hypnogenic properties of ACTH derivatives. *Neuropeptides*, 1990, 15: 61-74.

Chastrette, N., y Cespuglio, R., Influence of proopiomelanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat. *Neurosci. Lett.* 1985, 62: 365-370.

Crawley, J., Clarification of the behavioral function of peripheral and central cholecystokinin: two separate peptide pools. *Peptides*. 1985, 2: 129-136.

Creutzfeldt, O., y Houchin, J., Neuronal basis of EEG waves. En: Rémond, A., (Ed) *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Elsevier, Amsterdam, vol. 2, parte C., 1974, pp. 5-55.

Daan, S., Beersman, D., y Borbély, A. Timing of human sleep recovery process gated by circadian pacemaker. *Amer. J. Physiol.*, 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15) 1984, R161-R178.

Daan, S., y Beersman, D. Circadian gating of human sleep and wakefulness. In Moore-Ede M. C. y Czeisler C. S. (Eds), Mathematical Modeling of Circadian sleep-Wake Cycle. Raven, New York, 1984, pp. 129-158.

Danguir, J., Intracerebroventricular infusion of somatostatin selectively increases paradoxical sleep in rats. *Brain res.* 1986, 367: 26-30.

Danguir, J., y Nicolaidis, S., Chronic intracerebroventricular infusion of insulin causes selective increase of slow wave sleep in rats. *Brain Res.* 1984, 306: 97-103.

Datta, P., y King, M., Melatonin effects on brain and behavioral. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1980, 4: 451-458.

DeMesquita, S., y Haney, W., Effect of chronic intracerebroventricular infusion of cholecystokinin on respiration and sleep. *Brain Res.* 1986, 378: 127-132.

Drucker Colin, R., The function of sleep to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behavioral Brain Res.* 1995, 69: 117-124.

Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, J., Fernandez-Cancino, F., y Oksenberg, A., Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor?. *Peptides.* 1984, 5: 837-840.

Drucker-Colin, R., Spanis, C., Hunyadi, J., Sassin, J., y McGaugh, J., Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. *Neuroendocrinology.* 1975, 18: 1-8.

Findlay, A., y Hayward, J., Spontaneous activity of single neurones in the hypothalamus of rabbits during sleep and waking. *J. Physiol.* 1969, 201: 237.

Frech, J., Magoun, H., Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1952, 68: 591.

García-García, F., Mapeo de la actividad neuronal por medio de la expresión del proto-oncogen c-fos en el diencefalo en relación a la duración del sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR). Tesis de Licenciatura, 1994, pp. 84.

Gibbs, J., Young, R., y Smith, G., Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp. Physiol. Psychol.* 1973, 84: 488-495.

Goebel, H., Komatsuzaki, A., Bender, M., y Cohen, B., Lesions of the pontine tegmentum and conjugate gaze paralysis. *Archv. Neurol.* 1971, 24: 431-440.

Graf, M., y Kastin, J., Delta-sleep inducing peptide (DSPI): a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1984, 8: 83-93.

Harmony, T., y Alcaraz, V., Daño cerebral, diagnóstico y tratamiento. Ed. Trillas, México, 1987, pp. 63-104.

Hayaishi, O., Sleep-wake regulation by prostaglandins D2 and E2. *J. Biol. Chem.* 1988, 263: 14593-14596.

Heuser, G., Ling, G., y Kluver, M., Sleep induction by progesterone in the preoptic area in cats. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1967, 22: 122-127.

Hobson, A., McCarley, R., y Wyzinski, W., Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*. 1975, 189: 55-58.

Hobson, A., The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1965, 19: 41-62.

Honda, K., Komoda, Y., y Inoué, S., Oxidized glutathione as another active component of sleep-promoting substance (SPS). II. Somnogenic activity in unrestrained rats. 1990. *Sleep Res.* 19: 61.

Inoué, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R., y Hayaishi, O., Differential sleep-promoting effects of three sleep substances diurnally infused as unrestrained rats. Proc. Natl. Acad. Sci. 1984, 81: 6240-6244.

Ito, K., y Mizuno, N., Direct projections from the mesodiencephalic midline areas to the pericruciate cortex in the cat: An experimental study with horseradish peroxidase method. Brain Res. 1976, 116: 492-497.

Jacobs, B., y McGinty, D., Amygdala unit activity during sleep and wakefulness. 1971. Exp. Neurol. 33: 1-5.

Jiménez-Anguiano, A., Baéz-Saldaña, A., Drucker-Colin, R., Cerebrospinal fluid (CSF) extracted immediately after REM sleep deprivation prevents REM rebound and contains vasoactive intestinal peptide (VIP). Brain Res. 631: 345-348, 1993.

Jones, B., Basic Mechanism of sleep-wake states. En: J. Krueger, T. Roth y E. Dement (Eds). Principles of sleep medicine. Saunders Ed. New York, 1989, pp. 121-138.

Jouvet, M., Neuromodulateurs et facteurs hypnogènes. Rev. Neurol. (Paris). 1984, 140: 389-400.

Jouvet, M., Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. 1962, 100: 125-130.

Jouvet, M., The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergeb Physiol. 1972, 64: 165-172.

Kaneko, C., Evinger, C., y Fuchs, A. role of cat pontine brts neurons in generation of saccadic eye movements. J. Neurophysiol. 1981, 46: 387-408.

Kant, J., Pastel, R., and Covington, P., Effects of chronic stress on sleep in rats. *Physiol. Behav.* 1995, 57: 359-365.

Kapás, L., Obal, F., Jr., Alföldi, P., Rubicsek, G., Penke, B., y Obal, F., Effects of nocturnal intraperitoneal administration of cholecystokinin in rats simultaneous increase in sleep, increase in EEG slow-wave activity, reduction of motor activity, suppression of eating, and decrease in brain temperature. *Brain Res.* 1988, 438: 155-164.

Kapás, L., Obal, F., Jr., Alföldi, P., Rubicsek, G., Penke, B., Obal, F., Effects of nocturnal intraperitoneal administration of cholecystokinin in rats simultaneous increase in sleep, increase in EEG slow-wave activity, reduction of motor activity, suppression of eating, and decrease in brain temperature. *Brain Res.* 1988, 438: 155-164

Keefer, D., Horeseradish peroxidase as a retrogradely-transported, detailed dendritic marker. *Brain Res.* 1978, 140: 15-32.

Kievit, J., y Kuypers, H., Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey. *Science*. 1975: 660-663.

Kleitman, N., y Camille, N., Studies on the physiology of sleep. VI. The behavior of decortical dogs. *Am. J. Physiol.* 1932, 100: 474-481.

Koella, W., The organization and regulation of sleep. *Experientia (Basel)*. 1984, 40: 309-338.

Kovalzon, V., y Tsibulsky, V., Rem sleep deprivation, stress and emotional behavior in rats. *Behavioral Brain Res.* 1984, 14: 235-245.

Krueger, J., Dinarello, C., Shoham, S., Davenne, D., Walter, J., y Kubillus, S., Interferon alpha-2 enhances slow-wave sleep in rabbits. *Int. Immunopharmacol.* 1987b, 9: 23-30.

Krueger, J., Opp, M., Toth, L., y Kapás, Immune regulation, hormones and sleep. En: Sleep 90 (Eds) Horne, J., Potenagel Press, Bochum. pp. 371-374.

Krueger, J., Pappenheimer, J., y Karnovsky, M., Sleep-promoting effects of muramyl peptides. Proc. Natl. Acad. Sci. 1982a, 79: 6102-6106.

Krueger, J., Pappenheimer, J., y Karnovsky, M., The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. J. Biol. Chem. 1982b, 257: 1664-1669.

Krueger, J., Rosenthal, R., Martin, S., Walter, J., Davanne, D., Shoham, S., Kubillus, S., y Biemann, K., Bacterial peptidoglycans as modulators of sleep. Y. Anhydro forms of muramyl peptides enhance somnogenic potency. Brain Res. 1987a, 403: 249-266.

Krueger, J., Walter, J., Dinarello, C., Wolff, S., y Chedid, L., Sleep promoting effects on endogenous pyrogen (interleukin-1). Am. J. Physiol. 1984a, 246: R994-R999.

Krueger, J., y Majde, J., Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. Critical Rev. Immunology. 1994, 14: 355-379.

Krueger, J., y Obal, F., Sleep and Breathing. (Eds) Nicholas A., Saunders y Colin E., Sullivan. Sleep Factors. Marcel Dekker, Inc. p 79-112, 1994.

Marroso, F., Gian Luigi, G., Giagheddu, M., y Fratta, W., Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. Brain Res. 1990, 515: 315-318.

Lancel, M., Henk van Riezen, y Giatt, A. Effects of circadian phase and duration of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the cat. Brain Res. 1991, 548: 206-214.

Lindsley, D., Bowden, J., Magoun, H., Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1949, 1: 475-479

Lindsley, D., Schreiner, L., Knowles, W., y Magoun, H., Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1950, 2: 483-486.

Lorente de Nò, R., Action potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *J. Cell. Comp. Physiol.* 1947, 29: 207-287.

Lopes de Silva, F., y Storm van Leeuwen, W., The cortical alpha rhythm in dog: the depth and surface profile of phase. En: Brazier, M., y Petsche, H., (Eds.), *Architectonics of cerebral cortex*, Raven press, New York, 1978.

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, 99:33-37.

Mallick, B., Siegel, J., y Fahringer, H., Changes in pontine unit activity with REM sleep deprivation. *Brain Res.* 1989, 515: 94-98.

Mansbach, R., y Lorenz, D., Cholecystokinin (CCK- β) elicits prandial sleep in rats. *Physiol. Behav.* 1983, 30: 179-183.

Merchant-Nancy, H., Vázquez, J., García-García, F., y 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.

Merchant-Nancy, H., Vázquez, J., Aguilar-Roblero, R., y Drucker-Colin, R., c-fos proto-oncogen changes in relation to REM sleep duration. *Brain Res.* 1992, 579: 342-346.

McGinty, D., Harper, R., y Fairbanks, M., Neuronal unit activity and the control of sleep states. En. Weitzman (Ed.) *Advances in sleep research* New York. Spectrum Publications, 1974, p 173.

McGinty, D., Physiological equilibrium and the control of sleep states. En. McGinty, D., Drucker-Colin, R., Morrison, A., y Permeggiani (Eds.) *Brain Mechanisms of Sleep* Raven, New York , 1985: 361-384.

Moruzzi, G., The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* 1972, 64: 1-7.

Moruzzi, G., y Magoun, H., Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *EEG. Clin. Neurophysiol.* 1. 455-473, 1949.

Norgren, R., Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*. 1978. 3: 207-213.

Obal, Jr., F., Effects of peptides (DSIP, DSIP analogues, VIP, GRF y CCK) on sleep in the rat. *Clin. Neuropharmacol.* 1986, 9: 459-461.

Obal, Jr., F., Payne, L., Opp, M., Alfoldi, P., Kapas, L., y Krueger, J., Growth hormone releasing hormone antibodies suppresses sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. *Am. J. Physiol.* 1995.

Ogilvie, R., y Broughton, R., Sleep deprivation and measures of emotionality in rats. *Phychophysiology*. 1976: 249-260.

Opp, M., y Krueger, J., Effects of an interleukin-1 receptor antagonists on recovery sleep of rabbits after total sleep deprivation. *Sleep Res.* 1991, 20: 416.

Pavel, G., Pineal vasotocin and sleep: involvement of serotonin containing neurons. *Brain Res. Bull.* 1979, 4: 731-734.

Paxinos, G., y Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, New York, 1985.

Petsche, H., Gogolak, G., Van Zwieten, P., Rhythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1965, 14: 202-211.

Pivik, R., McCarley, R., y Hobson, A., Eye movement-associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep. *Brain Res.* 1977, 121: 59-76.

Prospero García, O., Morales, M., Arankowsky Sandoval, G., y Drucker Colin, R., Vasoactive intestinal polipeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CFS) of sleep deprived cats restores REM sleep in insomniac recipients. *Brain Res.* 1986, 385: 169-173.

Radulovacki, M., y Virus, R., Purine, 1-methylisoguanosine and pyrimidine compounds and sleep in rats. In *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. (Eds) Wauquier, J., Gaillard, J., Monti y Radulovacki, Raven Press, New York, pp. 251-263.

Rampin, C., Cespuglio, R., Chastrette, N., y Jouvet, M., Immobilisation stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neuroscience Lett.* 1991, 126: 113-118.

Riou, F., Cespuglio, R., y Jouvet, M., Endogenous peptides and sleep in the rat. III. The hypnotogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide. *Neuropeptides.* 1982, 2: 265-277.
Rojas-Ramírez, J., Cawley, J., y Mendelson, W., Electroencephalographic analysis of the sleep-inducing actions of cholecystokinin. *Neuropeptides.* 1982, 3: 129-138.

Saito, H., Sakai, K., y Jouvet, M., discharge patterns of nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. *Brain Res.* 1977, 134: 59-72.

Sakai, K., Central Mechanisms of Paradoxical Sleep. *Brain Development*. 1986, 8: 402-407.

Sakai, K., Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty, D., Drucker-Colin, R., Morrison, A., y Permegiani, P., (Eds.), *Brain mechanisms of sleep*. New York , Raven Press, 1985a, pp. 111-138

Sakai, K., Neurons responsible for paradoxical sleep. En: Wauquier., (Ed.), *Sleep: neurotransmitters and neuromodulators*. New York, Raven Press, 1985b.

Saper, C., y Loewy, D., Efferent projections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.* 1980, 197: 291-298.

Satinoff, E., Drucker Colin, R., y Hernández Peón, R., Paleocortical excitability and sensory filtering during REM sleep deprivation. *Physiol. Behav.* 1971, 7: 103-106.

Somjen, G., y Trachtenberg, M., Neuroglia as generator of extracellular current, En: Speckmann, E., y Caspers, H., (Eds.), *Origin of cerebral field potentials*. Thieme, Stuttgart, 1979, pp. 21-32.

Schoenenberger, G., Characterization, properties and multivariate functions of delta-sleep-inducing peptide (DSIP). *Eur. Neurol.* 1984, 23: 321-345.

Shibata, M., Blatteis, C., Krueger, J., Obal, Jr., y Opp, M., Pyrogenic inflammatory and somnogenic responses to cytokines: differential modes of action. En: *Thermoregulation research and Clinical Applications*. Lomax, P., y Schonbaum (Eds). Karger Basel, 1989, pp. 69-73.

Shoham, S., Davenne, D., Cady, A., Dinarello, C., y Krueger, J., Recombinant tumor necrosis factor and interleukin-1 enhance slow-wave-sleep in rabbits. *Am. J. Physiol.* 1987, 253: R142-R149.

Skaggs, W., y McNaughton, L., Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*. 1996, 1870-1873.

Smith, C., Sleep states and learning: a review of animal literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1985, 9: 157-168.

Starzl, T., Taylor, C., y Magoun, H., Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol.* 1951, 14: 461-465.

Sterman, M., y Clemente, C., Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induce by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp. Neurol.* 1962, 6: 103-109.

Steriade, M., Mechanisms underlying cortical activation: Neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. En: Pompeiano, O., y Ajmone-Marsan, C., (Eds.) *Brain mechanisms and perceptual awareness*. New York, Raven Press, 1981. p 327.

Steriade, M., Sakai, K., y Jouvet, M., Bulbothalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp. Brain Res.* 1984, 54: 463-475.

Steriade, M., Basic Mechanisms of sleep generation. *Neurology*. 1992. 42 (suppl 6): 9-18.

Szymusiak, R., y McGinty, D., Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain Res.* 1986, 370: 82-87.

Tekeuchi, E., Polygraphic study of the wakefulness-sleep cycle of the rat. Jap. J. Psychol. 20: 19-26, 1970.

Tobler, I., Borbély, A., Schwyzer, M., y Fontana, A., Interleukin-1 derived from astrocytes enhances slow-wave activity in sleep EEG of the rat. Eur. J. Pharmacol. 1984, 104: 191-192.

Tobler, I. y Borbély, A., The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. Behavioral Brain Res. 1990, 56: 73-78.

Tobler, I. y Scherschlicht, R. Sleep and EEG slow-wave activity in the domestic cat: effect of sleep deprivation. Behavioral Brain Res. 1990, 37: 109-118.

Trachsel, L., Tobler, I., y Borbély, A. Electroencephalogram analysis of non-rapid eye movement sleep in rats. J. Am. Physiol. 1988, 255: R27-R37.

Trachsel, L., Tobler, I., y Borbély, A. Sleep regulation in rats: effects of sleep deprivation, light and circadian phase. Amer. J. Physiol. 1986, 251: R1037-R1044.

Ursin, R., Endogenous sleep factors. Exp. Brain Res. 1984, 8: 118.

Vanni-Mercier, G., Sakai, K., y Jouvet, M., Neurones spécifiques de l'éveil dans l'hypothalamus postérieur du chat. C. R. Séances Acad. Sci. (III). 1984, 298: 195-202

Yoshida, K., McCrea, R., Berthoz, A., y Vidal, P. Morphological and physiological characteristics of inhibitory burst neurons controlling horizontal rapid eye movements in the alert cat. J. Neurophysiol. 1982, 48: 761-784.