

7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE PSICOLOGÍA

INFLUENCIA DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE AFERENTES VAGALES SOBRE LA DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS FASES DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA EN EL GATO.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE: ^{DE} ESTUDIOS

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

DAVID MARTÍNEZ VARGAS.

ESTUDIOS SUPERIORES
PSICOLOGÍA
ZARAGOZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA.

COMITE TUTORIAL: MTRO. ALFONSO SERGIO CORREA REYES.

MTRO. MIGUEL ANGEL VILLA RODRÍGUEZ.

LIC. EDUARDO ALEJANDRO ESCOTTO CORDÓVA.

MTRA. MARÍA DEL REFUGIO CUEVAS MARTÍNEZ.

275977

MÉXICO, D.F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A todos aquellos que en su momento me han apoyado, en
especial a mi familia.

A todos ustedes les debo lo que soy.

“La mayoría de la gente se avergüenza de la ropa raída y de los muebles destartalados, pero jamás se ruborizan de las ideas andrajosas y de las filosofías gastadas”.

Einstein.

ABREVIACIONES.

Acetilcolina	Ach	Núcleo reticularis pontis oralis	Roo
Calcitonin gene-related peptide	CGRP	Paraclorofenilalanina	PCPA
Cuerpo geniculado lateral del tálamo	CGL	Péptido Semejante a Corticotropina	CLIP
Campo tegmental gigantocelular	CGT	Péptido Vasoactivo Intestinal	VIP
Campo tegmental magnocelular	CTM	Peri-locus coeruleus-alfa	Peri-LC-α
Colecistoquinina	CCK	Potenciales ponto-genículo-occipitales	PGO
Electroencefalograma	EEG	Región parabraquial	PBL
Electromiograma	EMG	Serotonina	5-HT
Electrooculograma	EOG	Sistema nervioso central	SNC
Estimulación eléctrica del Nervio vago	ENV	Sistema reticular activador	SRA
Hormona estimulante de los melanocitos	MSH	Somatostatina	SOM
Hormona liberadora de tirotropina	TRH	Sueño de movimientos oculares rápidos	MOR
Líquido cefalorraquídeo	LCR	Sueño de ondas lentas	SOL
<i>Locus coeruleus</i>	LC	Sueño de ondas lentas I	SOL I
<i>Locus coeruleus-alfa</i>	LC-α	Sueño de ondas lentas II	SOL II
Movimientos oculares rápidos de los ojos	MORs	Sueño fásico de ondas lentas	SFOL
Nervio vago	NV	Sustancia P	SP
Neurotensina	NT	Tegmento pedúnculo pontino	PPT
Noradrenalina	NA	Tegmento pontino	TP
Núcleo ambiguo	NAMB		
Núcleo del rafe dorsalis	NRD		
Núcleo del tracto solitario	NTS		
Núcleo motor dorsal del vago	NMDV		
Núcleo supraquiasmático del hipotálamo	NSQ		
Núcleo reticularis pontis caudalis	Poc		

INDICE

Indice

Resumen

Introducción

i-viii

El estudio científico del sueño

I. El ciclo sueño-vigilia del gato

1-13

1.1. Aspectos conductuales y poligráficos

1.1.1. Vigilia

1.1.2. Sueño de ondas lentas

1.1.3. Sueño MOR

II. Mecanismos fisiológicos del sueño

14-27

2.1. Mecanismos fisiológicos del SOL

2.2. Mecanismos fisiológicos del MOR

III. El nervio vago

28-37

3.1. Anatomía y fisiología del nervio vago

3.2. Efectos de la estimulación eléctrica del nervio vago

3.3. Estimulación eléctrica del nervio vago y sueño

IV. Metodología

38-43

V. Resultados

44-54

5.1. Cambios conductuales

5.2. Cambios poligráficos

5.3. Cambios cuantitativos

5.4. Análisis del sueño

RESUMEN

Uno de los efectos detectados en modelos experimentales de estimulación vagal es la inducción de sueño en el gato. Se ha descrito la aparición ocasional de husos de sueño y la sincronización de la actividad del electroencefalograma (EEG) en el bulbo, durante la estimulación eléctrica del nervio vago (ENV), además de cambios en las fases del ciclo sueño-vigilia. Es necesario señalar que estos trabajos han sido realizados en animales anestesiados o en preparaciones "*encéphale isolé*". El presente estudio pretendió analizar los efectos producidos por la ENV sobre la distribución temporal del ciclo sueño-vigilia en el gato con libertad de movimiento en registros de 23 horas de duración.

En primer lugar se hace una breve revisión histórica del estudio científico del sueño y posteriormente, se revisan los aspectos poligráficos, neurofisiológicos y neurohumorales de las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia, haciendo énfasis en los mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos responsables del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y de sus fenómenos tónicos y fásicos, en especial de la actividad "ponto-genículo-occipital" (PGO). En cuanto al nervio vago, se estudia su anatomía y fisiología, así como los efectos que produce su estimulación sobre los patrones electroencefalográficos y en las diferentes fases de sueño.

INTRODUCCIÓN.

“Un gran poeta es un hombre que puede hacer despierto lo que los demás hacen en sueños”.

Schopenhauer.

El homo sapiens representa el último paso conocido en el proceso evolutivo de las especies, que se inició hace varios millones de años y que dio lugar a la aparición de nuestra especie hace unos cincuenta mil años. A pesar de la evolución, conservamos la necesidad de dormir. Pasamos aproximadamente una tercera parte de nuestra vida durmiendo; en este periodo entramos en un estado alterado de conciencia que dura algunas horas y donde se presentan también las *ensoñaciones* (imágenes oníricas que han preocupado a la humanidad por más de 3,000 años), estas últimas, de gran intensidad emocional con un contenido y una organización ilógica e inexplicable, donde no se aplican las unidades de tiempo, lugar y persona.

El carácter misterioso del fenómeno onírico nos ha hecho buscar con afán un significado, un porqué, lo que propició la aparición de intérpretes, futurólogos, onirománticos, entre otros; además han influido en muchas obras filosóficas (algunos autores atribuyen a los sueños la aparición del concepto de alma en casi todas las culturas), científicas, literarias, pictóricas, musicales y artísticas en general. Se han hecho muchos progresos en la ciencia que permiten esclarecer algunos puntos sobre el tema, pero no todo (ni mucho menos) está explicado hoy en día.

En relación con el sueño han sido motivo de preocupación y curiosidad dos hechos. Uno de ellos es la necesidad de dormir, la inevitabilidad del proceso; otro, su carácter reconstructivo y reconfortante.

El carácter necesario de este proceso se pone en evidencia por la naturaleza disruptiva que tiene la privación del sueño. El no dormir prolongado da lugar a una somnolencia invencible, aumentan las ilusiones y se presentan alucinaciones fugaces, hay nerviosismo e irritabilidad. La

privación de sueño produce cambios en la esfera sensorial, hace más lento el tiempo de reacción y la discriminación. Aparecen primero abundantes ilusiones (fenómeno que se caracteriza por una falsa interpretación de estímulos reales) y, más tarde, verdaderas alucinaciones (imágenes visuales o percepciones auditivas que surgen al parecer sin ninguna estimulación externa). Es difícil fijar la atención, y operaciones que antes parecían sencillas sólo se realizan lentamente y con un gran esfuerzo. La memoria a corto plazo comienza a alterarse y la mente del sujeto se ve asaltada por ideas paranoides (Fernández-Guardiola, 1994; 1998). En modelos animales de privación prolongada de sueño, se presenta la existencia de un síndrome característico que incluye debilitamiento general, lesiones en la piel, aumento en la ingestión de alimento acompañado de una disminución del peso corporal, aumento del gasto energético y descenso de la temperatura corporal (Rechtschaffen y cols., 1989); es decir, sobreviene una falla en la homeostasis (regulación de las constantes del medio interno), sobre todo del control de la temperatura. Cabe señalar que las alteraciones provocadas por la falta de sueño, cuando estas no han sido excesivamente prolongadas, son reversibles después de unas horas de sueño proporcionales a la extensión de la privación (Borbély y cols., 1981).

EL ESTUDIO CIENTÍFICO DEL SUEÑO

Los primeros estudios sobre el sueño fueron anecdóticos y basados sobre todo en la experiencia subjetiva del sujeto. Posteriormente, se basaron en el análisis de los cambios a nivel vegetativo: diámetro pupilar, presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal.

Un precursor técnico de la moderna ciencia de los sueños fue la “*incubación onírica*”, practicada por los griegos clásicos, que consistía en despertar intencionalmente a pacientes enfermos y hacerles recordar lo que soñaban. Esos sueños posteriormente se utilizaban como base para un diagnóstico médico en el que algunos elementos del sueño representaban ciertas partes del cuerpo y la acción de la trama onírica representaba condiciones patológicas de esas partes. Esto sugiere que los sacerdotes de la antigüedad reconocían que se podía incrementar el acceso a los sueños y la precisión del relato que se hacía de ellos mediante despertares

experimentales. Más próximo a nuestra época, el francés Alfred Maury (1862), también recurrió a medios instrumentales para acceder al sueño, practicando el autodespertar. Fue quizá el primer investigador que sistematizó, mediante observaciones en él mismo, el efecto de estímulos externos para desencadenar el contenido onírico. Estaba interesado particularmente en los fenómenos alucinatorios del inicio del sueño, lo que él llamó *alucinaciones hipnagógicas*¹. Maury pensaba que el contenido onírico se hallaba ligado a los estímulos externos que actuaban sobre el durmiente y logró establecer una curiosa relación entre las ensoñaciones, los instintos y la inteligencia a través de sus experimentos. Además de Maury hubo otros pensadores interesados en explorar las ensoñaciones inducidas por estímulos sensoriales hacia finales del siglo XIX e inicios del XX, entre ellos se destacan las obras del francés Hervey de Saint-Denis y del noruego J. Mourly-Vold (para una revisión más detallada ver Fernández-Guardiola, 1998 y Hobson, 1994). Desafortunadamente, estas obras fueron no sólo eclipsadas por el éxito de la teoría psicoanalítica, sino que también fueron desacreditadas por el propio Freud.

Un hecho decisivo para el estudio científico del sueño fue el descubrimiento del Electroencefalograma (EEG) en 1929, por el médico alemán Hans Berger, al hacer posible el registro percutáneo, no invasivo de la actividad electroencefalográfica. Se iniciaron numerosas investigaciones dirigidas al análisis de los ritmos electroencefalográficos durante los diferentes estados de conciencia, entre ellas, la del dormir y con lo cual se adelantó como nunca en el conocimiento del sueño. La primera observación importante fue que el sueño es un proceso múltiple, con diversas etapas, distintas en cuanto a la actividad eléctrica del cerebro, con cambios

¹ Las *alucinaciones hipnagógicas* se presentan regularmente cuando se empieza a dormir y son predominantemente auditivas. Durante estos periodos en realidad también se presentan imágenes visuales, pero son más fugaces y menos estructuradas que las que ocurren durante el MOR; pueden estar asociadas con la abrupta sensación de caída o que ésta les ponga fin. Además de las alucinaciones hipnagógicas, cuando despertamos tenemos experiencias parecidas a los sueños que pueden ser extensiones de formas oníricas incorporadas al estado de vigilia. Por tanto, una persona dormida puede ver que se forman imágenes visuales en su propia habitación (estas visiones que se tienen al despertar se denominan *alucinaciones hipnopómpicas*) o puede ser incapaz de moverse pese a los intensos esfuerzos por hacerlo (experiencia denominada *parálisis del sueño*), o ambas cosas.

de frecuencia y voltaje, a partir de los cuales el sueño se clasificó en diferentes fases, según la porción de ritmos EEG lentos que se presentan (Loomis y cols., 1937; Dement y Kleitman, 1957).

Klaue en 1937, dio por primera vez una descripción detallada de periodos de actividad EEG rápida, semejante a la de la vigilia, que aparecen intercalados entre las fases más profundas del sueño. Posteriormente, Aserinsky y Kleitman (1953), en un trabajo crucial, observando clínicamente el sueño de recién nacidos, describieron que periódicamente los bebés movían los ojos con rapidez, sin abrirlos. Cuando hicieron registros EEG pudieron constatar que estos periodos se acompañaban de aceleración de los ritmos, semejante a la que se encuentra al inicio del sueño o en la vigilia. Al extender sus experiencias al adulto, pudieron comprobar el carácter cíclico de estos periodos, que aparecen 4 ó 5 veces durante la noche, emergiendo de las fases del sueño de ondas lentas (SOL)². No conformes con esto, descubrieron que si se despierta a un individuo en esta fase de movimientos oculares rápidos de los ojos (MORs), suele reportar que estaba soñando.

A este estado fisiológico particular del sueño, se le ha denominado “sueño romboencefálico”, “sueño paradójico”, “sueño rápido”, “dreaming state (D state)”, “sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) del ingles Rapid Eye Movement (REM)”, entre otras; pero siempre haciendo referencia al mismo proceso. En el presente trabajo se ha decidido utilizar el termino MOR, por lo que en lo sucesivo será empleado.

Después de que Aserinsky y Kleitman descubrieron el sueño MOR humano -y de que reconocieron de inmediato los MORs como la base fisiológica de la actividad onírica-, William Dement (1958), demostró que en los gatos tiene lugar una fase idéntica del sueño. Al mismo tiempo en Lyon Francia, Michel Jouvet y Francois Michel (1959), demostrarían que el sueño MOR se acompaña de una atonía muscular. Posteriormente Jouvet (1962), descubrió que esa

² El SOL fue eclipsado inicialmente por el sueño MOR durante algún tiempo, en respuesta a esto, surgió una escuela de científicos en los Estados Unidos, dirigida por Wilse B. Webb, que se autodenomino “*Sociedad para la prevención de la crueldad hacia el sueño No MOR*”.

atonía era causada por una inhibición activa procedente del tallo cerebral pontino que con el paso del tiempo se identificaría como el centro cerebral del MOR (ver capítulo II).

El descubrimiento del sueño MOR permitió completar la clasificación de los estados del sueño en humanos, hecho que se había intentado varias veces, bajo varios criterios, algunos de ellos controvertidos. No fue sino hasta 1968, en el comité internacional encabezado por Rechtschaffen y Kales, donde se logró establecer un criterio común. Esta clasificación fue hecha a partir de la relación temporal que guardan los cambios del EEG, del electrooculograma (EOG) y del electromiograma (EMG) durante el dormir.

A continuación se describen las fases del sueño en el hombre y de la vigilia nocturna, según la clasificación de dicho comité (fig. 1).

VIGILIA. El EEG de un sujeto relajado, con los ojos cerrados, pero que aún se encuentra en estado de vigilia, muestra la presencia de ritmo alfa (8-13 Hz) en las regiones parietooccipitales, que pueden alternar con ritmos beta (14-26 Hz). El EOG puede o no mostrar movimientos oculares y la actividad del EMG muestra la presencia de tono muscular con variaciones de alto voltaje.

SOL I. Cuando inicia el sueño, el ritmo alfa desaparece y aparecen actividades esporádicas de 5 a 7 Hz (banda theta) de bajo voltaje, en un fondo de actividad beta. Los movimientos oculares desaparecen y el tono muscular disminuye discretamente haciéndose regular.

SOL II. Después de unos minutos de iniciado el sueño, aparece actividad fusiforme de amplio voltaje (14-16 Hz) denominado "husos de sueño" que alternan con actividad beta. Aparecen también potenciales agudos de alto voltaje en la región del vertex, denominados complejos "K" o puntas del vertex. Además comienzan a alternar brotes de actividad delta (0.5 a 4 Hz) de alto voltaje, que ocupa hasta un 20% de una "época" (una hoja del papel para registro EEG, que corre a velocidad de 10, 15 o 30 mm/seg) del registro poligráfico. Concomitantemente el tono muscular disminuye. Su duración es de 10 a 25 minutos en promedio.

SOL III. Esta fase del sueño se caracteriza por la presencia del ritmo delta que ocupa entre el 20 y el 50% de una época, y alterna con frecuencias rápidas; pueden aparecer también

husos de sueño y la relajación muscular aumenta.

SOL IV. Con una duración de 20 a 40 minutos en promedio, se caracteriza por actividad delta que se torna constante (más del 70 %) y se acompaña de una actividad muscular muy disminuida y de movimientos oculares lentos.

Actualmente las fases III y IV del sueño en ondas lentas se consideran como una sola, denominada **Sueño Delta**.

SUEÑO MOR. Aproximadamente de 80-110 minutos después de conciliado el sueño, aparece el primer episodio de sueño MOR que dura entre 20 a 40 minutos en promedio, se caracteriza por una actividad EEG rápida de bajo voltaje (beta), semejante a la observada en la fase I del SOL o durante el estado de alerta. El EOG muestra la aparición de MORs, aislados, o bien, organizados en salvas hasta de 50 movimientos. Hay atonía muscular, en ocasiones interrumpida por breves contracciones que pueden coincidir con los movimientos oculares. Durante el dormir se presentan movimientos corporales al cambiar de posición. A estos se les ha denominado **Fase de Movimientos**. Si estos movimientos provocan la aparición de una fase de vigilia, entonces reciben el nombre de **Movimientos que Inducen el Despertar**.

En cuanto a la investigación del sueño llevada a cabo en animales, se encaminó bajo dos puntos vista diferentes: el neurofisiológico y el neurohumoral. Los electrofisiólogos, a partir de las observaciones de Bremer (1935) y posteriormente de Moruzzi y Magoun (1949), consideraban que el sueño era el resultado de una disminución de la vigilia, producto de la desaferentación sensorial, es decir, un proceso pasivo. Cuando Hess (1944), logró producir sueño por estimulación eléctrica del tálamo y el hipotálamo posterior, se demostró que el sueño es el producto de la activación de regiones cerebrales específicas, es decir, un proceso activo. Actualmente, considerar al sueño como un fenómeno pasivo es un equívoco, sin embargo, una aportación valiosa de esta época es que la región comprendida entre los colículos y el bulbo raquídeo son de suma importancia para la integración de la vigilia y el sueño. Desde el punto de vista neurohumoral, dominaron las ideas de Pieron (1913), quien suponía que el inicio del sueño se debía a la acumulación de factores humorales (hipnotoxinas) y consideraba que algunos compuestos hipnógenos acumulados en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR), durante

I. EL CICLO SUEÑO-VIGILIA DEL GATO.

"El cerebro es como una máquina de crear imágenes y movimientos, es como un instrumento musical bien afinado , ... Cuando estamos despiertos y conscientes, en realidad estamos soñando y esos sueños están siendo dominados por los sentidos que a su vez están gobernados por el mundo exterior. Mientras que cuando dormimos, están gobernados por la memoria. Es decir, que la vida es un sueño, algo que, por otro lado, hace mucho tiempo que se sabe".

(Rodolfo R. Llinas, La vida es un sueño).

El dormir forma parte de un ritmo biológico, del llamado ciclo sueño-vigilia. Éste es un ritmo circadico (del latín: *circa* día), lo que quiere decir que su ciclo completo (duración de su periodo de oscilación) dura aproximadamente 24 horas. Otros ritmos biológicos tienen periodos mucho más cortos como son los ultradianos que son menores a 20 horas, o más largos que un día como es el caso de los ritmos infradianos (mayores a 28 horas). Dichos ritmos biológicos son, por lo general, endógenos; es decir, están determinados genéticamente en los individuos de cada especie, y que en condiciones naturales, están sincronizados por los ciclos geofísicos, ya sea la luz, la oscuridad, las mareas, los campos magnéticos terrestres, etc. (Aguilar, 1993; Fernández-Guardiola, 1994, 1998).

El ciclo sueño-vigilia es un fenómeno biológico exclusivo de las especies más evolucionadas del reino animal, que consiste en la alternancia entre el estado de vigilia y las diferentes fases del sueño y que ha sido descrito en muchas especies, entre ellas la del gato, y es esta última, una de las que se ha constituido como un modelo para los estudios cronobiológicos del sueño y de otros ritmos fisiológicos (Kuwabara y cols.,, 1986).

Desde el punto de vista de su distribución temporal durante las 24 horas, el ciclo sueño-vigilia se presenta con un carácter infradiano en las aves, los reptiles y mamíferos inferiores, y con un carácter circadico en los mamíferos superiores y en el hombre a partir de los seis a ocho

semanas de edad (Kleitman, 1963; Hassenberg, 1965).

En el gato se presentan cuatro fases en el ciclo sueño-vigilia: vigilia, sueño de ondas lentas I (SOL I), sueño de ondas lentas II (SOL II) y sueño MOR (Ruckebush y Gaujoux, 1976; Sterman y cols., 1965; Ursin, 1968); y mantiene un patrón, hasta cierto punto, independiente de los periodos de luz y oscuridad, los cuales sólo actúan como reforzadores de un ritmo endógeno (Valdés-Cruz y cols., 1997). Durante cada uno de estos estadios, ocurren a su vez variaciones cíclicas de diferentes funciones neuronales y somáticas, que evidencian que el sueño es un proceso más bien activo que pasivo, de interacción dinámica entre regiones específicas del cerebro.

1.1. ASPECTOS CONDUCTUALES Y POLIGRÁFICOS.

1.1.1. VIGILIA.

Aspectos Conductuales: En un animal despierto se pueden observar gran variedad de conductas, desde espontáneas hasta conductas elaboradas en respuesta a la estimulación ambiental (reacción de orientación). Por ejemplo, cuando está quieto, mantiene la cabeza levantada, lo que le permite responder rápidamente a los estímulos del medio ambiente: tiene los ojos abiertos, las pupilas más o menos dilatadas de acuerdo con la naturaleza y la intensidad de los estímulos que percibe, la respiración es rápida e irregular (Ayala, 1976; 1983).

Aspectos Poligráficos: El estado de alerta muestra una actividad electrocortical y subcortical con frecuencias rápidas (23-30 Hz) de bajo voltaje (20-30 μ V), y una actividad más lenta (5-7 Hz) en la porción rostral del hipocampo. Durante la vigilia atenta, el tono muscular es elevado y existe un gran número de movimientos oculares (Jouvet, 1967a). Mientras tanto, en la vigilia tranquila, la actividad cortical alcanza una frecuencia entre 5 y 8 Hz; y en las regiones subcorticales la actividad permanece elevada (fig. 1.1.).

Cuando el animal se encuentra atento y mueve los ojos en función de la estimulación externa, se registra una actividad eléctrica fásica que recibe el nombre de "potenciales de

movimiento ocular” (Brooks, 1968; Brooks y Gershon, 1971), que pueden registrarse en la región pontina, en el cuerpo geniculado lateral del tálamo (CGL) y en la corteza occipital; es de destacar que dichos potenciales se presentan después del movimiento ocular y su amplitud depende de la velocidad del movimiento ocular, así como la disminución del voltaje durante la oscuridad (Jouvet, 1972).

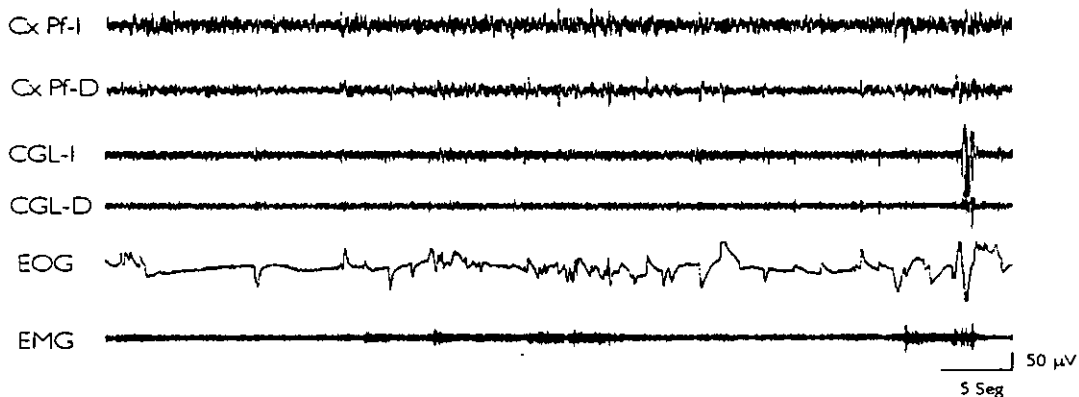


Fig. 1.1. Registro poligráfico de un gato durante la fase de vigilia. Corteza prefrontal izquierda (Cx Pf-I), Corteza prefrontal derecha (Cx Pf-D), Cuerpo geniculado lateral izquierdo (CGL-I), Cuerpo geniculado lateral derecho (CGL-D), Electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG).

1.1.2. SUEÑO DE ONDAS LENTAS.

Desde los trabajos de Berger (1929), se han descrito cambios electroencefalograficos concomitantes con los estados del sueño de ondas lentas (Dement y Kleitman, 1957; Rechtschaffen y Kales, 1968), clasificadas por el porcentaje de actividad lenta en el EEG durante el sueño, partiendo del estado de vigilia. En el gato el SOL se divide en dos etapas SOL I y SOL II, que a continuación se describen (fig. 1.2.).

Aspectos Conductuales: Durante la fase SOL I, el gato adopta la posición de “esfinge”, manteniendo inicialmente la cabeza erguida, dejándola caer progresivamente, y se presentan al cierre palpebral y la relajación de las membranas nictitantes. En la fase SOL II, el animal apoya la cabeza en sus patas anteriores y la actividad muscular disminuye progresivamente. Por otra

parte, se aprecia la lentificación de la frecuencia cardiaca y respiratoria, además de una disminución de la temperatura y de la presión arterial (Jouvet, 1967a).

Aspectos Poligráficos: Electrofisiológicamente el SOL I, se caracteriza por la aparición de husos de sueño (15-16 Hz), mezclados con ondas lentas (3-4 Hz) de alto voltaje y frecuencias rápidas (13-26 Hz), además de una estabilización y disminución del tono muscular en relación a la vigilia. Por su parte, la fase SOL II, se caracteriza por la aparición de la actividad Delta (0.5-4 Hz) sostenida y de alto voltaje, que en ocasiones alterna con la aparición de husos de sueño. Después de algunos minutos de iniciada esta fase del sueño, comienzan a aparecer los potenciales ponto-genículo-occipitales (PGO), que siempre preceden al sueño MOR (20 a 30 segundos). A estos periodos de transición entre el SOL y el sueño MOR, se les ha denominado sueño fásico de ondas lentas (SFOL), del francés *sommeil phasique a ondes lentes* (fig. 1.3) (Thomas y Benoit, 1967).

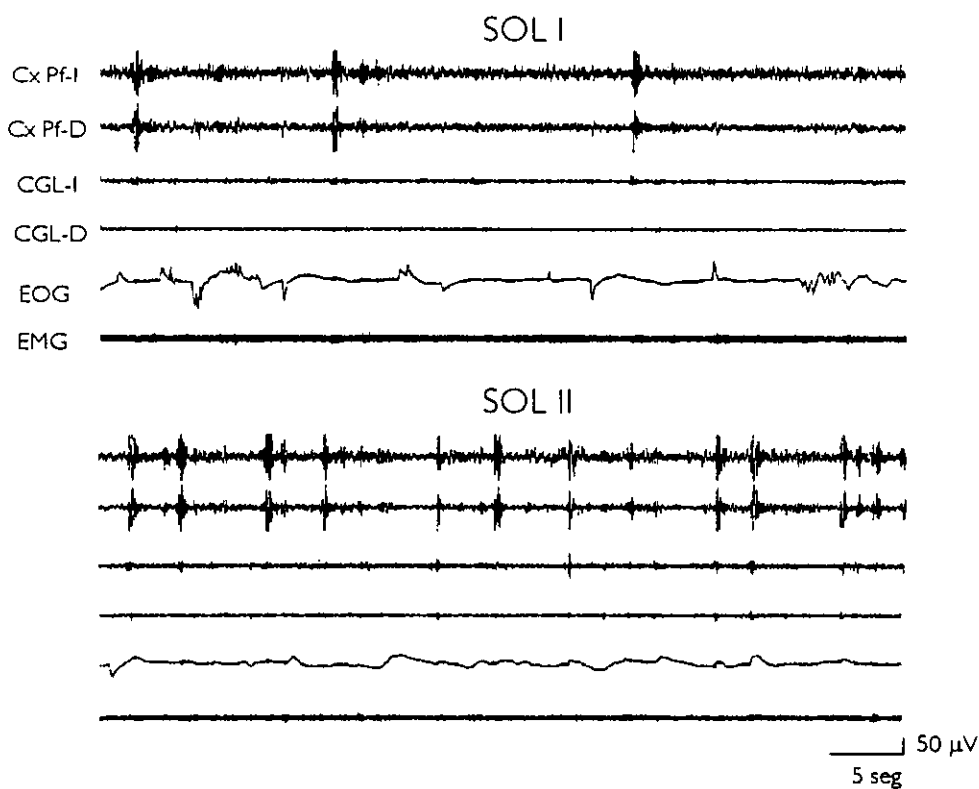


Fig. 1.2. Registro de la actividad eléctrica cerebral de un gato durante las fases de SOL I (arriba) y SOL II (abajo). Abreviaciones como en la fig. 1.1.

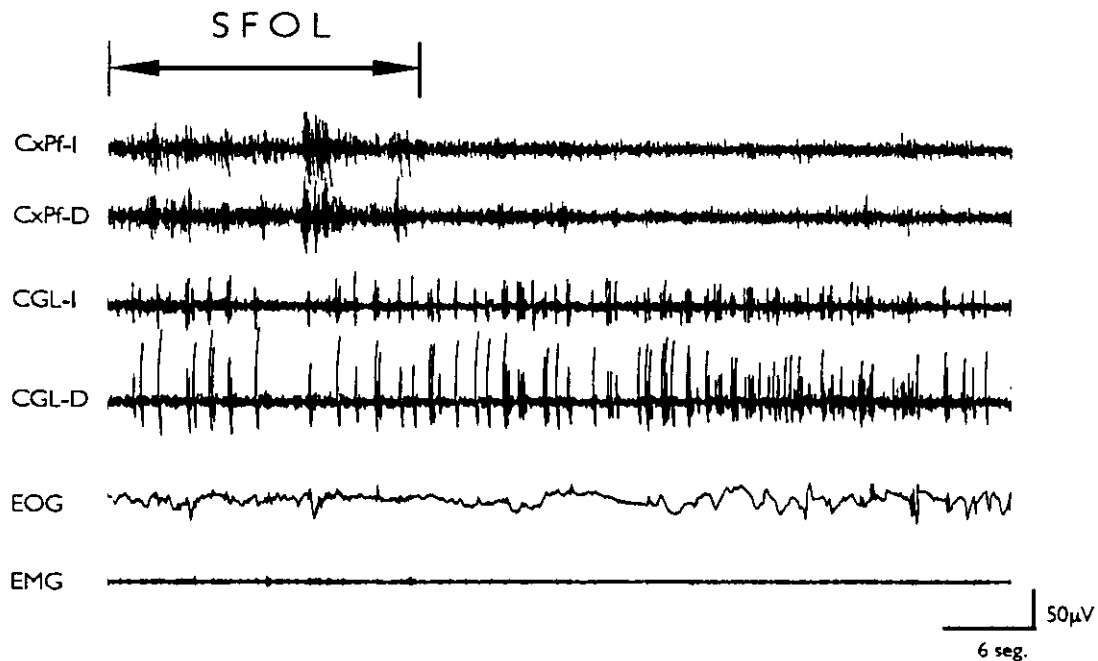


Fig 1.3. Trazo poligráfico que muestra el periodo SFOL durante la transición del SOL al MOR. Nótese la aparición de la actividad PGO en ambos cuerpos geniculados laterales del tálamo. Abreviaciones como en la fig. 1.1.

1.1.3. SUEÑO MOR.

Aspectos Conductuales: Durante el sueño MOR, los gatos toman la posición de ovillo y se puede observar la aparición de fenómenos fásicos, que consisten en MORs en sentido horizontal, vertical u oblicuo, que se acompañan de miosis acentuada interrumpida fásicamente por breves midriasis concomitantes con los movimientos oculares y con retracciones fásicas de las membranas nictitantes (Berlucchi cols., 1964). Aparecen movimientos rápidos de las orejas, del belfo y de las extremidades. La respiración se vuelve irregular y con periodos cortos de apnea.

Aspectos Poligráficos: El sueño MOR ocurre de una manera ciclica después de un periodo de SOL que corresponde aproximadamente de 10 a 15 min y su duración promedio es de 5 min. Poligráficamente, se caracteriza por la desincronización EEG, atonía muscular, los MORs

y los potenciales PGO (fig. 1.4.). Los componentes poligráficos que caracterizan al sueño MOR, han sido clasificados de acuerdo a su ocurrencia temporal en dos tipos: fenómenos tónicos y fenómenos fásicos.

Los fenómenos tónicos son aquellos cambios que persisten de manera continua durante el MOR, estos son: la actividad EEG rápida, la atonía muscular y la actividad theta hipocámpica. En cuanto a los fenómenos fásicos; son aquellos que se presentan en fases y que se repiten durante el sueño MOR. Son eventos fásicos los MORs, la actividad PGO, las contracciones de los músculos (mioclonias) y las fluctuaciones cardiorespiratorias.

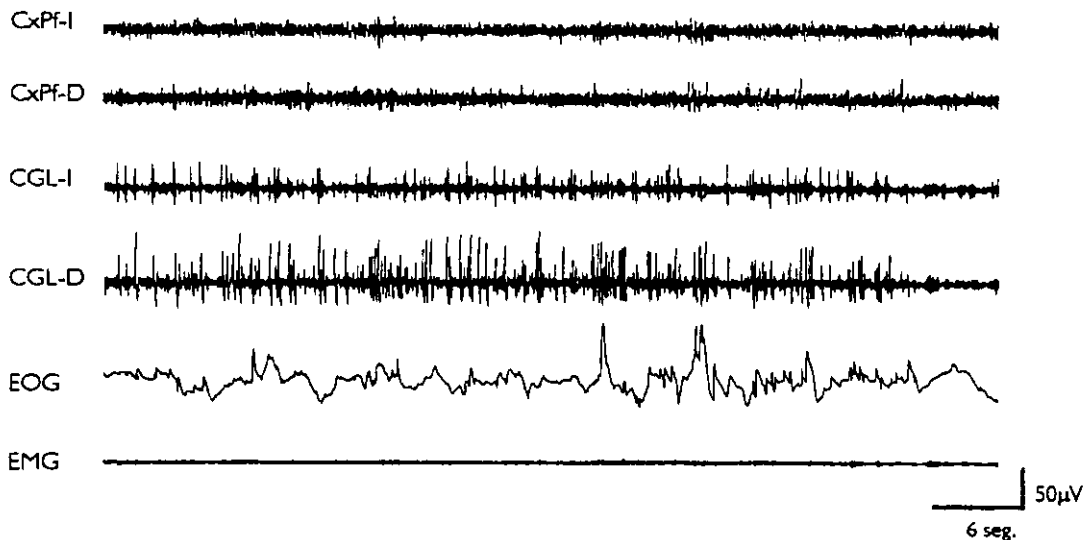


Fig. 1.4. Registro poligráfico de la actividad eléctrica cerebral de un gato durante el sueño MOR. Nótese la actividad desincronizada en las cortezas, los movimientos oculares rápidos en el EOG, además de la atonía muscular y la presencia de potenciales PGO en los cuerpos geniculados. Abreviaciones como en la fig. 1.1.

A) FENÓMENOS TÓNICOS.

1.- Actividad EEG Rápida. Su frecuencia es de 20 a 30 Hz de bajo voltaje, similar a la que ocurre durante estados de hiper-alerta o de atención y se presenta en regiones diencefálicas, mesencefálicas y corticales. Lesiones en la región donde se localizan los núcleos *reticularis pontis caudalis* (Poc) y *reticularis pontis oralis* (Roo) (ver fig. 1.5) suprimen la

actividad cortical tanto en la vigilia como en el MOR (Jouvet, 1962), lo que sugiere que es donde se inicia dicha actividad, posteriormente, la actividad generada en el Poo y Poc ascienden a la corteza a través de relevos en el hipotálamo y en los núcleos intralaminares del tálamo, para alcanzar amplias zonas corticales (Sakai, 1985).

2.- Atonía Muscular. Inicialmente, Jouvet y Delorme (1965), al coagular bilateralmente la parte caudal del *locus coeruleus* (LC) y el *tegmento pontino* (TP) del gato, descubrieron que se suprimía la atonía muscular durante el MOR, por lo que se atribuyó que el LC era el responsable de tal atonía; sin embargo, se demostró posteriormente, que las lesiones ventromediales al LC son más efectivas en interrumpir la atonía del MOR que aquellas llevadas a cabo directamente en el LC (Henley y Morrison, 1974; Sastre cols., 1978; Morrison, 1979).

La región involucrada en la pérdida de atonía incluye la porción medial del *Locus coeruleus-alfa* (LC- α) y la parte dorsolateral del Poo y Poc; Sakai (1980) designó a esta zona como área *Peri-locus coeruleus-alfa* (Peri-LC- α). Las células de esta región ejercen un efecto tónico excitador en las neuronas del *núcleo reticularis magnocefalaris* del bulbo raquídeo, el cual inhibe las motoneuronas espinales durante el MOR (las neuronas pontinas juegan el papel de neuronas de comando, mientras que las medulares son neuronas de relevo) (Sakai, 1985; 1986).

Lesiones en la región caudal del LC y el TP, provoca la aparición del tono muscular durante el sueño MOR, lo que permite desplegar conductas elaboradas de origen instintivo, como huida, furia, agresión, predación y reacciones de orientación, mientras que permanece con los ojos cerrados (Jouvet y Michel, 1959); este fenómeno ha sido corroborado por varios autores y se le ha denominado "conducta onírica del gato" (Jouvet y Delorme, 1965; Sastre y Jouvet, 1979, Hendriks y cols., 1982).

3.- Actividad Theta Hipocámpica. es generada en el septum y aparece de manera continua en la porción dorsal y ventral del hipocampo. En animales despiertos, aparece en brotes y ha sido asociada a conductas de orientación y desplazamiento hacia estímulos significativos, además con el procesamiento, almacenamiento y evocación de la memoria. Durante el MOR la actividad theta es regular y más rápida (5-7 Hz) que en la vigilia (Jouvet, 1962).

B) FENÓMENOS FÁSICOS.

1.- Movimientos Oculares Rápidos. Se presentan desde el inicio del MOR, con una frecuencia de 60-70 movimientos por minuto y difieren de los movimientos oculares de la vigilia por su velocidad, distribución temporal y por su patrón de ocurrencia (Jeannerod y Mouret, 1963). Pueden presentarse en forma aislada, en forma de salvas cortas (5-10 movimientos), pero la manera más característica es en salvas prolongadas de 50 movimientos aproximadamente. Dichos movimientos se originan a nivel pontino y son regulados a nivel mesencefálico y del colículo superior, regiones donde los procesos de integración cortical (facilitación de la corteza visual e inhibición de la corteza frontal) ejercen su efecto; por lo que se sugiere que los mecanismos fisiológicos de los movimientos oculares de la vigilia y del MOR, son diferentes (Calvo, 1983).

En el hombre, los MORs aparecen concomitantes a las ensoñaciones (Dement y Kleitman, 1957); se ha mostrado la coincidencia de salvas prolongadas de MORs con sueños activos y de MORs aislados con sueños pasivos, además de la relación entre las ensoñaciones con un alto contenido emocional y la aparición de un número elevado de MORs de gran amplitud (Dement y Wolpert, 1958; Berger y Oswald, 1962; Goodenough y cols., 1965).

2.- Actividad Ponto-Genículo-Occipital. La actividad, potenciales u ondas PGO, son quizás la actividad fásica principal del sueño MOR, descrita por primera vez por Jouvet y Michel (1959) al registrar la formación reticular durante el sueño MOR. La denominación PGO no significa que esta actividad sea originada en el puente y se propague hacia la corteza occipital a través del CGL y que sean las únicas estructuras donde aparece; sino más bien indica que en estas tres estructuras y en el orden mencionado, fueron donde se registraron inicialmente (Ayala, 1983); primero Jouvet (1959) en el puente, posteriormente Mikiten (1961) en el CGL y Mouret (1963) en la corteza occipital.

Diversos estudios demuestran que es posible registrar actividad PGO en el núcleo oculomotor (Bizzi y Brooks, 1963), el colículo superior (Calvet y cols., 1964), el cerebelo (Jeannerod y cols., 1965), la corteza auditiva y el núcleo del nervio trigémino (V par craneal), en

el cuerpo geniculado medio (Roffwang y cols., 1979) y en algunas estructuras talámicas como el núcleo pulvinar, la habénula, el núcleo central lateral y el núcleo lateral posterior (Hobson, 1964), así como en el sistema límbico -amígdala, giro del cíngulo e hipocampo- (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984).

Dependiendo la estructura donde sea registrada, la actividad PGO presenta diferencias en cuanto a su forma, duración y amplitud. En la formación reticular pontina son monofásicos con una duración de 75 a 100 mseg. y 100 μ V de amplitud; en el CGL su duración es de 100 y 150 mseg. con un voltaje de 200-300 μ V; mientras que en la corteza visual, son bifásicos con una duración de 100 mseg. y una amplitud de 100 μ V (Datta, 1995).

Numerosos estudios anatómicos y fisiológicos sugieren que las estructuras involucradas en la generación de los PGO, se localizan en amplias redes neuronales de la región pontina, entre ellas, la región dorsolateral del TP, el tegmento pedúnculo pontino (PPT), una región vecina al LC denominada "Área X" y la región parabraquial (PBL) (Callaway y cols., 1987; Sakai, 1986, Datta, 1997).

Se ha demostrado que la PBL cuenta con cúmulos de células colinérgicas (Dolabela y Singer, 1987; Jones y Beaudet, 1987), que al ser activadas por agonistas colinérgicos como el carbacol, provoca la instalación de potenciales PGO independientes de los estados del sueño (Datta y cols., 1992), así como el aumento a largo plazo de SFOL y del sueño MOR (Calvo y cols., 1992; Quattrochi y cols., 1998); lo que sugiere que las células colinérgicas/colinoceptivas de esta región, juegan un papel primordial en la generación de los PGO.

Después de ser generados en la región pontina, los potenciales PGO se propagan hacia el sistema visual (Bizzi y Brooks, 1963), y la corteza del sistema auditivo, así como al sistema oculomotor (núcleos de los pares craneales III, IV y VI) para provocar los MORs del MOR (Cespuglio y cols., 1976).

Por el hecho de preceder siempre al MOR (Thomas y Benoit, 1967) y aumentar su frecuencia durante esta fase del sueño, muchos investigadores han propuesto que los mecanismos generadores de la actividad PGO constituyen un componente central de los mecanismos de inducción y mantenimiento del MOR, a través de un mecanismo colinérgico (Datta y cols., 1992;

Dement y cols., 1970; Dusan-Peyrethon y cols., 1967; Foote, 1973; Malcom y cols., 1970; Mc Carley y cols., 1978; Steriade y McCarley, 1990).

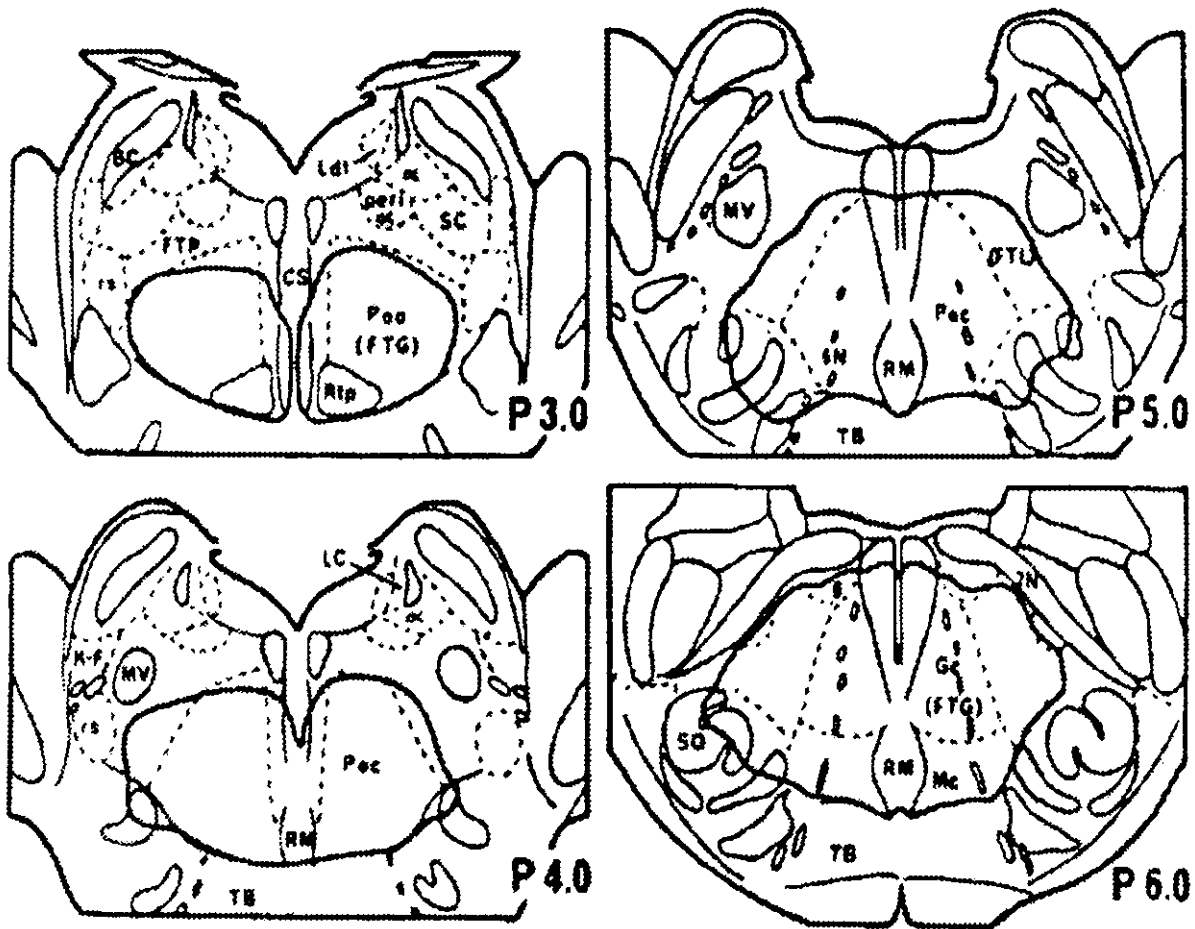


Fig. 1.5. Cortes a nivel de la formación reticular ponto-bulbar, donde se representa el área del Campo Tegmental Gigantocelular (FTG) y del complejo del Locus Coeruleus (LC). El FTG se constituye de células gigantes y largas que ha sido delimitado por la línea gruesa. El complejo del LC es subdividido en tres partes (LC, LC- α y SC). Las abreviaciones son: Formación reticular (RM), núcleo reticularis pontis caudalis (Poc); núcleo reticularis pontis oralis (Poo), núcleo reticularis magnocelularis (Mc); Braquium conjuntivo (BC); núcleo del rafe dorsal superior (CS); campo tegmento lateral (FTL); campo tegmental paralemniscal (FTP); núcleo reticularis magnocelularis (Gc); núcleo de Köliker-Fuse (K-f); n. Laterodorsalis tegmenti (Ldt); núcleo reticularis magnocelularis (Mc); núcleo Peri-locus coeruleus alfa (peri- α); núcleo Subcoeruleus (SC); complejo olivar superior (SO); cuerpo trapezoide (TB); núcleo motor del Trígémino (MV); núcleo abducens (6); nervio abducens (6N); nervio facial (7N). (Tomada de Sastre y cols., 1981)

Diversos datos experimentales han demostrado que la serotonina (5-HT) puede ejercer un papel inhibitor en la generación de la actividad PGO, sin embargo no se ha delineado un mecanismo de acción preciso. La depleción de la 5-HT por la aplicación de drogas como la paraclorofenilalanina (PCPA) y reserpina provocan la aparición continua de potenciales PGO y no solamente en el MOR como sucede en condiciones normales (Delorme y cols., 1965; Brooks y Gershon, 1971; 1972; Brooks y cols., 1972; Jacobs y cols., 1972). Por otra parte, la administración sistémica de agonistas a 5-HT₁ disminuye las ondas PGO y suprime el MOR (Quattrochi y cols., 1992) y lesiones del núcleo dorsal del rafe (NRD), así como secciones entre el NDR y el puente dorsolateral provocan la aparición de potenciales PGO durante la vigilia (Simon y cols., 1973)

Como en el caso de los movimientos oculares, el número diario de potenciales PGO es constante, su frecuencia (aproximadamente 60/minuto) también es constante y ocurren con un patrón de descarga que consiste de potenciales simples, dobles y en salvas de número variable (Calvo, 1991; Datta, 1995). Durante el SFOL ocurren en forma aislada, con una frecuencia promedio de 10-15 potenciales por minuto y durante el MOR aumenta su frecuencia de aparición a 70-90 potenciales por minuto, presentándose en forma aislada (constituyen el 23% del número total de PGO), en pares (que constituyen el 24%) y en salvas de 5 o más potenciales separados por intervalos de 100 mseg. (que constituyen el 53% restante del número total). Cabe señalar que la frecuencia promedio es constante de una fase MOR a otra y no depende de la duración de la fase ni del intervalo entre cada una. En el gato, el número de potenciales PGO durante 24 horas es de $13,000 \pm 1,500$ y aparentemente, es una constante biológica controlada por mecanismos regulatorios a largo plazo, pues en estudios de privación selectiva de MOR, se ha demostrado que la frecuencia de aparición de potenciales PGO aumenta significativamente (tanto en el SOL como en el MOR) durante el rebote de sueño MOR y la tasa perdida de PGO tiende a recuperarse hasta en un 90% (Jouvet, 1972). Ahora sabemos, que los PGO se restringen progresivamente a los episodios de SFOL y del sueño MOR, pero su densidad (número de potenciales PGO/minuto) continúa significativamente aumentada (Calvo y cols., 1991; Datta y cols., 1992; Hobson y cols., 1993).

regulación neuroendócrina, es decir, aquellas hormonas en cuya regulación interviene el sistema nervioso. Por el contrario las hormonas o productos intermedios ya sea de su síntesis o de su degradación pueden, cuando se les administra exógenamente, modificar substancialmente las características del patrón de sueño.

II. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO.

“Se ha dicho que los grandes acontecimientos tienen lugar en el cerebro. Es en el cerebro solamente y solamente en él donde tienen lugar asimismo los grandes pecados del mundo”.

(Oscar Wilde, El Retrato de Dorian Gray).

El estudio del sueño a nivel del sistema nervioso central comenzó con los trabajos de Von Economo en 1930, quien describió a través de correlaciones anatomopatológicas en casos de hipersomnia y de agitación con insomnio, “centros” para la vigilia (supraquiasmático y el hipotálamo anterior) y para el sueño (ocupando un área extensa del tálamo caudal y del mesencéfalo). Aunque no tan localizadas, las observaciones posteriores han confirmado en general que en casos de somnolencia y de hipersomnia, de diferentes etiologías, las lesiones se distribuyen en el hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Asimismo, como ya ha sido mencionado, en este mismo periodo surgió la posibilidad de registrar percutáneamente la actividad eléctrica del cerebro humano, gracias al trabajo de Berger.

En 1938, Bremer utilizando gatos en preparación *encéphale isolé* (fig. 2.1.) describió un estado alternante de vigilia y fases de somnolencia o sueño, pero con una tendencia marcada hacia la desincronización EEG y los signos oculares de lo que hoy denominamos MOR, además de que el cerebro podía activarse con estímulos sensoriales, mientras que con la preparación *cerveau isolé* los animales presentaban un estado de coma irreversible con actividad EEG Delta no reactivo a estímulos sensoriales. Estos descubrimientos dieron origen a la *teoría pasiva del sueño* o *hipótesis de la desafrentación*, que propone que el sueño sobreviene en forma pasiva debido a la falta de estimulación sensorial del sistema de la vigilia.

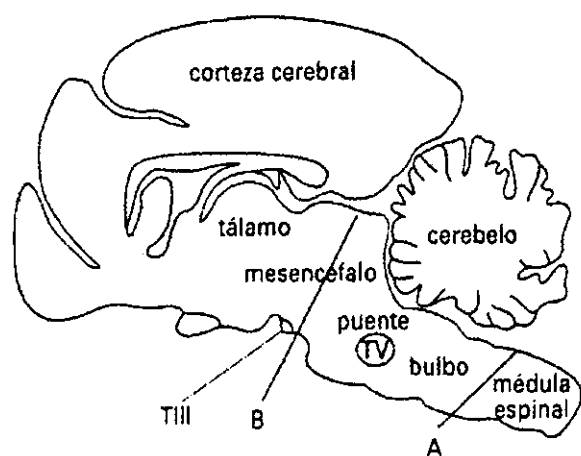


Fig. 2.1. Corte sagital del encéfalo de gato en el que se representan los niveles de las distintas transecciones del tallo cerebral. **A)** *encéphale isolé* (encéfalo aislado), transección a nivel bulbo-espinal. **B)** Transección mesencefálica intercolicular; la parte rostral a esta transección es la preparación *cerveau isolé* (cerebro aislado), mientras que la parte caudal es la preparación "animal descerebrado". Tracto del tercer nervio craneal (**TIII**). Tracto del quinto nervio craneal (**TV**). (Tomada de De Andrés, 1998).

Más tarde, Moruzzi y Magoun (1949), descubren una formación neural específica, responsable del mantenimiento del estado de vigilia, al cual denominaron Sistema Reticular Activador (SRA) al lesionar y estimular eléctricamente la formación reticular mesencefálica. A partir de sus resultados se postulaba que la vigilia estaría condicionada por la influencia continua de la formación reticular, activada por influjos de tipo sensorial, lo cual no contradecía lo propuesto por Bremer, solamente modificaba la hipótesis del sueño por desaferentación; puesto que, el sueño seguía siendo interpretado como la ausencia de la vigilia, provocado por la falta de la influencia activadora del SRA, dando origen a la *hipótesis de la desaferentación reticular*, y que fue fortalecida por los resultados de los trabajos llevados a cabo por Lindsley y cols. entre 1949 y 1950.

Desafortunadamente, estas ideas no explicaban el origen de la desactivación de estos sistemas al iniciarse el sueño; el mantenimiento de su desactivación a lo largo del sueño y la tendencia a desactivarse con la prolongación de la vigilia, por lo cual resultaban inadecuadas. Estos hallazgos, fueron de gran valor, pues delimitaron una región comprendida entre los colículos y el bulbo raquídeo, que juega un papel importante en la instalación de la vigilia y el sueño.

Fue hasta 1944 con los trabajos de Hess, al lograr producir sueño por estimulación

eléctrica del tálamo y el hipotálamo posterior, cuando se sentaron las bases para formular otra hipótesis, esta vez, una *hipótesis activa del sueño*, que considera al sueño no sólo como la ausencia o la disminución de la vigilia, sino como un estado fisiológico especial, inducido activamente y controlado por estructuras específicas, de manera importante y compleja.

2.1. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL SOL.

El complejo nuclear del rafe³ parece desempeñar un papel decisivo en los mecanismos de instalación del SOL (Jouvet, 1972). Los núcleos del rafe constituyen una lámina delgada de núcleos ubicados a lo largo de la línea media del tallo cerebral que poseen aferencias y eferencias anatómicas específicas; además de interconexiones específicas entre cada núcleo (fig. 2.2.), por lo cual participan de manera diferencial en la regulación del ciclo sueño-vigilia. También se sabe que la mayoría de células serotoninérgicas se localizan en estos núcleos (fig. 2.3.) y se ha encontrado que además de 5-HT, contienen GABA, Noradrenalina (NA), encefalina, somatostatina, sustancia P, colecistoquinina, neuropéptido Y y factor liberador de tirotrópina (Villar, 1994).

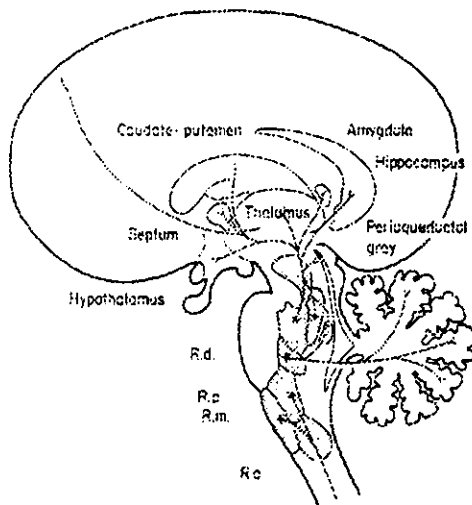
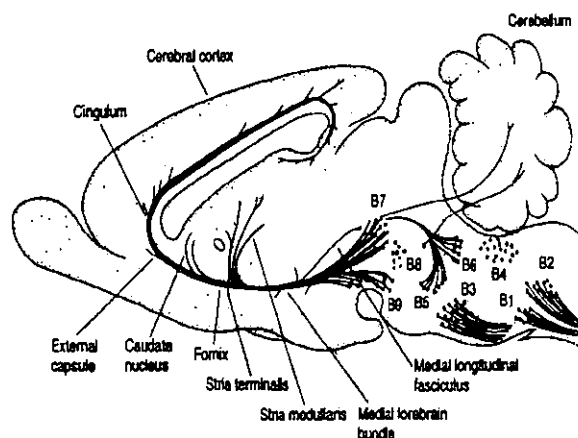


Figura 2.2. Representación de algunas de las conexiones de los núcleos del Rafe con otras estructuras. Los núcleos de la parte rostral envían sus fibras al tálamo, la corteza y otros grupos celulares; mientras que los núcleos de la porción caudal proyectan a la médula espinal. Rafe magnus (R.m.); Rafe obscuro (R.o.); Rafe pontis (R.p.); Rafe Dorsalis (R.d.). (Figura tomada de Brodal, 1992).

³ *Rafe* es una palabra que proviene del griego y significa juntura, costura de las dos mitades del cerebro.

Figura 2.3. Grupo de células serotoninérgicas dentro del tallo cerebral de la rata. B1, rafe palidus; B2, rafe obscurus, B3 núcleo paragigantocelularis; B4 rafe magnus, B5, rafe pontis; B6 y B7 rafe dorsalis; B8, núcleo tegmenti reticularis pontis y tegmentum adjacente. (Figura tomada de Kandel, 1991).



Michael Jouvet y cols., describieron que grandes lesiones (70-80%) al rafe producen insomnio total durante tres o cuatro días, después de lo cual existe un restablecimiento del sueño pero que no excede del 10% del tiempo total (Jouvet, et. al., 1967a; 1967b); mientras que lesiones menores del 15% no afectan al sueño (Jouvet, 1969). Cuando el SOL disminuye por debajo del 15% el sueño MOR desaparece (Koella y cols., 1968; Jouvet, 1969; Dement y cols., 1970).

Con base en sus resultados, Jouvet en 1972 establece la existencia de una relación entre la cantidad de 5-HT cerebral y el tiempo de sueño, es decir; cuanto más extensa es la lesión del sistema del rafe, más bajos son los niveles de 5-HT y más duradero el estado de insomnio, además postuló que la activación de los núcleos del rafe, inhiben el efecto de despertar del sistema reticular activador descrito por Moruzzi y Magoun, permitiéndole al tálamo medial inducir los husos de sueño y las ondas lentas corticales. Posteriormente, Steriade y cols., (1985) descubrirían que en realidad es el núcleo reticular del tálamo el marcapaso de los husos de sueño.

Lesiones más específicas al complejo nuclear del rafe, permitieron una división funcional entre sus núcleos. La destrucción de la región anterior del rafe (núcleo rafe *dorsalis* o *centralis*) inducen un estado permanente de alerta en los primeros 2 o 3 días, pero el MOR se presenta periódicamente (Renault, 1967). Por lo tanto, las neuronas de la región anterior del rafe están más involucradas en los mecanismos del SOL, que en los del sueño MOR. Por otro lado, la

destrucción de la región caudal del rafe (núcleo del rafe *pontis* y *magnus*) provoca la desaparición casi total del MOR, mientras que el SOL solamente disminuye un 40%, lo que sugiere que las neuronas de la región caudal del rafe se encuentran vinculados en mayor medida en los mecanismos preparativos del MOR (Cespuglio, et. al., 1979).

Por otra parte, la inhibición farmacológica de la 5-HT a nivel de la triptófano hidroxilasa (enzima que interviene en el metabolismo de la 5-HT), a través de la PCPA, provoca una disminución importante del SOL y del MOR que es fácilmente reversible al administrar dosis bajas de DL-5-hidroxitriptófano, precursor inmediato de la 5-HT (Jouvet, 1972), esto sugiere que existe una relación entre la síntesis de 5-HT y la disminución de los estados del sueño. En este sentido, Cespuglio y cols., con la técnica de congelamiento reversible (que permite detener la actividad neuronal algunos minutos) aplicada a los núcleos NRD, rafe centralis, rafe magnus, rafe obscurus y rafe pontis, encontraron que la desactivación del NRD provoca la instalación del SOL y del MOR; mientras que, la desactivación de los demás núcleos del rafe provoca la abolición de ambos estados (Cespuglio y cols., 1979). La actividad neuronal y la actividad serotoninérgica (medida por medio de la voltametría) del NRD alcanza sus niveles más elevados durante la vigilia y se deprimen o llegan a desaparecer durante el SOL y el MOR (Cespuglio y cols., 1981). A partir de estos resultados se postuló que el NRD interviene en la actividad EEG desincronizada de la vigilia y a la vez, participa en los mecanismos de instalación del SOL, interviniendo en la generación de un factor humoral inductor del sueño. También se ha demostrado que la actividad neuronal y serotoninérgica cortical y del NRD se deprimen o desaparecen durante el SOL y el MOR, mientras que en vigilia alcanzan sus niveles más elevados (Cespuglio y cols., 1981); por otra parte, su estimulación disminuye la latencia de aparición del MOR y del SOL (Fernández - Guardiola y cols., 1981).

Actualmente, la 5-HT es considerada como un neurotransmisor que libera factores inductores de sueño durante la vigilia (probablemente de naturaleza proteínica), que son secretados al LCR y que al alcanzar un nivel suficiente durante la vigilia, induce la instalación del SOL. Sin embargo, presenta un efecto diferencial en el ciclo sueño-vigilia. Durante la vigilia, ocurre un incremento en la liberación de 5-HT en las proyecciones del NRD, aunque también

ocurre un incremento en la liberación de 5-HT en las dendritas del NRD durante el MOR de acuerdo con los trabajos más recientes de Cespuglio y cols., (1990); quienes sugieren que la liberación dendrítica de la 5-HT durante el MOR induce un proceso autoinhibitorio, que mantiene una baja liberación de 5-HT durante el sueño. En conclusión se puede decir, que la activación del complejo del rafe y de la 5-HT inicia y mantiene el SOL y la disminución de 5-HT actúa como "gatillo" que dispara el sueño MOR.

Además del rafe, se ha descrito la participación de otras estructuras implicadas en los mecanismos del SOL. Nauta (1946), mostró que las lesiones de la región preóptica del hipotálamo anterior de la rata, provoca un estado de insomnio. Posteriormente se propuso que el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ)⁴ juega un papel fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia, su lesión provoca la desorganización circadica de los periodos de sueño (Ibuka y Kawamura, 1975; Rusak y Suker, 1979; Moore, 1992).

El tálamo también ha sido implicado en el SOL. Anteriormente, se hizo referencia a los estudios pioneros llevados a cabo por Hess (1944), quien comprobó que la estimulación eléctrica a baja frecuencia del tálamo es capaz de inducir sueño. Hoy sabemos que el núcleo reticular del tálamo es en realidad el marcapasos de los husos de sueño (Steriade y cols., 1985), ya que espontáneamente las neuronas GABAérgicas de este núcleo descargan de forma rítmica a una frecuencia idéntica a la de los husos de sueño y a través de las conexiones tálamo-corticales determinan que se produzca la transmisión a la corteza de la actividad tálamica generadora de los husos (De Andrés, 1998).

Existen algunos resultados experimentales que sugieren la participación de la región del

⁴ El NSQ además de su participación en el ciclo sueño-vigilia, es fundamental para otros ritmos circadicos. Es un núcleo bilateral del hipotálamo anterior que recibe información visual a través de fibras directas desde el quiasma óptico. Se ha propuesto un acoplamiento neuroendócrino dependiente de la melatonina secretada por la glándula pineal, los NSQ y otras regiones o relojes del organismo. La comunicación entre el NSQ, la pineal y el resto del organismo es a través de la melatonina que incrementa la inclinación al sueño indicando al cerebro el concepto de "noche, oscuridad". Se ha demostrado la existencia de relojes biológicos, totalmente exentos de toda forma conocida de retroalimentación, gobernando los más variados comportamientos con gran precisión (Richter, 1967).

núcleo del tracto solitario (NTS) en la generación del sueño, en especial del SOL. Moruzzi (1960), encontró que la estimulación a baja frecuencia del NTS y de la formación reticular bulbar produce ondas lentas de alto voltaje y descargas en huso en el EEG. Un año después Magnes y cols. (1961), reportan que la estimulación del NTS provoca un estado de sueño tanto conductual como electrográfico, lo cual concuerda con los resultados de Moruzzi. Posteriormente estudios donde se lesiona o elimina funcionalmente esta región, se produce un estado de insomnio (Bonvallent y Bloch, 1961; Bonvallent y Allen, 1963; Puizillout y Foutz, 1976; Bremer, F., 1997; de Andrés, 1998). En 1965, Akert propone que las áreas involucradas en los procesos de sueño son las de alrededor del NTS. Es de señalar que muchos grupos neuronales en el área del tracto solitario presentan un aumento en su patrón de disparo durante el sueño (Eguchi y Satoh, 1980), sin embargo, no se ha podido demostrar que en esta región haya un número tan consistente de neuronas que específicamente aumenten su actividad durante el SOL, lo cual daría mayor solidez a lo anterior.

El concepto original de los factores inductores de sueño fue propuesto inicialmente por Pieron en 1913, quien suponía que durante la vigilia se acumula una sustancia que induce sueño a la cual llamo **hipnotoxina**, dicha teoría es conocida como **teoría hipnogénica del sueño**. Los trabajos de Pieron fueron muy discutidos (sobre todo por R. Dubois, inventor de la teoría de la narcosis carbónica y por Claparède, para quien el sueño es un instinto) y cayeron en el olvido. No obstante, están nuevamente a la orden del día desde el momento en que se demostró la existencia de péptidos "facilitadores de sueño". Otros estudios han demostrado que algunas sustancias pueden ser obtenidas posterior a la privación de sueño, en sangre, orina y tejido cerebral. Varios investigadores han dirigido sus trabajos hacia la identificación de este factor hipnógeno, encontrando no uno, sino varios, que se acumulan en la sangre como el **Factor "S"**, de origen peptídico, en el LCR como el **Péptido Inductor de Sueño Delta**, o bien, que tiene una amplia distribución en el cerebro incluyendo al rafe y el hipotálamo como el **Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)**, entre otras sustancias promotoras de sueño (ver tabla 2.1.) (Prospéro-García y cols., 1997).

Tabla 2.1. SUSTANCIAS PROMOTORAS DE SUEÑO			
HORMONAS	SOL	MOR	VIGILIA
Hormona del Crecimiento (HC)	♠	↑↑↑	↓↓↓
Prolactina	♠	↑↑↑	↓↓↓
Hormona Liberadora de HC	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
Insulina	↑↑↑	♠	↓↓↓
Somatostatina (SOM)	♠	↑↑↑	↓
Progesterona	↑	♠	↓
Arginina-Vasotocina	↑↑↑	♠	↓
NEUROPEPTIDOS			
Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP)	↑	↑↑↑	↓↓↓
P. Semejante a Corticotropina (CLIP)	♠	↑↑↑	↓
Colecistoquinina (CCK)	♠	↑↑↑	↓↓↓
Cortistatina	↑↑	↓↓↓	♠
INMUNOCOMPUESTOS			
Interferón 2	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Interleucina 1 α y β (IL1- α e IL1- β)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Péptidos Muramil	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Factor de Necrosis Tumoral	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
FACTORES INDUCTORES DE SUEÑO			
Péptido Inductor de Sueño Delta	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Factor S	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Sustancia Promotora de Sueño	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Uridina	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Deoxicitidina	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Prostaglandinas	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓
Neuroproteínas	♠	↑↑↑	↓↓↓
Neuropeptidos	♠	↑↑↑	↓↓↓
Oleamida	↑↑	♠	↓↓↓

El símbolo \uparrow representa un efecto promotor, mientras que \downarrow representa un efecto inhibitor de la fase con la que se relacione, por su parte ϕ representa efecto nulo. A mayor número de símbolos mayor efecto. (Tabla tomada de Prospéro-García y cols., 1997).

1974, Steriade y Hobson, 1976), pues incrementan su frecuencia de disparo durante el MOR. Sin embargo, presentan un patrón de disparo fásico tanto en la vigilia como en el MOR, lo que sugiere que este conjunto de neuronas no está relacionado selectivamente con la generación del MOR (Sastre y cols., 1981; Sakai y cols., 1983; Steriade y cols., 1984), sino que MOR ocurre en consecuencia de la interacción recíproca entre las neuronas colinérgicas del CGT y grupos de neuronas monoaminérgicas del núcleo del rafe y LC. En este sentido, se ha descrito que la lesión electrolítica y química de esta estructura no afecta los aspectos cuantitativos y cualitativos del sueño MOR (Sastre y cols., 1981).

En cuanto a los mecanismos de instalación del MOR se destaca la participación de mecanismos colinérgicos. Desde 1965, Hernández-Peón propuso un sistema inductor de sueño de naturaleza colinérgica, al inducir sueño MOR mediante la aplicación local de cristales de acetilcolina (Ach), en la región preóptica medial; a partir de esos resultados propuso que en el cerebro existe un sistema inductor de sueño, compuesto por una porción descendente que corresponde al circuito límbico mesencefálico, que sigue la trayectoria del haz medial del cerebro anterior a través de la región preóptica, el hipotálamo lateral y la región límbica mesencefálica y una porción ascendente originada en la sustancia gris de la médula espinal, que recorre el bulbo raquídeo y la protuberancia. Ambas porciones al ser activadas por mecanismos dependientes de la Ach, producirían una inhibición directa del sistema reticular mesodiencefálico responsable de la vigilia. Sin embargo, en experimentos posteriores se demostró que las observaciones de Hernández-Peón eran en realidad una transición directa de la vigilia al MOR; así la aplicación de agonistas colinérgicos, como el carbacol y la oxotremorina, en la protuberancia, incluyendo el CGT en animales despiertos, produce la aparición inmediata de episodios prolongados de sueño MOR (George y cols., 1964).

Se ha destacado además la participación de un factor de naturaleza proteínica (aún no identificado) en los mecanismos de instalación y mantenimiento del MOR. Drucker-Colín y cols., (1970, 1973) utilizando sistemas de cánulas "push-pull" para recolectar el líquido perfundido en la formación reticular mesencefálica durante el sueño de gatos, encontraron una relación directa entre la aparición del sueño MOR y el aumento de proteínas cerebrales,

proponiendo que durante el sueño MOR se generan más proteínas que durante la vigilia o el SOL y que dichas proteínas son específicas de esta fase de sueño. También se ha propuesto que este factor del MOR, al igual que el mencionado para el SOL, se secreta del hipotálamo para almacenarse en el LCR o en la sangre y posteriormente poner en marcha los mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos de instalación del MOR. Denoyer y cols., (1989) reportaron que la aplicación tópica de triptofano, en la parte rostral y ventral del hipotálamo revierte el insomnio producido por la PCPA y produce un aumento significativo del sueño MOR. Este resultado y el hecho de que animales en preparación pontina con hipófisis intacta, presenten una mayor cantidad de sueño MOR que los animales pontinos hipofisectomizados y que la administración subcutánea o intraventricular del extracto puro de hipófisis de buey aumenta el sueño MOR en animales hipofisectomizados (Jouvet, 1984b), sugieren que a nivel del hipotálamo, la 5-HT pone en marcha un mecanismo hipotálamo-hipofisario que genera un factor peptídico, el cual activa los mecanismos pontinos ejecutores del sueño MOR y este factor puede estar bajo la influencia inhibitoria de la región postero-ventral del hipotálamo, pues su lesión provoca el aumento significativo del sueño MOR (Jouvet, 1988). Por lo tanto, existen dos centros hipotálamicos para la regulación del sueño MOR, uno anterior facilitatorio y otro posterior inhibitorio.

Muchos neuropéptidos han sido involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Los primeros reportes mostraron que la administración intracerebroventricular (i.c.v) de neuropéptidos tales como la angiotensina II, la renina, sustancia P y la arginina-vasotocina, disminuyen el tiempo de MOR a expensas de un aumento de SOL (Riou, et. al., 1982a). Por otra parte, la colecistoquinina-octapéptido (que es una de las formas activas de la CCK) y la neurotensina, no modifica el ciclo sueño-vigilia en ratas normales (Riou, et. al., 1982b). Solamente VIP, que se encuentra distribuido en el NSQ y en el tallo cerebral, provoca el aumento del SOL y del MOR, y revierte la abolición del sueño MOR provocado por la administración de PCPA (Riou et. al., 1982c; Drucker-Colin y cols., 1990). También se ha demostrado que la hormona adrenocorticotropina (ACTH) aumenta el tiempo total de vigilia, mientras que péptidos derivados de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y el CLIP, aumenta el SOL y el

glicina y la melatonina participan en la generación y regulación del ciclo sueño-vigilia pero los datos todavía causan controversia.

III. EL NERVIOS VAGO.

3.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL NERVIOS VAGO.

“¿ Por qué no dejar que progrese la ciencia en lo que tiene de más espinoso y vital, el conocimiento del cerebro, del mecanismo del razonamiento humano? Si yo penetrase el misterio de ese cerebro, si tuviese la clave de la imaginación de un solo enfermo mental, adelantaría en mi especialidad hasta un punto en el que la fisiología de Burdon-Sanderson o el estudio del cerebro humano llevado a cabo por Ferrier no serían nada.

(Bram Stoker, Drácula).

El nervio vago (NV) o décimo nervio craneal es un nervio mixto, es decir, de tipo motor y sensorial; constituido por fibras aferentes y eferentes, somáticas y viscerales. Estas fibras son en su mayoría no mielinizadas del tipo C (65-80% en el gato) y algunas mielinizadas del tipo B y A¹

¹ Los nervios periféricos están constituidos por diferentes tipos de fibras, dependiendo del calibre de las mismas y de su velocidad de conducción. De acuerdo con esto Erlanger y Gasser (1937), las clasificaron en tres grupos a los que llamaron A, B y C. Las fibras A, mielínicas, son las más gruesas y por consiguiente las de mayor velocidad de conducción (desde 20 hasta 100m/s). Las fibras B, también mielínicas, corresponden a fibras preganglionares viscerales que tienen velocidades de conducción, cuando mucho de 10 a 20 m/s y un diámetro de aproximadamente 3 a 4 micras; y las fibras C amielínicas, tienen una velocidad de conducción muy lenta que va desde 0.5 hasta 1.5 m/s, y el diámetro de su axón rara vez rebasa 2 micras. Las fibras A han sido subdivididas en grupos que se señalan con las letras griegas *alpha* (α), *beta* (β), *gamma* (γ) y *delta* (δ) para indicar sus diferentes velocidades de conducción y diámetro. En neurofisiología, esta denominación ha sido sustituida por la clasificación de Lloyd (1943), donde se utilizan números romanos en lugar de letras (I, II y III). Las fibras C han sido subdivididas en dos grupos, las fibras Cs, que corresponden a las postganglionares que conducen impulsos a efectores viscerales, y las fibras Crd, que son fibras sensoriales que conducen información a los centros nerviosos.

(Foley y DuBois, 1937; Woodbury, D.M y Woodbury, J.W., 1990). Cuenta con tres núcleos: 1) El Núcleo Ambiguo (NAMB), localizado en la profundidad de la formación reticular de la medula oblongada y constituido por una columna fusiforme de neuronas multipolares medianas; 2) El Núcleo Motor Dorsal del Vago (NMDV), ubicado en su porción superior (rostral) cerca del piso del IV ventrículo, mientras que la inferior (caudal), lateral al conducto endimario y dorsal al núcleo del hipoglosio; y 3) la parte inferior del Tracto Solitario (fig. 3.1.).

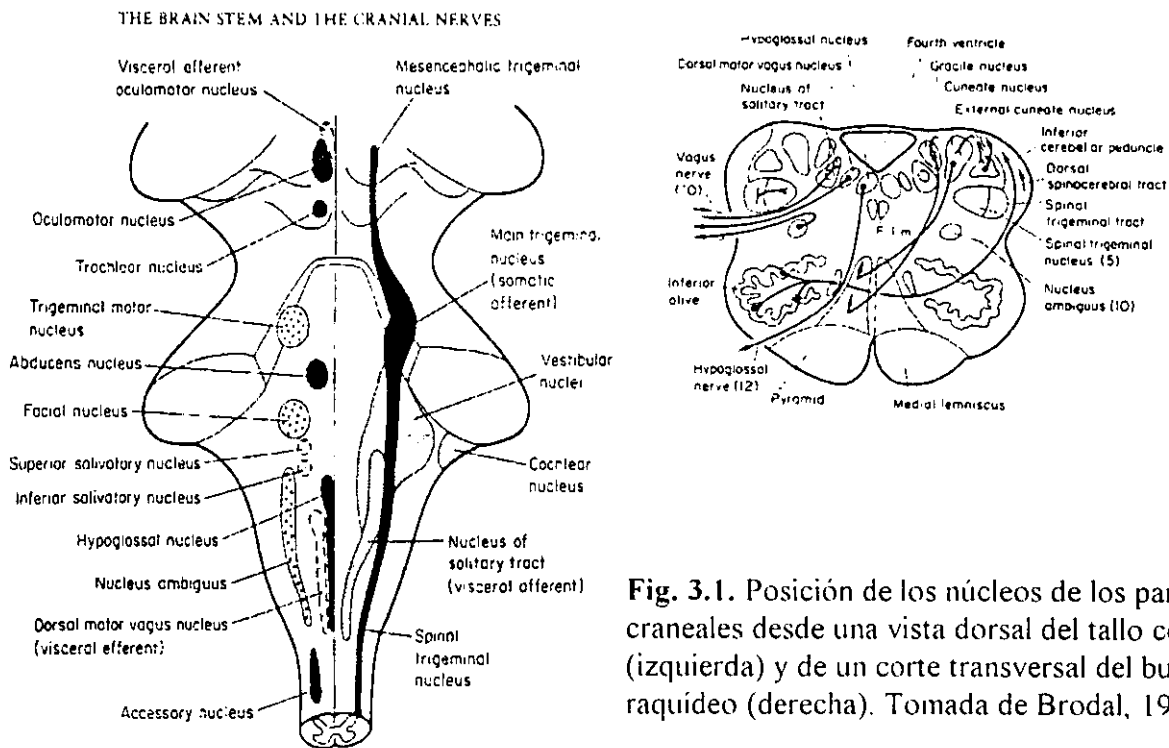


Fig. 3.1. Posición de los núcleos de los pares craneales desde una vista dorsal del tallo cerebral (izquierda) y de un corte transversal del bulbo raquídeo (derecha). Tomada de Brodal, 1992.

FIBRAS AFERENTES Y EFERENTES.

Las fibras eferentes inervan el músculo estriado de la laringe y el fórnix, y proporciona inervaciones parasimpáticas al corazón, los pulmones, el hígado, los intestinos y el estómago (fig.

(originadas particularmente en las ramificaciones laringeas del vago) y la faringe, que tienen localizado su soma en el NAMB. A la derecha el NV se enlaza a la arteria subclavia y a la izquierda alrededor del arco aórtico.

Las eferentes viscerales generales se originan de neuronas preganglionares localizadas en el NMDV. La activación de estas fibras produce constricción bronquial, incremento en las secreciones pulmonares, lentificación de la tasa cardiaca, incremento en la secreción gastrointestinal y pancreática, incremento en la peristalsis y diversos efectos sobre el esfínter gastrointestinal proximal a la flexura esplénica.

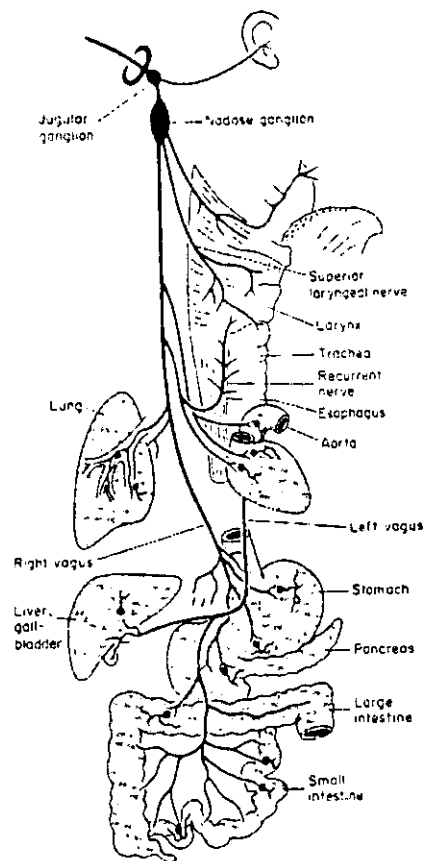


Fig. 3.2. Curso y distribución periférica del nervio vago.
(Figura tomada de Brodal, 1992).

Las fibras aferentes son principalmente de tipo visceral y se originan de receptores en los pulmones, la aorta, el corazón, el esófago, el tracto gastrointestinal y los quimiorreceptores de la aorta (Paintal, 1973). Además existe un pequeño componente aferente somático sensorial mielinizado que envía información sensorial de la concha del oído (Brodal, 1981).

Las fibras aferentes del NV tienen su origen en el ganglio nodoso de donde se proyectan hacia el tracto solitario y terminan en el NTS, de donde se distribuyen ampliamente a otras estructuras del SNC incluyendo el hipotálamo, la amígdala, el NRD, el NAMB, el NMDV, la PBL, el tálamo, la corteza insular (fig. 3.3) (Rhoton y cols., 1966; Aghajanian y Wang, 1977; Ricardo y Ko, 1978, Saper y Loewy, 1980; Saper, 1982; Cechetto, 1987). Estas proyecciones son consideradas como mediadoras de reflejos importantes para la función visceral como toser, vomitar, deglutir y los reflejos barocepvivos. Las proyecciones al hipotálamo son importantes en las conductas de alimentación y saciedad, así como en la presión sanguínea y la conservación de la homeostasis. Las proyecciones al tálamo continúan hacia la corteza insular y aparentemente son el sustrato de la conciencia de la función visceral.

Existen además aferentes que proyectan a la formación reticular medial, la médula espinal, el NMDV, el área postrema y el núcleo cunneatus; y se encargan de mediar algunos reflejos (Rhoton y cols., 1966; Crill y Reis, 1968; Miaura y Reis, 1972; Paintal, 1973; Car y cols., 1975; Beckstead y Norgren 1979; Kalia y Mesulam 1980; Cechetto, 1987).

Los ovarios también son inervados por el NV (Burden y cols., 1983; Woodruff y cols., 1982), posiblemente por fibras sensoriales. Diversos estudios experimentales han hecho evidente la participación del NV en diversas funciones reproductoras y sobre algunos eventos neuroendocrinos y se ha postulado que el NV juega un papel modulador en el sistema gonadal-hipotálamo-hipofisiario (Allen y cols., 1985; Burden y cols., 1986; Clifton y Sawyer, 1980; Hancke y Wuttke, 1979; Kawakami y cols., 1981; Sanders y Peppler, 1982).

Es de destacar que el NMDV, el NTS y el núcleo ambiguo del complejo vagal dorsal contienen una gran cantidad de péptidos opiodes endógenos (met y leu encefalinas), los cuales se ha descrito juegan un papel importante en las funciones selectivas motoras y viscerales (gastrointestinales, cardiovasculares y respiratorios) (Milner y cols., 1995).

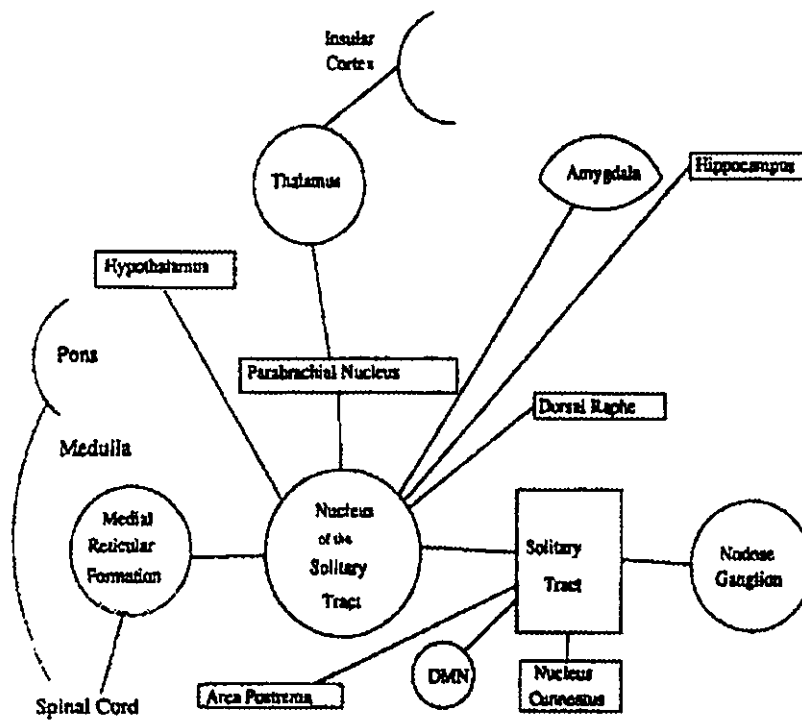


Fig. 3.3. Distribución de las aferentes del NV al Sistema Nervioso Central. (Figura tomada de Rutecki, 1990).

3.2. EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVI VAGO.

Existen reportes experimentales desde el siglo XIX, donde la estimulación eléctrica del NV (ENV) ha sido empleada, por lo que su historia es en cierto modo destacable y parece oportuno detenerse un poco en este punto.

La acción depresora que ejerce el NV sobre la actividad contráctil del corazón, fue el primer proceso inhibitorio descrito, analizado inicialmente por Volkmann en 1838 y posteriormente por los hermanos Weber (1845), que a partir de estas observaciones, dieron origen al concepto de *inhibición nerviosa*. Posteriormente, el efecto de ENV sobre el corazón, permitió el diseño de observaciones experimentales cuyo objetivo principal era hacer evidente el

proceso de *inhibición central*, donde destacan los trabajos de J. Traube (1847), en los que demuestra que la estimulación del NV produce el cese temporal de la respiración (para una revisión más detallada, ver Magoun, 1964 y Jiménez-Estrada, 1998). Ya en el siglo XX, el farmacólogo austriaco Otto Loewi y el fisiólogo inglés Henry Dale, compartían el Premio Nobel de fisiología y medicina en 1936, por sus investigaciones y descubrimientos acerca de la transmisión química de los impulsos nerviosos. Loewi fue acreedor de tal reconocimiento gracias a sus experimentos de perfusión cruzada de corazón, que consistía en extraer dos corazones de dos ranas y colocarlos en un mismo recipiente (sin que existiera entre ellos ningún contacto) y posteriormente estimular el NV de un primer corazón y transferir el líquido de perfusión de éste a un segundo corazón (fig. 3.4). Si descendía -como se demostró afirmativamente- el ritmo cardiaco del corazón receptor, entonces el efecto debía de estar mediado por una sustancia química que liberaba el NV estimulado (Loewi, 1921). Loewi llamó *vagusstoff* (sustancia vagal) a la sustancia química que aminora el ritmo del corazón; más tarde se demostró que se trataba de la Ach (que Dale ya había aislado en 1914).

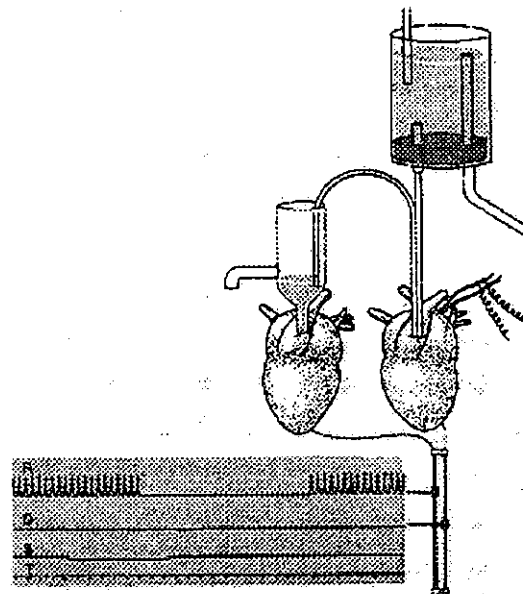


Fig. 3.4. Esquema representativo del experimento de Loewi de perfusión cruzada de corazón. (Tomada de Pasantes, 1998).

Recientemente, la ENV ha sido utilizada como un nuevo tratamiento para el control de las crisis parciales y complejas de pacientes refractarios al tratamiento farmacológico y en diversos modelos experimentales de epilepsia (Ben-Menachem y cols., 1994; Hammond y cols., 1990; Hammond y cols., 1992; Holder y cols., 1992; Landy y cols., 1993; McLachlan, 1993; Murphy y cols., 1995; Penry y Dean, 1990; Ramsay y cols., 1994; Salinsky y cols., 1993; 1995; Shimizu y cols., 1995; Terry y cols., 1992; Uthman y cols., 1993; Wilder y cols., 1991); sin embargo, la naturaleza del efecto anticonvulsivo es desconocido.

De acuerdo con la literatura, la ENV puede provocar sincronización o desincronización del EEG, dependiendo de los parámetros de estimulación (frecuencia, intensidad y duración) y de las características de las fibras estimuladas.

En el gato frecuencias de 24-50 Hz, producen actividad EEG rápida en la corteza órbita frontal, hecho que fue atribuido inicialmente, a la hipotensión producida por la estimulación (Bailey y Bremer, 1938); en experimentos subsecuentes esta hipótesis fue descartada, al realizar experimentos en preparaciones *encéphale isolé* (con la cual no se produce hipotensión), donde la ENV a frecuencias de 50 Hz e intensidades de 0.1 a 2 V produjeron desincronización EEG, además de bloquear la aparición de husos de sueño durante el SOL (Zanchetti y cols., 1952). Chase y colaboradores (Chase y cols., 1966; Chase y Nakamura, 1968; Chase y cols., 1967) demostraron posteriormente, que los cambios observados en el EEG están asociados con la activación de los distintos tipos de fibras específicas del vago. En gatos, frecuencias de 20-50 y 70 Hz con intensidades mayores de 10 y 3V respectivamente, producen desincronización del EEG, mientras que a intensidades menores de 3V, producen sincronización. Las intensidades y frecuencias que producen desincronización son sólo aquellas que pueden activar las fibras que conducen de 1 a 15 m/s (Chase y Nakamura, 1968). Es de destacar, que la mayoría de estos trabajos, han sido llevados a cabo en animales anestesiados o en preparaciones *encéphale isolé*.

La ENV a nivel cervical produce potenciales evocados en la corteza cerebral (Dell y Olson, 1951 a; O'Brien y cols., 1971; Car y cols., 1975), el hipocampo (Serkov y Bratus, 1970), el tálamo, la amígdala (Dell y Olson, 1951 a,b; Car y cols., 1975), y el cerebelo (Dell y Olson, 1951 a; Hennemann y Rubia, 1978).

En 1996 Ko y cols., a través de imágenes obtenidas de la tomografía por emisión de positrones, reportaron una activación importante del cerebelo, giro temporal medio, tálamo y putamen, al estimular el NV izquierdo. Un estudio más reciente llevado a cabo por Henry y cols. (1998), utilizando la misma técnica, obtuvieron resultados más precisos; mostraron que frecuencias rápidas y lentas de estimulación, activan la parte inferior de los hemisferios, el giro post-central derecho, la parte rostral y dorso-central de la médula, además de la activación bilateral del hipotálamo, el tálamo y las cortezas insulares; por otra parte, disminuyen en su actividad de modo bilateral el hipocampo, la amígdala y el giro del cíngulo.

Clínicamente, pacientes tratados con ENV pueden presentar algunos efectos adversos, sin embargo, estos son poco severos o moderados y casi siempre desaparecen cuando la intensidad de la estimulación es reajustada. No se han detectado efectos severos de tipo cardiovascular, cardiacos, pulmonares o gastrointestinales (Upton, 1991), los pacientes han reportado sensaciones de hormigueo o contracciones en el cuello durante la estimulación, además de ronquera en algunos casos (Bonzett, et al. 1999; Upton y cols., 1991).

En lo que respecta a la estimulación eléctrica del NTS, Magnes y cols. (1961), describieron que frecuencias de 1-16 Hz producen sincronización EEG, mientras que frecuencias mayores de 30Hz producen desincronización.

El NV cuenta con múltiples sistemas de transmisión (Leslie, 1985). La ENV puede influir en la liberación de ciertos péptidos, entre ellos la Sustancia P, la CCK, la neurotensina, el CGRP (del inglés calcitonin gene-related peptide) y la SOM que modulan la información visceral mediada por glutamato que va de la PBL, al Tálamo Ventrobasal. Se encontró que la ENV da lugar a un aumento significativo de Sustancia P y CGRP y una disminución de SOM, CCK y neurotensina en la PAL.

Lesionando el ganglio nodoso se observó una disminución en el "binding" (unión de un ligando a su receptor) de glutamato (Lewis y cols., 1988), CCK (Ladenheim y cols., 1988) y NT (Kessler y Beaudet, 1989). Aunado a esto, se ha demostrado el contenido de receptores neuropeptídicos, incluido el angiotensin II (Diz y cols., 1987).

3.3. ENV Y SUEÑO.

La ENV ha sido asociada con la inducción de sueño en el gato (Chase y cols., 1967; Dell y Olson, 1951 b; Stoica y Tudor, 1967) por lo que la ciclicidad del sueño también puede verse afectada. Grastyan y cols. (1952) fueron los primeros en describir la aparición ocasional de husos de sueño durante la ENV. En preparaciones *encéphale isolé*, la ENV puede producir tanto SOL como MOR (Puizillout, 1986). La estimulación del bulbo raquídeo (30-50 Hz, 1-2 V) en la región del NTS produce SOL (Puizillout y Foutz, 1976;), al igual que la aplicación de corriente directa al NV (15-40s), posterior a una desincronización EEG (Penaloza-Rojas, 1964). La destrucción bilateral o eliminación funcional de la región del NTS es seguida de un estado de insomnio (Bremer, F., 1997; de Andrés, 1998).

Puizillout y Foutz (1977), observaron que la ENV produce ciclos completos de las fases de sueño, y aumenta el SOL precedido de MOR, tanto en gatos con y sin privación de MOR, además de promover un reflejo narcoléptico (entrada súbita de vigilia a MOR) en gatos privados de MOR. Los mismos autores (1976), encontraron un aumento en la frecuencia de los episodios de MOR, sugiriendo que la ENV puede ser un factor de disparo de MOR, pues se incrementa la duración de los episodios de MOR más allá del factor de mantenimiento.

En otros estudios, Garnett (1992) describió el incremento del fluido sanguíneo del cíngulo y el tálamo, reportando también una disminución de la 5-HT durante la ocurrencia espontánea de sueño durante ENV. Asimismo, la ENV en el gato incrementa el disparo celular en el núcleo ventro-posteromedial del tálamo contralateral (Saleh y Cechetto, 1993); y puede afectar el sistema de transmisión monoaminérgico. Con la expresión de la proteína nuclear *fos* se encontró una alta actividad neuronal en el cíngulo, los núcleos hipotálamicos ventromediales y arcuatos, también en el NMDV, los núcleos noradrenérgico del LC, el núcleo A5 y en los núcleos cocleares (Naritoku y cols., 1995).

Recientemente, Fernández-Guardiola y cols. (1998, 1999), reportaron los efectos de la ENV sobre el modelo experimental de epilepsia denominado *Kindling* o “encendido”, donde se describen algunos cambios sobre el ciclo sueño-vigilia, entre ellos el aumento en el tiempo

total de las fases de vigilia y de MOR, así como la disminución del SOL I. Además del aumento de la densidad de potenciales PGO durante el MOR.

Dicho lo anterior, es evidente que la ENV tiene la capacidad de producir profundos efectos sobre el funcionamiento del SNC, de allí los cambios en el EEG y los estados del sueño en animales experimentales. Dichos efectos podrían ser mediados por la activación aferente del NTS y diversos centros de la formación reticular del tallo cerebral (Rutecki, 1990).

IV. METODOLOGÍA.

"Siempre que puedas, cuenta"

Francis Galton (1822- 1911).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las fibras aferentes del nervio vago envían proyecciones a áreas pontinas y del sistema límbico implicadas en los mecanismos de generación y mantenimiento del ciclo sueño-vigilia. Existen además múltiples evidencias experimentales (en su mayoría en animales anestesiados y en preparaciones *encéphale isolé*) del efecto de la ENV sobre el funcionamiento del SNC y en los diversos estados del sueño. Sin embargo, es aún desconocido el efecto de la ENV sobre la distribución temporal del ciclo sueño-vigilia en animales en libertad de movimiento.

Esto permite plantear la siguiente hipótesis.

HIPÓTESIS: La estimulación eléctrica del nervio vago provoca cambios en la organización circadica del ciclo sueño-vigilia del gato en libertad de movimiento.

OBJETIVO GENERAL.

Analizar y describir los cambios conductuales, poligráficos y en la distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia inducidos por la estimulación eléctrica del nervio vago en gatos con libertad de movimiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1.1. Describir los cambios conductuales producidos durante la estimulación eléctrica del nervio vago.

- 1.2. Identificar los cambios poligráficos inducidos durante e inmediatamente después de la estimulación eléctrica del nervio vago.
- 1.3. Evaluar de manera comparativa los efectos de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre el número, duración promedio, porcentaje y tiempo total de las fases del ciclo sueño-vigilia del gato en libertad de movimiento.
- 1.4. Analizar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre el patrón de ocurrencia de los potenciales PGO del MOR.

MATERIAL.

Aparatos.

Aparato estereotáxico para gato.
Cámara de video
Computadoras Personales.
Criostato MICROM
Osciloscopios
Polígrafos Grass Modelos 7PCMBA (ocho canales) y 7PCM126-5 (diez canales).

Material

Acrílico Dental (Nic-Tone).
Cámaras sono-amortiguadas de registro para gato.
Cera de hueso.
Cintas de video.
Electrodos epidurales de acero inoxidable en forma de clavo.
Electrodos bipolares de acero inoxidable.
Electrodos en forma de horquilla (5mm de separación) para nervios periféricos.
Material quirúrgico.
Gelfoham.
Papel y tinta para polígrafo.

Papel, revelador y fijador fotográfico.

Sutura quirúrgica.

Sustancias.

Antibióticos (penicilina, procaína, terramicina)

Antisépticos (agua oxigenada, alcohol, isodine, benzal, dermoquit)

Atropina

Formaldehído al 37%

Pentobarbital sódico

Petrolato líquido

Solución salina y glucosada.

MÉTODO.

Se utilizaron 14 gatos adultos machos con un peso de 3.800 a 4.500 Kg que fueron divididos en dos grupos experimentales: Control (n = 4) y ENV (n = 10), a los que se les aplicó el siguiente procedimiento experimental.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

Los gatos fueron implantados con electrodos a permanencia para el registro de sueño. El implante se realizó en condiciones asépticas y anestesiados con pentobarbital sódico (33 mg/Kg i.v.). Se utilizaron electrodos epidurales de acero inoxidable en ambas cortezas pre-frontales (CxPf) para el EEG y en el arco supra-orbital derecho para el registro del electrooculograma (EOG). Para el electromiograma (EMG) se insertaron dos alambres de acero inoxidable en los músculos de la nuca; además de electrodos bipolares de profundidad en los CGL y en las amígdalas (AMG) del lóbulo temporal de acuerdo al atlas estereotáxico de Snider y Neimer (1961). Los electrodos fueron soldados y fijados al cráneo en un conector DB25. A los gatos de la condición ENV, se les implantó además un electrodo bipolar en forma de horquilla en el NV

izquierdo caudal a la laringe, para su estimulación (5 mm de separación). Después de la cirugía los gatos se colocaron en cajas sonoamortiguadas (1.20m×.80m×.80m), teniendo una recuperación de 15 días. Tanto el alimento como el agua se proporcionó *ad libitum*.

GRUPOS EXPERIMENTALES.

Grupo Control. Se realizaron registros polisomnográficos de 23 hrs, iniciando a las 8:30 am y finalizando a las 7:30 am del día siguiente con un ciclo de luz-oscuridad (12:12 hrs. oscuridad), una hora fue utilizada para la limpieza de las cajas sonoamortiguadas.

Grupo ENV. Se obtuvieron dos registros de línea base (LB), de cada gato implantado en el NV sin previa estimulación. Posteriormente, se estableció el umbral de estimulación para el NV de la siguiente forma: 20 seg-*on*, 5 min-*off*; incrementando la intensidad (0.2 mA en cada periodo *off*) hasta la observación de respuestas vegetativas (maullido, reflejo de vómito, polipnea). La intensidad de la estimulación varió de 1.2 a 2.2 mA. Con el umbral de estimulación establecido, los gatos fueron sometidos a cinco estimulaciones diarias (pulsos de 0.5 ms, 30 Hz durante 1 min) a intervalos de 60 min. (iniciando a las 10:00 a.m.) durante cinco días continuos y se llevaron a cabo registros de 23 hrs únicamente durante el segundo y cuarto día. Las condiciones ambientales, así el ciclo de de luz-oscuridad fue como en el grupo control.

Los periodos de ENV fueron grabados con una cámara de video y analizados visualmente.

ANÁLISIS DE DATOS.

A partir de los registros poligráficos, las fases del ciclo sueño-vigilia fueron calificadas manualmente, utilizando los criterios de Ursin y Sterman (1981) y se realizó un hipnograma (distribución en el tiempo de las fases del sueño) de cada uno de los registros, a través de un programa computacional especialmente diseñado para el análisis de sueño fuera de línea (*winsleep*) (Calvo y Fernández-Mas, 1991). Se analizó estadísticamente el porcentaje, número, duración promedio y tiempo total de cada una de las fases del ciclo sueño-vigilia proporcionadas

por el programa *winsleep*. Las diferencias entre los valores promedio obtenidos en las condiciones Control, LB y ENV se evaluaron estadísticamente el análisis de varianza (ANOVA) y posteriormente con las pruebas *t* de student (datos no pareados, dos colas, control vs LB y control vs ENV). Se realizaron análisis de 23 hrs y de 12:12 hrs (ciclo luz-oscuridad).

Se cuantificó manual y visualmente el número de potenciales PGO del CGL, de los primeros cinco periodos de MOR mayores de tres minutos de los registros (en el caso de ENV fueron tomados después de la estimulación). A partir de estos datos se calculó la densidad de los PGO (número de potenciales PGO/minuto) de las condiciones experimentales. Los valores obtenidos fueron promediados y evaluados con las pruebas estadísticas antes mencionadas.

PROCEDIMIENTO HISTOLÓGICO.

Al final de la manipulación experimental, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico y se perfundieron por vía cardíaca con solución fisiológica y formaldehído al 10 %, el cerebro se removio y colocó en formaldehído al menos 8 días. Posteriormente se llevaron a cabo cortes histológicos coronales seriados, de 40-60 μm . Para la verificación del sitio de registro de los electrodos del CGL se utilizó la técnica del *procedimiento rápido* (Guzmán-Flores y cols., 1958) (fig. 4.1.), que consiste en montar sobre una hoja de vidrio un corte cerebral deseado, que es usado a manera de negativo en un amplificador fotográfico.

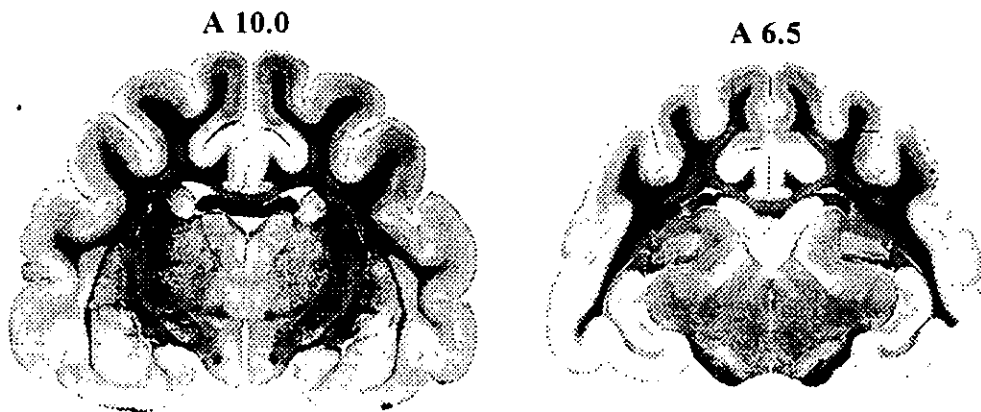


Fig 4.1. Ejemplo de los cortes obtenidos con la técnica del procedimiento rápido desarrollada por Guzmán-Flores y cols. (1958). Para determinar la trayectoria de los electrodos implantados. A la izquierda se presenta un corte coronal a nivel de anterior 10.0 y a la derecha a nivel de anterior 6.5 de acuerdo al atlas de Snider y Niemer (1961).

V. RESULTADOS.

A continuación se describen los hallazgos de la presente tesis. Se describen los cambios conductuales y poligráficos, además de cambios cuantitativos en del ciclo sueño-vigilia de los animales en experimentación. Fueron comparados los valores promedio de la condición control contra los de las condiciones experimentales LB y ENV. Sólo se representan gráficamente los cambios estadísticamente significativos en el estudio (prueba *t* de Student).

5.1. CAMBIOS CONDUCTUALES.

La ENV induce los siguientes cambios conductuales durante la estimulación: miosis ipsilateral, parpadeo, movimientos oculares rápidos en salvas, lengüeteo, contracciones abdominales, inmovilizaciones breves y súbitas, deglución, maullido y eventualmente bostezo. Es de señalar que los gatos implantados en el NV presentaron una permanente relajación de la membrana nictitante del ojo izquierdo.

5.2. CAMBIOS POLIGRÁFICOS.

Los cambios poligráficos sobresalientes fueron: Inmediatamente después de la estimulación, el gato permanecía inmóvil en una conducta pseudo alucinatoria acompañada de potenciales evocados en ambos CGL por los movimientos oculares que aumentaron considerablemente. Transiciones directas de la vigilia al MOR en algunos casos (fig. 5.1.), así como cambios en el patrón de disparo de la actividad PGO durante periodos de MOR posterior a la ENV (fig. 5.2.),

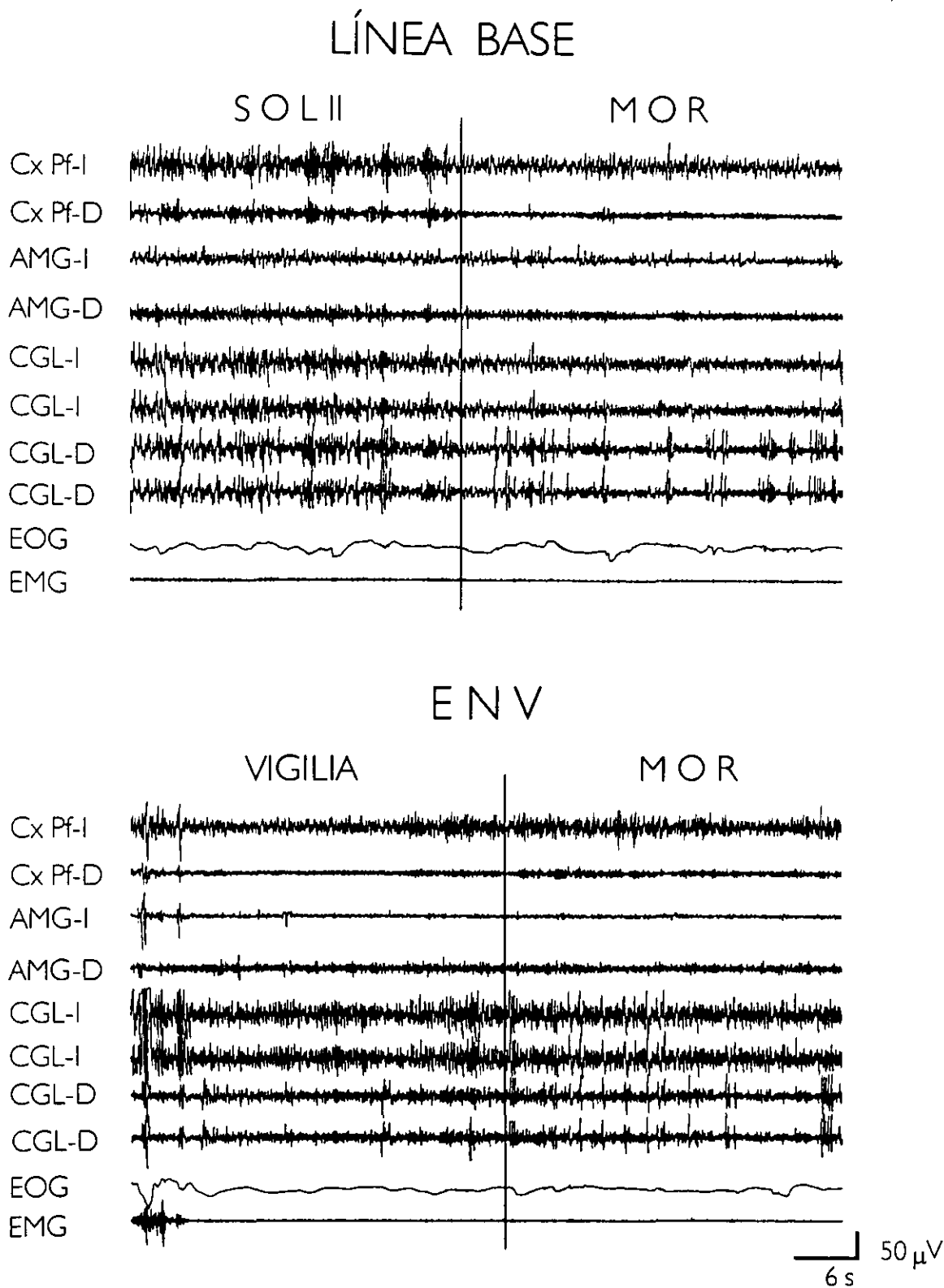
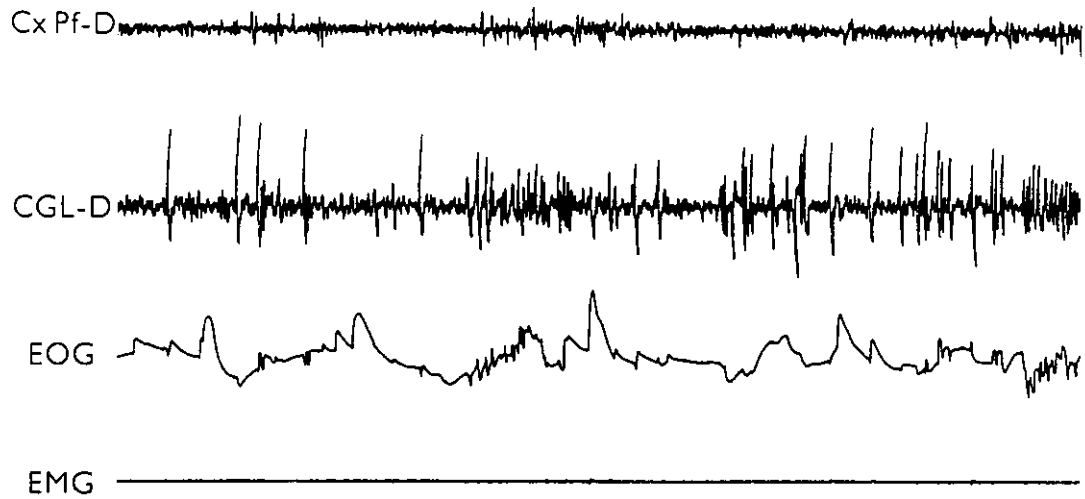


Fig. 5.1. Registros poligráficos de un gato, donde se presenta la instalación del MOR en condiciones normales (arriba) y de una transición directa de la vigilia al MOR provocada por la ENV (abajo). La línea vertical que cruza el trazo indica la transición de fase a fase. Los registros son del mismo gato. Corteza prefrontal izquierda (CxPf-I), corteza prefrontal derecha (CxPf-D), amígdala izquierda (Amg-I), amígdala derecha (Amg-D), cuerpo geniculado lateral izquierdo (CGL-I), cuerpo geniculado lateral derecho (CGL-D), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG).

SUEÑO MOR DURANTE LB



SUEÑO MOR DESPUÉS DE ENV

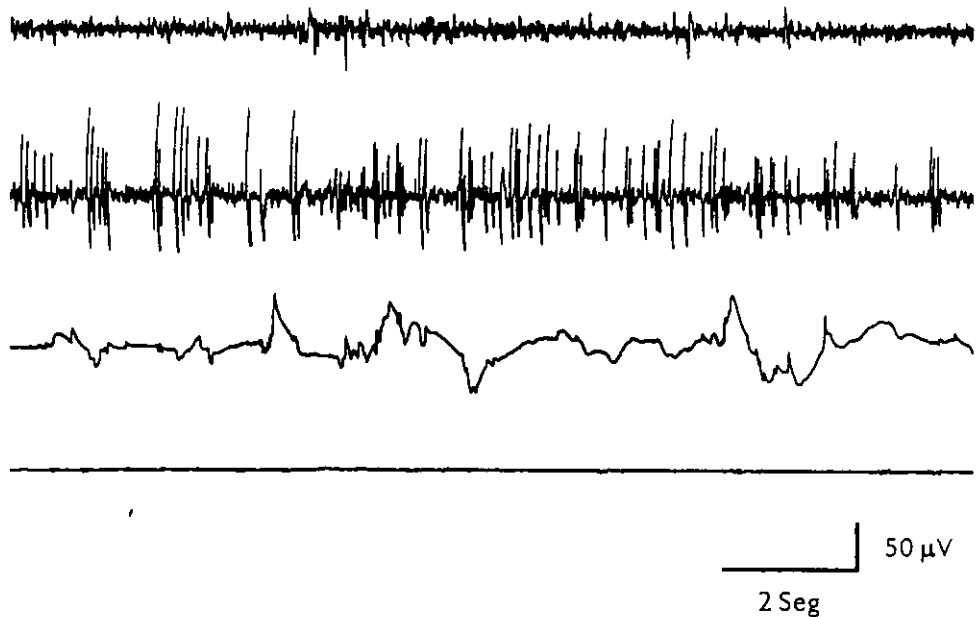


Fig. 5.2. Efectos en el patrón de ocurrencia de la actividad PGO producidos por la ENV. Arriba un registro polisomnográfico de la fase MOR durante la línea base y abajo después de iniciada la estimulación vagal. Nótese el incremento en el número y la densidad de la actividad PGO. Abreviaciones como en la figura 5.1.

5.3. CAMBIOS CUANTITATIVOS.

El patrón de ocurrencia de los potenciales PGO presentó un aumento cualitativo y cuantitativo (densidad y número), en las condiciones LB y ENV, con respecto al Control (*t* de Student, $p < 0.05$) (fig. 5.3.).

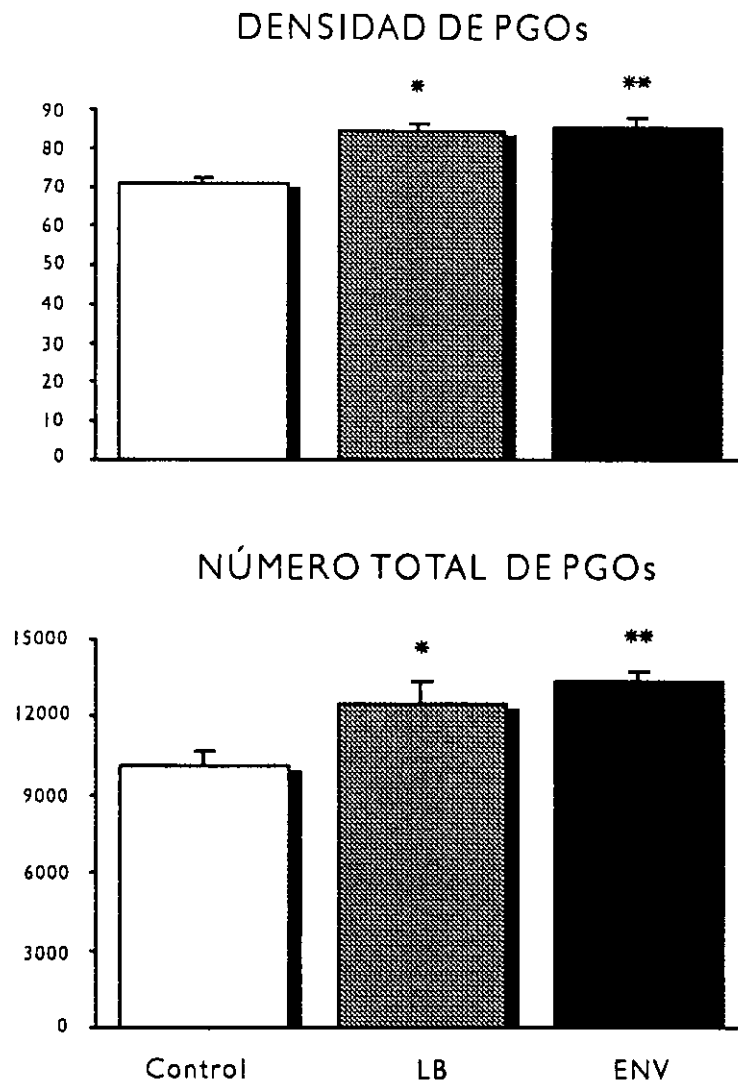


Fig. 5.3. Efecto de la ENV en el patrón de disparo de la actividad PGO. Datos expresados por la media \pm error estándar (*t* de Student, * $p < 0.05$ C vs LB; ** $p < 0.05$ C vs ENV).

5.4. ANALISIS DEL SUEÑO.

Los gatos sometidos a la estimulación vagal (condición ENV), presentaron un "Shift" o corrimiento claro de las fases de SOL I, SOL II y en especial de MOR hacia los periodos de luz (figura 5.4.). Los registros de la condición LB presentaron el mismo efecto, sin embargo, no fue tan claro, por lo que no es representado.

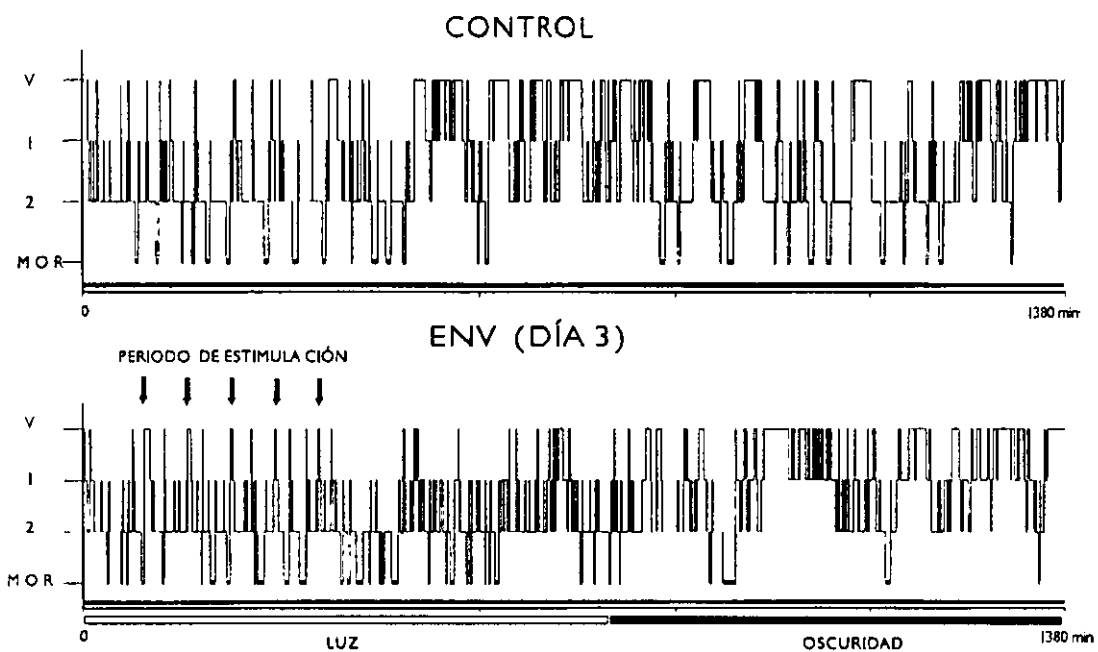


Fig. 5.4. Hipnogramas que muestran el patrón del sueño de un gato en condición Control y de otro con ENV al tercer día de estimulación. Nótese la acumulación de fases hacia el periodo de luz en la condición ENV. Las flechas verticales representan los momentos de estimulación del NV. Vigilia (V), SOL I (1), SOL II (2) y MOR.

El número de ocurrencia, de las fases de sueño (SOL I, SOL II, MOR) aumentaron significativamente, en la LB y en ENV en comparación al control (ver anexos 1 y 2), en especial durante el ciclo de luz (figura 5.5); lo cual corresponde con el corrimiento hacia el periodo de luz mencionado anteriormente.

La vigilia presentó en términos generales, cambios discretos, sin embargo, ninguno de

estos cambios fue estadísticamente significativo (Tabla 5.1.).

Tabla 5.1. Valores Promedio de las Fases del Ciclo Sueño-Vigilia.

Fase	Número de Fases	Tiempo Total (minutos)	Duración Promedio (minutos)	%	
Vigilia	Control	101.63 ± 19.81	379.33 ± 130.95	3.86 ± 1.26	27.62 ± 9.38
	LB	121.20 ± 32.25*	444.76 ± 81.26	4.02 ± 1.52	32.18 ± 5.60
	ENV	111.00 ± 24.78	390.64 ± 79.86	3.63 ± 0.69	28.57 ± 5.72
SOL I	Control	173.43 ± 20.82	317.95 ± 77.36	1.83 ± 0.31	23.14 ± 5.51
	LB	193.00 ± 40.55*	323.51 ± 93.80	1.70 ± 0.76	22.48 ± 6.07
	ENV	193.36 ± 16.00**	336.24 ± 76.48	1.75 ± 0.41	24.34 ± 5.49
SOL II	Control	115.97 ± 18.55	530.82 ± 111.82	4.59 ± 0.72	38.72 ± 8.38
	LB	123.87 ± 25.16	479.07 ± 94.20	4.02 ± 1.19*	34.43 ± 6.86
	ENV	134.55 ± 20.90**	481.95 ± 94.70	3.67 ± 0.91**	34.93 ± 6.87
MOR	Control	26.57 ± 4.29	148.18 ± 24.38	5.60 ± 0.60	10.74 ± 1.76
	LB	34.67 ± 10.02*	149.66 ± 20.04	4.32 ± 0.81*	11.7 ± 1.05*
	ENV	38.73 ± 12.49**	166.09 ± 21.67**	4.53 ± 1.05**	12.04 ± 1.57**

Valores Promedio de las fases del ciclo sueño-vigilia, en las diferentes condiciones. Datos expresados por la media ± desviación estándar (*t de Student*, * $p < 0.05$ C vs LB; ** $p < 0.05$ C vs ENV).

En cuanto al SOL I, aumentó en el número de fases en las condiciones LB como en ENV (fig. 5.6 y tabla 5.1.); sin presentar cambios en el porcentaje, duración promedio y tiempo total.

Número de Fases (Ciclo Luz-Oscuridad)

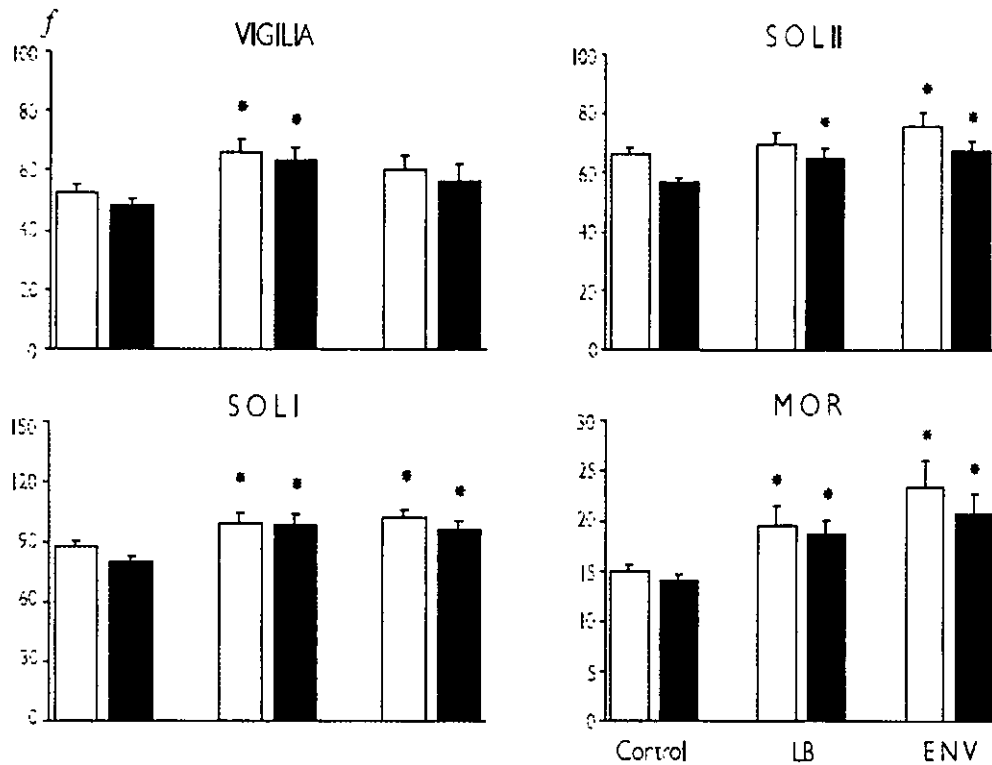


Fig. 5.5. Número de fases durante los periodos de luz (barras blancas) y de oscuridad (barras negras). Nótese el aumento de los periodos de luz en LB y ENV. Fueron comparados los valores Control de luz y de oscuridad contra los LB y ENV (* $p < 0.05$, valores promedio \pm error estándar).

El SOL II aumento significativamente en el número de fases y disminuyó estadísticamente en su duración promedio (fig. 5.7. y tabla 5.1). El tiempo total y el porcentaje disminuyeron en comparación a los valores control, pero no fueron estadísticamente significativos.

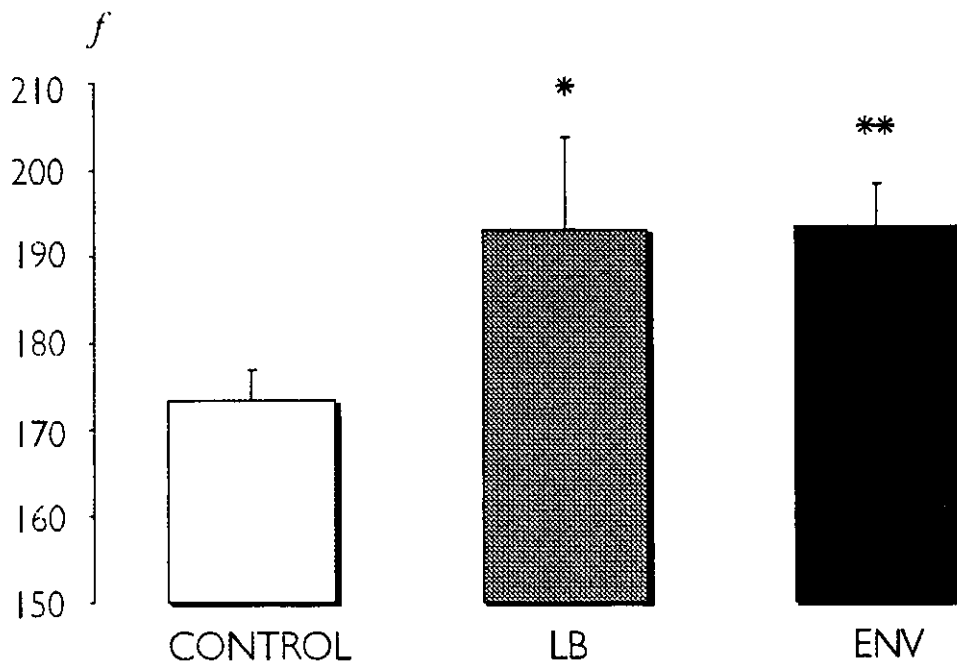


Fig. 5.6. Aumento en el número de fases del SOL I. *Control vs LB; ** Control vs ENV. Datos expresados por los valores promedio \pm error estándar. (*t de Student* $p < 0.05$). La escala no inicia en cero para facilitar la inspección gráfica.

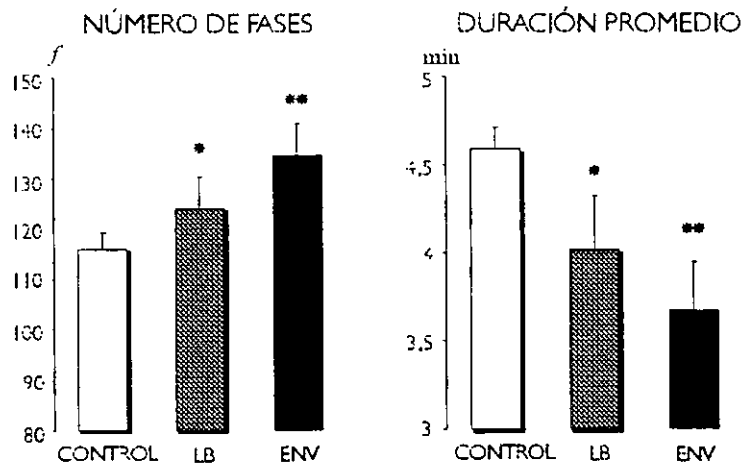


Fig. 5.7. Efecto de la ENV sobre el número y duración promedio de la fase de SOL II. *Control vs LB; ** Control vs ENV; Datos expresados por los valores promedio \pm error estándar. (*t de Student* $p < 0.05$). Al igual que en la fig. 6.6. la escala no inicia en cero.

El MOR aumentó en el número de fases, tiempo total y porcentaje; pero disminuyó en su duración promedio. Todos los cambios fueron estadísticamente significativos (fig. 5.8. y tabla 5.1.).

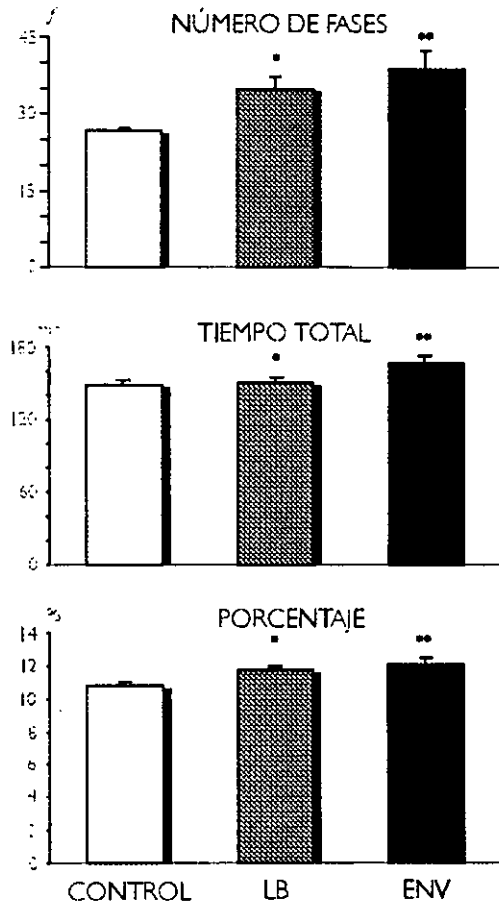


Fig. 5.8. Incrementos en el número de fases, porcentaje y tiempo total de MOR en las condiciones LB y ENV en comparación a los valores Control. Datos expresados por los valores promedio \pm error estándar. (*t de Student* * $p < 0.05$ vs LB; ** $p < 0.05$ vs ENV).

Los cambios en el análisis de sueño durante las 23 horas de registro, pueden observarse en su totalidad en la figura 5.10. Sin embargo, y a pesar de los cambios descritos hasta ahora, al evaluar el tiempo total de sueño (donde se suman los tiempos totales de SOL y MOR), no se presentó diferencia estadísticamente significativa (figura 5.9).

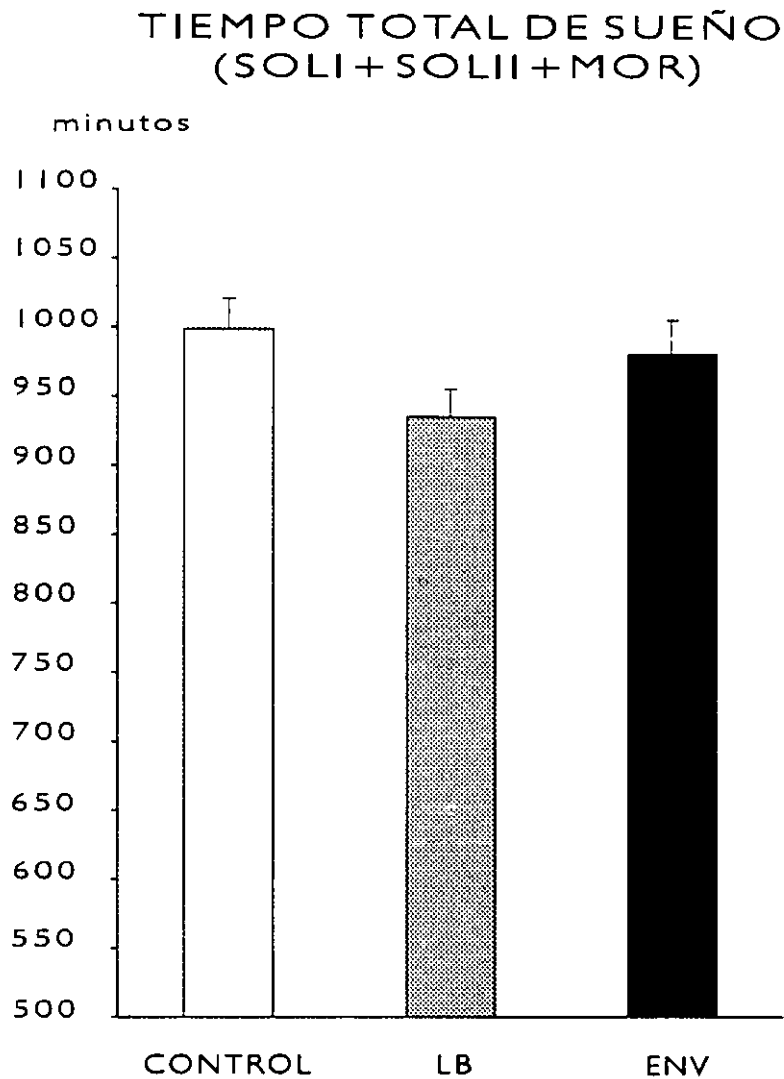


Fig. 5.9. Tiempo total de sueño expresado en minutos durante 23 horas de registro en las diversas condiciones experimentales. Nótese que no se presentaron cambios estadísticamente significativos. La escala no inicia en cero para su mejor inspección.

CICLO SUEÑO-VIGILIA (23 HORAS)

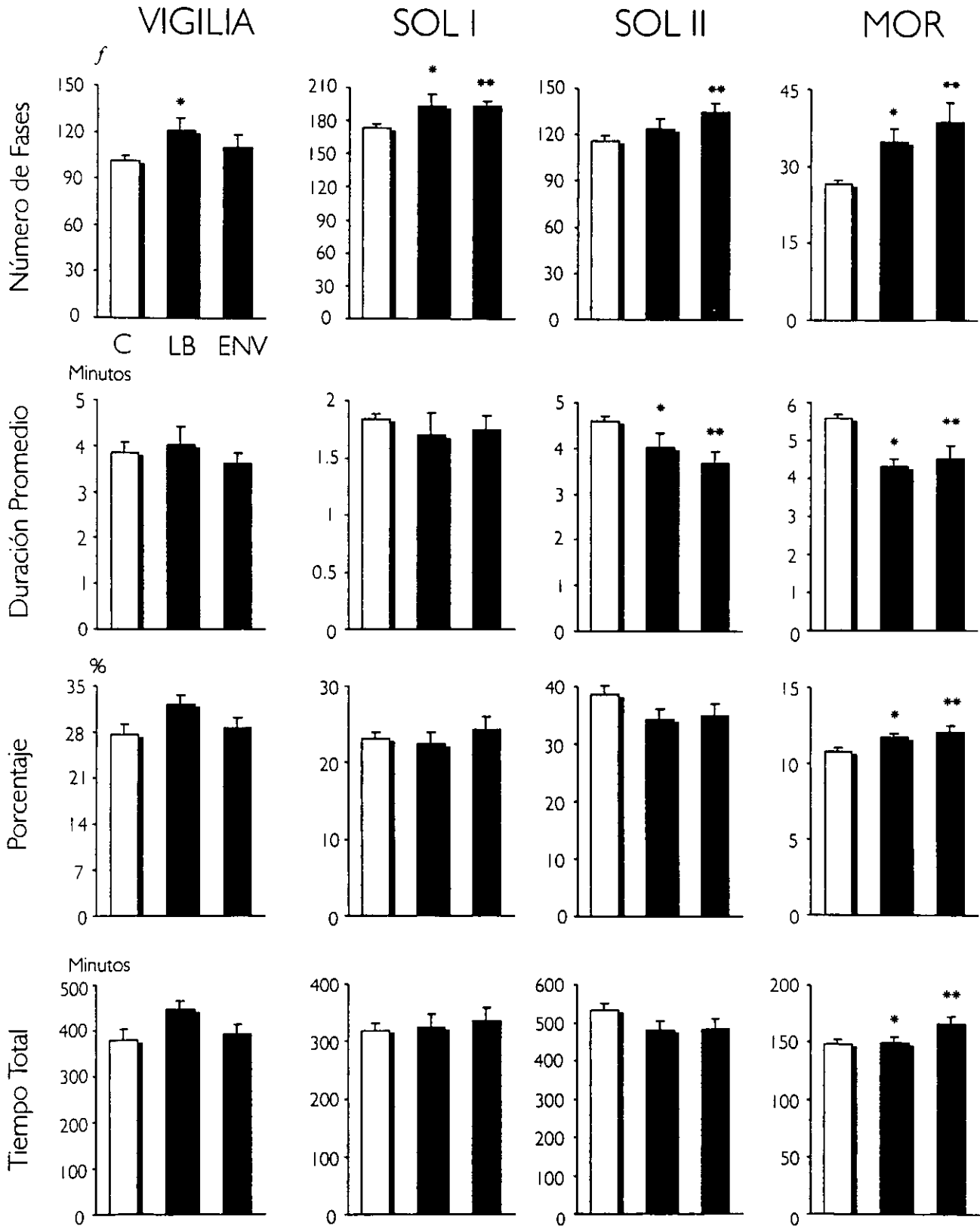


Fig. 5.10. Efecto de la ENV sobre el ciclo sueño-vigilia, durante 23 horas de registro. Datos expresados por los valores promedio \pm error estándar (t de Student, $p < 0.05$) * Control vs LB ; ** Control vs ENV.

DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en la presente investigación apoyan la hipótesis planteada. La estimulación eléctrica de las aferentes vagales provoca cambios en la distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia, además de promover efectos de tipo conductual y sobre la actividad PGO del MOR.

1. EFECTOS SOBRE EL CICLO SUEÑO-VIGILIA.

Los resultados en cuanto a la aparición y duración de las fases de sueño no difieren en mayor medida a los reportados en estudios previos (Puizillout, 1986; Puizillout y Foutz, 1976; 1977), donde se demuestra que la ENV es capaz de producir ciclos completos de las fases de sueño, incluso en periodos mas cortos que en condiciones normales. Por ésta cualidad, se aprecia un corrimiento o *shift* de las fases de sueño hacia los periodos de estimulación, lo que sugiere que la ENV puede ser un factor inductor de sueño.

A pesar de los cambios en la ciclicidad del ritmo sueño-vigilia, no se presentó un aumento en el tiempo total de sueño al ser evaluadas las 23 horas de registro. Por lo tanto, los cambios producidos por la ENV son únicamente de tipo transitorio. Este resultado puede ser interpretado en dos sentidos. Primero, que la ENV se encuentra implicada en mayor medida con los mecanismos de instalación del sueño, pero no en sus mecanismos de mantenimiento y en segundo lugar, cabe la posibilidad de que el tiempo de estimulación fue demasiado breve, pues en realidad el periodo de estimulación era de solamente cinco minutos al día y por lo tanto, el efecto fue insuficiente para aumentar la duración de las periodos de sueño.

Un aporte de nuestro estudio es la descripción de los cambios cualitativos y cuantitativos que ejerce la ENV sobre la fase MOR del sueño, que al parecer fue la más susceptible a la estimulación. Nuestros datos en cuanto a frecuencia, porcentaje y tiempo total del MOR apoyan

la propuesta del grupo de Puizillout y Cols. (1973; 1974; 1976; 1977; 1986), quienes consideran que la ENV puede ser un factor natural disparador del MOR. Dichos efectos pueden estar mediados por los cambios en el patrón de disparo de la actividad PGO, ya que esta actividad ha sido vinculada íntimamente en los mecanismos fisiológicos de instalación y mantenimiento del sueño MOR, así como en otros procesos fisiológicos.

Un hecho destacable fue la aparición ocasional de transiciones directas de la vigilia al MOR, hecho que sucede sólo en la narcolepsia. Anteriormente, Puizillout y Foutz (1973) y Foutz y Cols. (1974), reportaron el mismo efecto en gatos sometidos a estimulación vagal, pero que habían sido privados instrumentalmente de sueño.

Los cambios en los registros de línea base pueden ser atribuidos al efecto que produce la permanencia del electrodo en el nervio, dado que durante dichos registros el NV no fue estimulado eléctricamente.

Nuestros resultados pueden ser explicados por el efecto que poseen las fibras aferentes del NV sobre estructuras centrales del SNC; en especial las fibras amielínicas con velocidad de conducción lenta, que son aparentemente las más efectivas para producir desincronización EEG (Chase y cols., 1966; Chase y Nakamura, 1968; Chase y cols., 1967; Zanchetti y cols., 1952). Se sabe que la información sensorial de las fibras aferentes del NV ingresan al SNC a través del NTS, de donde se distribuyen a varias regiones cerebrales involucradas en los mecanismos fisiológicos del SOL y el MOR, entre ellas, la PBL, la amígdala, el NRD, el hipotálamo y el tálamo (Dell y Olson, 1951 a,b; Rhoton y cols., 1966; Morest, 1967; Car y cols., 1975; Aghajanian y Wang, 1977; Ricardo y Ko, 1978, Saper y Loewy, 1980; Saper, 1982; Cechetto, 1987).

Diversos reportes experimentales demuestran que las estructuras mencionadas con anterioridad, pueden ser activadas por la ENV (Ko y cols., 1996; Henry y cols., 1998) y por este motivo sean excitados diversos grupos neuronales involucrados en los mecanismos generadores del sueño. Otro factor a destacar es la acción que la ENV ejerce sobre el NTS, que ha sido asociado en mayor medida con el SOL; sin embargo, se desconoce su participación en los mecanismos fisiológicos del MOR, por lo que deben encaminarse nuevos estudios en relación a este punto.

control respiratorio (Bertrand y Hugelin, 1971; Von Euler et al., 1976), el área que circunda el braquium conjuntivum participa en las varias funciones viscerales relacionadas con el gusto (Norgren, 1976) y el control central del sistema cardiovascular (Coote y cols., 1973).

En conclusión, la ENV produce cambios en la distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia, en especial del MOR, por la activación de los generadores pontinos de la actividad PGO. Sin embargo, los cambios son sólo de tipo transitorio pues no van más allá de algunas horas posteriores a los periodos de estimulación. Además suelen presentarse cambios de tipo conductual y visceral durante la estimulación, lo que sugiere que además de las aferentes, son activadas las fibras eferentes encargadas de diversas funciones fisiológicas.

REFERENCIAS.

- Aghajanian GK y Wang RY.** (1977). Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Res.*, 122: 229-242.
- Aguilar RR.** (1993). Teorías básicas de los ritmos biológicos. *Psiquis*, 6: 121-132.
- Akert K.** (1965). The anatomical substrate of sleep. En: *Sleep mechanisms. Progress in Brain Research*, (Akert, Balli y Schandé, Eds). Elsevier Amsterdam, 18: pp. 9-19.
- Ali M, Jha SK, Kaur S y Mallick NB.** (1999). Role of GABA-A receptor in the preoptic area in the regulation of sleep-wakefulness and rapid eye movement sleep. *Neurosci. Res.*, 33: 245-250.
- Allen LG, Hodson CA, Burden HW, Lawrence IE Jr.** (1983). Effect of vagotomy on postcastration gonadotropin secretion in male rats. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 173(4):613-9
- Allen LG, Lawrence IE Jr, Burden HW, Hodson CA.** (1985). Effects of abdominal vagotomy on serum LH concentrations in female rats. *J Reprod Fertil.*, May;74(1):87-94.
- Aserinsky E y Kleitman N.** (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118: 273-274.
- Ayala GF.** (1976). Actividad ponto-geniculo-occipital (PGO) durante el sueño del gato. *Ser. Biol. Exp.*, 1: 5-20.
- Ayala GF.** (1983). Filogenia del sueño: Los mamíferos. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx. (Suplemento)*, 32: 67-82.
- Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW y Hobson JA.** (1984). Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem region. *Brain. Res.*, 306: 39-52.
- Bailey P y Bremer F.** (1938). A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol.*, 1: 405-412.
- Baust W, Holzbach E y Zechlin O.** (1972). Phasic changes in heart rate and respiration correlated with PGO-spike activity during REM sleep. *Pfluegers Arch.*, 331: 113-123.
- Beckstead RM. y Norgrem R.** (1979). An autoradiographic examination of the central

distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagus nerve in monkeys. *J Comp Neurol.*, 18: R301-307.

Ben-Menachem E, Muñoz-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB y Wernicke JF. (1994). First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 35: 616-626.

Berger H. (1929). Über das elektroencephalogram de menchen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 87: 527-570.

Berger RJ y Oswald I. (1962). Eye movements during active and pasive dreams. *Science*, 137:601.

Berlucchi G, Moruzzi G, Salvo G, Strata P. (1964). Pupil behavior and ocular movement during synchronized and desynchronized sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 102:

Bertrand F y Hugelin A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: Pneumox mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 34: 189-207.

Bertrand F y Hugelin A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: neumotaxic mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 34:189-207.

Bertrand F, Hugelin A y Vibert JF. (1973). Quantitative study of the anatomical distribution of respiratory related neurons in the pons. *Expl. Brain Res.*, 16: 383-399.

Bizzi E y Brooks DC. (1963). Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 101: 666-680.

Bonvallet M y Allen MB Jr. (1963). Prolonged spontaneous and evoked reticular activation following discrete bulbar lesions. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.*, 15: 969-988.

Bonvallet M y Bloch V. (1961). Bulbar control of cortical arousal. *Science*, 133: 1133-1134.

Borbély A, Baumann F, Brandeis D, Strauch I y Lehmann D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 51: 83-93.

Bowe-Anders C, Adriens J y Roffwatz HP. (1974). Ontogenesis of pontogeniculo-occipital activity in the lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Exp. Neurol.*, 43: 242-260.

- Bowker RM y Morrison AR.** (1976). The startle reflex and PGO spikes. *Brain Res.*, 102: 185-190.
- Bowker RM y Morrison AR.** (1977). The PGO spikes: An indicator of hyperalertness. En: Koella, W.P. y Levin, P. (Eds.). *Sleep Research.*, Karger, Basel, pp. 23-77.
- Bremer F.** (1935). Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 118: 1235-1241.
- Bremer F.** (1938). L'activité électrique de l'écorde cérébrale et le problème physiologique du sommeil. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 13: 271-290.
- Bremer F.** (1960). Analyses des processus corticaux de l'éveil. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., Supl.*, 13: 125-134.
- Bremer F.** (1997). Cerebral hypnogenic centers. *Ann. Neurol.*, 2 (1):1-6
- Brodal A.** (1981). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine.* 3rd Ed. New York, Oxford University Press.
- Brodal P.** (1992). The central nervous system. Oxford university press, new York, pp 463.
- Brooks DC.** (1968). Waves associated with eye movement in the awake and sleep cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 24: 532-541.
- Brooks DC y Gershon MD.** (1971). Eye movement potentials in the oculomotor and visual system: A comparison in reserpine induce waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. *Brain. Res.*, 27: 223-239.
- Brooks DC y Gershon MD.** (1972). An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat. *Neuropharmacol.*, 11: 511-520.
- Burden HW, Leonard M, Smith CP, Lawrence IE Jr.** (1983). The sensory innervation of the ovary: a horseradish peroxidase study in the rat. *Anat Rec.*, 207(4): 623-627.
- Burden HW, Lawrence IE Jr, Louis TM, Hodson CA.** (1983). Abdominal vagotomy does not activate the corpus luteum in rats. *Neuroendocrinology*, 37(4): 288-90.
- Burden HW, Lawrence IE Jr, Smith CP Jr, Hoffman J, Leonard M, Fletcher DJ, Hodson CA.** (1986). The effects of vagotomy on compensatory ovarian hypertrophy and follicular activation after unilateral ovariectomy. *Anat Rec.*, 214(1): 61-6.

- Burden HW, Leonard MJ, Hodson CA, Louis TM, Lawrence IE Jr.** (1986). Effect of abdominal vagotomy at proestrus on ovarian weight, ovarian antral follicles, and serum levels of gonadotropins, estradiol, and testosterone in the rat. *Neuroendocrinology*, 42(6): 449-55.
- Callaway CW, Lydic R, Baghdoyan HA y Hobson JA.** (1987). Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 7: 105-149.
- Calvet J, Calvet MC y Scherrer J.** (1964). Etude stratigraphique cortical de l'activite E.E.G. spontanee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 17: 109-125.
- Calvo J M.** (1983). Estudio de la actividad fásica del sueño paradójico en el gato (*felis catus*): Procesos de generación rombencefálica y propagación a los sistemas talámico, visual y límbico. Tesis Doctoral en Ciencias Fsiológicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Calvo JM.** (1991). Mecanismos del sueño. *Gaceta Médica de México*, vol. 127 (No. 3).
- Calvo JM, Condés M, Valverde RC, y Fernández-Guardiola A.** (1976). Efecto de la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) sobre el ciclo sueño-vigilia en el gato. *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.* (Resumen), 29: 89.
- Calvo JM, Datta S, Quattrochi J y Hobson JA.** (1992). Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the Cat .2. Delayed and prolonged increases in REM Sleep. *Arch Ital. Biol.*, 130: 285-301.
- Calvo JM, Datta S, Stickgold R, Quattrochi J y Hobson JA.** (1991). Prolonged REM sleep enhancement following carbachol microinjection in the peribrachial region of the dorsolateral pons. *Sleep Res.*, 20: 16 (Abstract).
- Calvo JM y Fernandez-Guardiola A.** (1984). Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep*, 7(3): 202-210.
- Calvo JM y Fernández-Mas R.** (1991). Amygdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. 2. Sleep organization changes produced by kindling development. *Epilepsy Res.* 9: 175-183.
- Calvo JM, Simón-Arceo K, Fernández-Mas R.** (1996). Prolonged enhancement of REM sleep

produced by carbachol microinjection into the amygdala. *Neuroreport.*, 7: 577-580.

Car A, Jean A, Roman C. (1975). A pontine primary relay for ascending projections of the superior laryngeal nerve. *Exp Brain Res.*, 22: 197-210.

Cechetto D. (1987). Central representation of visceral function. *Fed Proc.* 46: 17-23.

Cespuglio R, Faradji H, Gomez ME y Jouvet M. (1981). Single unit recordings in the nucl raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cat *Neurosci. Lett.* 24: 133-138.

Cespuglio R, Gomez ME, Walker E y Jouvet M. (1979). Effects du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 47: 289-308.

Cespuglio R, Laurent JP y Calvo JM. (1976). Organización anatómica de las actividades fásicas provocadas por la reserpina al nivel del sistema oculo-motor. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 22:117-132.

Cespuglio R, Sarda N, Gharib A, Chastrette N, Houdouin F, Rampin C, Jouvet M. (1990) Voltametric detection of the release of 5-hydroxyindole compounds throughout the sleep-waking cycle of the rat. *Exp. Brain. Res.*, 80(1):121-128.

Chase MH, Nakamura Y y Clemente C. (1967). Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induce EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res.*, 5: 236-249.

Chase MH y Nakamura Y. (1968). Cortical and subcortical EEG patterns of response to afferent abdominal vagal stimulation: neurographic correlates. *Physiol. Behav.*, 3: 605-610.

Chase MH, Sterman MB y Clemente CD. (1966). Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol.*, 16: 36-49.

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

Chastrette N, Cespuglio R y Jouvet M. (1990). Proopiomelanocortin (POMC)-derived peptide and sleep in the rat. Part 1. Hypnogenic properties of ACTH derivatives. *Neuropeptides.*, 15: 61-74

Cohen MI. (1971). Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol.*, 217: 133-158.

- Coote JH, Hilton SM y Zbrozyna AW.** (1973). The ponto-medullary area integrating the defense reaction in the cat and its influence on muscle blood flow. *J. Physiol. (Lond.)*, 229: 257-274.
- Crick E y Mitchison G.** (1983). The function of dream sleep. *Nature*, 304: 111-114.
- Crill WE y Reils DJ.** (1968). Distribution of carotid sinus and depressor nerves in brain stem. *Am J Physiol.*, 214: 269-276.
- Dale HH.** (1914). The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine, *Journal of pharmacology and Experimental Therapy*, 6: 147.
- Datta S.** (1995). Neuronal activity in the peribrachial area: relationship to behavioral state control. *Neurosci. Biobehav. Rev. Spring*. 19(1): 67-84
- Datta S.** (1997). Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 17(3):341-65
- Datta S, Calvo JM, Quattrochi J y Hobson JA.** (1991). Long-term enhancement of REM sleep following cholinergic stimulation. *Neuroreport.*, 2: 619-622.
- Datta S, Calvo JM, Quattrochi J y Hobson JA.** (1992). Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. 1. Immediated and prolonged increase in ponto-geniculo-occipital waves. *Arch. Ital. Biol.*, 130: 263-284.
- Datta S, Siwek DF, Patterson EH y Cipolloni PB.** (1998). Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse*, 30(4): 409-23
- Davenne D y Adrien J.** (1984). Suppression of PGO waves in the kitten: Anatomical effects on the lateral geniculate nucleus. *Neurosci. Lett.*, 45: 33-38.
- De Andrés I.** (1998). Ciclo vigilia-sueño, En: Delgado, J.M., Ferrús, A., Mora, F., Rubia, J.F. (Eds.) Manual de Neurociencia, Ed. Síntesis, España, pp.801-816.
- Dell P y Olson P.** (1951a). Projections thalamiques corticales et cerebelluses des afferences viscerales vagues. *C R Soc Biol (Paris)*, 145: 1084-1088.
- Dell P y Olson P.** (1951b). Projections secondaires mesencephaliques, encephaliques et amygdaliennes des afferences viscerales vagues. *C R Soc Biol (Paris)*, 145: 1088-1091.

- Delorme F, Jeannerod M y Jouvet M.** (1965). Effects remarquables de la reserpina sur les activités EEG phasique, ponto-geniculo-occipitale. *Compte rendus Soc. De Biol.*, 159: 900-903.
- Dement WC.** (1958). The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10: 291-296.
- Dement WC y Kleitman N.** (1957). The relation of eye movement during sleep to dream activity. *J. Exp. Psychol.*, 53: 339-346.
- Dement WC, Ferguson J, Cohen H y Barchas J.** (1970). Non chemical methods and data using a biochemical model: the REM quanta. En: Mandell, A. Ed. *Some current issues in psychochemical research strategies in man.*, New York, Academic press., pp. 275-325.
- Dement WC y Wolpert EA.** (1958). The relation of eye movement, body motility and external stimuli to dream content. *J. Exp. psychol.*, 55: 543-553.
- Denoyer M, Sallanon M, Kitahama K, Aubert C y Jouvet M.** (1989). Reversibility para-chlorophenylalanine-induced insomnia by intrahypothalamic microinjection 1-5-hydroxytryptophan. *Neuroscience*, 28: 83-94.
- Diz DI, Barnes KL y Ferrario CM.** (1987). Functional characteristics of neuropeptides in the dorsal medulla oblongata and vagus nerve. *Fed Proc.*, 46: 30-35.
- Dolabela A y Singer W.** (1987). The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus in the cat: identification of cholinergic monoaminergic elements. *J. Comp. Neurol.*, 259: 92-121
- Drucker-Colin R.** (1973). Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in conscious cats. *Brain. Res.*, 56: 123-134.
- Drucker-Colin R, Rojas-Ramírez JA, Vera-Trueba J, Monroy-Ayala GY y Hernández-Peón R.** (1970). Effects of crossed perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. *Brain. Res.*, 23: 269-273.
- Drucker-Colin R, Arankowsky-Sandoval G, Prospero-García O, Jiménez-Anguiano A y Merchant-Nancy H.** (1990). The regulation of sleep: some considerations on the role of vasoactive intestinal peptide, acetylcholine and sensory modalities. En: M. Mancía y G. Marín (Eds.). *The Diencephalon and Sleep*, New York, Raven Press., pp. 313-330.

Dusan-Peyrethon D y Froment JL. (1968a). Effets du disulfiram sur les etats de sommeil chez le chat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162: 2141-2145.

Dusan-Peyrethon D, Peyrethon J y Jouvet M. (1967). Etude quantitative des phenomenes phasiques du sommeil paradoxal pendant et apres sa deprivation instrumentale. *C. R. Soc. Biol.*, 161: 2530-2533.

Dusan-Peyrethon D, Peyrethon J y Jouvet M. (1968b). Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par alpha methyl-dopa. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162: 116-118.

Eguchi K y Satoh T. (1980). Characterization of neurons in the region of solitary tract nucleus during sleep. *Physiol. Behav.*, 24: 99-102.

Farooqui SM, Brock JW y Zhou J. (1996). Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 54(2):385-91

Fernández-Guardiola A. (1989). El sueño y sus trastornos. En: Memorias del Simposio de la Academia Nacional de Medicina. 15 de febrero de 1989, pp 1-6.

Fernández-Guardiola A. (1994). Sueño, sueños y ensueños. *Universidad de México*, 518-519: 5-9

Fernández-Guardiola A. (1998). Dormir y soñar. En: De la Fuente, R. Neurobiología de la mente, Fondo de Cultura Económica, pp. 288-306.

Fernández-Guardiola A, Jurado JL y Calvo JM. (1981). Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. En: J. A. Wada (Ed.). Kindling 2, New York, Raven Press., pp. 123-135.

Fernández-Guardiola A, Martínez-Cervantes A, Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madriral VM, Fernández-Mas R. (1998). Vagus nerve stimulation: Effects on circadian sleep organization and kindling development in the cat. En: Corcoran and Moshé, Kindling 5, Plenum Press, New York, cap. 35, pp. 495-499.

Fernández-Guardiola A, Martínez-Cervantes A, Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madriral VM, Martínez D y Fernández-Mas R. (1999). Vagus nerve prolonged stimulation in cats: Effects on epileptogenesis (Amygala electrical Kindling): Behavioral and electrographic changes. *Epilepsia*,

40 (7): 822-829.

Foley JO y DuBois F. (1937). Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensorial fibers. *J Comp Neurol.*, 67: 49-97.

Foote SL. (1973). Compensatory changes in REM sleep time of cats during ad libitum sleep and following brief REM sleep deprivation. *Brain Res.*, 54: 261-276.

Foutz AS, Ternaux JP y Puizillout JJ. (1974). Sleep stages of the "encephale isole" preparation: II. Paradoxical stages. Their triggering by afferent baroceptive stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 37(6):577-88.

Gabella G, Pease HL. (1973). Number of axons in the abdominal vagus of the rat. *Brain Res.*, 30;58(2): 465-469.

Garnett ES, Nahmias C, Scheffel A, Firanu G y Upton ARM. (1992). Regional cerebral blood flow in man manipulated by direct vagal stimulation. *PACE*, 15: 1579.

Gassel MM, Marchiafava PL y Pompeiano O. (1964). Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep in unrestrained cat. An analysis of the pattern and organization of myoclonic twitches. *Arch. Ital. Biol.*, 102: 449-470.

Gassel MM, Marchiafava PL y Pompeiano O. (1965). Activity of the red nucleus during deep desynchronized sleep in unrestrained cat. *Arch. Ital. Biol.*, 103: 369-396.

George F, Haslett WL y Jenden DJ. (1964). A cholinergic mechanism in the brainstem reticular formation: induction of paradoxical sleep. *Int J Neuropharmacol.*, 3: 541-552.

Gerendai I. (1979). Less severe ovarian atrophy in hypophysectomized hemiovariectomized rats than in hypophysectomized animals with two ovaries. *Neuroendocrinology*, 29(5):346-349.

Gervasoni D, Darracq L, Fort P, Souliere F, Chouvet G y Luppi PH. (1998). Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *Eur j Neurosci Mar.*, 10(3):964-70.

Goodenough D, Lewis HB, Shapiro A y Sleser I. (1965). Some correlates of dream reporting following laboratory awakenings. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 140: 365-373.

Grastyan E, Hasznos T, Lissak K, Molvar L y Ruzsonyi Z. (1952). Activation of the brain

stem activating system by vegetative afferents. *Acta. Physiol. Scand. Sci Hung.*, 3: 102-122.

Guzmán-Flores C, Alcaráz M y Fernández-Guardiola A. (1958). Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Ins. Med. Biol.*, 16: 29-31.

Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ y Ramsay R. (1990). Vagus nerve stimulation in humans: Neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia* (Suppl 2). S51-S52.

Hammond EJ, Uthman BM, Reid A, Reid SA, Wilder BJ. (1992). Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia*, 33: 1013-1020.

Harper RM y Sieck GC. (1980). Discharge correlations between neurons in the nucleus parabrachialis medialis during sleep-waking states. *Brain Res.*, 199: 343-358.

Hassenberg L. (1965). Ruhe and schlaf bei säugetieren. Wittenberg-Lutherstand: A Ziemsen. pp. 160.

Hendriks JC, Morrison AR y Mann GL. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.*, 239: 81-105.

Hennemann HE y Rubia FJ. (1978). Vagal representation in the cerebellum of the cat. *Pflügers Arch.*, 375: 119-123.

Henley K y Morrison AR. (1974). A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomenon of paradoxical sleep in the cat. *Acta. Neurobiol. Exp.*, 34: 215-232.

Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST y

Hoffman JM. (1998). Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*, 39 (9): 983-990.

Hernández-Peón R. (1965). A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. En: Jouvét (Ed.). *Aspects. anatom. of onctionnels. du sommeil.* Paris, Centre Recherche Scientifique, pp. 63-68.

Hess WR. (1944). *Das zeischenhirn: syndrome, lokalizationen, funktionen.* Basilea: Schabe.

- Hobson JA.** (1964). L'activite électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil désynchronisé chez le chat. *Soc. Biol. (Lyon)*, 2134-2135.
- Hobson JA.** (1994). El cerebro soñador. Fondo de cultura económica, México D.F., pags. 359.
- Hobson JA, Datta S, Calvo JM. y Quattrochi J.** (1993). Acetylcholine as a Brain State Modulator -Triggering and Long-Term Regulation of REM Sleep. *Cholinergic. Function. and Dysfunction*, 98: 110-117.
- Hobson JA y McCarley RW.** (1977). The brain as a dream state generator: the activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am. J. Psychiatry*, 134: 1335-1384.
- Hobson JA, McCarley RW, Pivik RT y Freeman R.** (1974). Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *J. Neurophysiol.*, 37: 497-511.
- Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB.** (1992). Treatment of refractory partial seizures: Preliminary results of a controlled study. *Pace*, 15: 1557-1571.
- Ibuka N y Kawamura H.** (1975). Analysis of sleep-wakefulness cycle in the rat suprachiasmatic nucleus lesion. *Brain. Res.*, 96:76-81.
- Jacobs BL, Asher R y Dement WC.** (1973). Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation on the raphe nuclei in cats. *Physiol. & Behav.*, 11: 489-495.
- Jacobs BL, Henriksen SJ y Dement WC.** (1972). Neurochemical basis of the PGO wave. *Brain Res.*, 48: 406-411.
- Jeannerot M.** (1965). Organization de l'activite électrique phasique de sommeil paradoxal. Lyon, France: These de Medicine.
- Jeannerot M, Mouret J.** (1963). Etude comparative des mouvements oculaires observés chez le chat au cours de la veille et du sommeil. *J. Physiol. (Paris)*, 55: 268.
- Jiménez-Estrada I.** (1998). Inhibición central: historia de un concepto fisiológico. *Bol. Soc. Mex. Cien. Fisiol.*, 5(3): 13-16.
- Jones BE.** (1991). The role of noradrenergic coeruleus neurons and neighboring cholinergic neurons of the ponto mesencephalic tegmentum in sleep-wake states. *Prog. Brain. Res.*, 88: 533-543.

- Jones BE y Beaudet A.** (1987). Distribution of acetylcholine and catecholamine neurons in the c brainstem: a choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase immunohistochemical stud *J. Comp. Neurol.*, 261: 15-35.
- Jouvet M.** (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch.Ital.Biol.*, 100: 125-206.
- Jouvet M.** (1967a). Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.*, 47: 117-177.
- Jouvet M.** (1967b). Mechanisms of the states of sleep: A neuropharmacological approach. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 45:86-126.
- Jouvet M.** (1969). Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163: 32-41.
- Jouvet M.** (1972). The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation o the sleep-waking cycle. En: M. Jouvet y G. Moruzzi (Eds.). *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness*. Reviews of Physiology, New York, Heidelberg, pp. 166, 307.
- Jouvet M.** (1984a). Neuromediateurs et facteurs hypnogenes. *Rev. Neurol.*, 140: 389-400.
- Jouvet M.** (1984b). Mechanismes des etats de sommeil. En: Benoit (Ed.). *Psysiologie du Sommeil*, New York, México, Masson. 1-18.
- Jouvet M.** (1988). The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis. *Arch. Ital. Biol.*, 126: 259-274.
- Jouvet M y Delorme JF.** (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 159: 895-899.
- Jouvet M y Michel F.** (1959). Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat decortique et mesencephalique chronique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 153: 422-425.
- Kahn D y Hobson JA.** (1993). Self-organization theory of dreaming. *Dreaming*, 3: 151-178.
- Kalia M y Mesulam MM.** (1980). Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: The cervical vagus and nodose ganglion. *J Comp Neurol.* 193, 435-465.
- Kandel RE, Schwartz JH y Jessell TM. (1991). Principles of neural science. Appleton and lange, New York, pp. 1135.

- Kessler JP y Beaudet A.** (1989). Association neurotensin binding sites with sensory and viseromotor components of the vagus nerve. *J Neurosci.*, 9: 466-472.
- Kleitman N.** (1963) Sleep and Wakefulness. The University of Chicago Press, Chicago and London.
- Knox GC y King GW.** (1976). Changes in the Breuer-Hering reflexes following ostral pontine lesion. *Respir. Physiol.*, 28: 189-206.
- Ko D, Chisti H, Scott G, Michael L, Apuzzo M, William T, Couldwell D, Thomas C, Diaz JD, Vladimir Z, Thomas S, Christopher M. y DeGiorgio MD.** (1996). Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H₂ ¹⁵O blood flow imaging. *Neurosurgery*, 39: 426-431.
- Koella WP, Feldstein A y Czicman JS.** (1968). The effect of parachlorophenilalanine of the sleep on cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 25: 481-490.
- Kuwabara N, Seki K y Aoki K.** (1986). Circadian sleep and brain temperature rhythms in cats under sustained daily light-dark cycles and constant darkness. *Physiol Behav.*, 38: 283-289.
- Ladenheim EE, Spath, EC y Ritter RC.** (1988). Reduction of CCK-8-binding in the nucleus of the solitary tract in the unilaterally nodosectomized rats. *Brain Res.*, 474: 125-129.
- Lam RL y Ogura IH.** (1952). An afferent representation of the larynx in the cerebellum. *Laryngoscope.*, 62: 486-495.
- Landy HJ, Ramsay RE, Slater J, Casiano RR y Morgan R.** (1993). Vagus nerve stimulation for complex seizures: Surgical technique, safety, and efficacy. *J. Neurosci.*, 78: 26-31.
- Leslie RA.** (1985). Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: Nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int.*, 7: 191-211.
- Lewis SJ, Verberne JM, Summers RJ.** (1988). Reduce glutamate binding in rat dorsal complex after nodose ganglionectomy. *Brain Res Bull.*, 21: 913-915.
- Loewi O.** (1921). Über humorale Übertragbarkeit der hertznernenwirkung. *Aechive feur die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 129: 239.

- Loomis A, Harvey EY y Hobart G.** (1937). Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J. Exp. Psychol.*, 21: 127-144.
- Lydic R y Orem J.** (1979). Respiratory neurons of the pneumotaxic center during eye movement of alert monkeys. *J Neurophysiol.*, 35: 445-461.
- Magnes J, Moruzzi G y Pompeiano O.** (1961). Synchronization of the EEG produced by low frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch Ital Biol.*, 99: 33-67.
- Magoun
- Malcom LJ, Watson JA y Burke W.** (1970). PGO waves as unitary events. *Brain Res.*, 24: 130-133.
- Marchiafava PL y Pompeiano O.** (1964). Pyramidal influences on spinal cord during desynchronized sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 102: 500-529.
- Matsumoto J y Jouvet M.** (1964). Effets de reserpine, DOPA et 5 HTP sur les deux etats sommeil. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 158: 213-214.
- Maury A.** (1862). Le sommeil et les revêts. Didier et Cien. Paris.
- McCarley RW, Nelson JP y Hobson JA.** (1978). Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: Correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. *Science*, 201: 269-272.
- McLachlan RS.** (1993). Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia*, 34(5): 918-923.
- Miaura M. y Reis DJ.** (1972). The role of the solitary and paramedian nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro-and chemoreceptor. *J Physiol.*, 223: 525-548.
- Milner TA, Okada J y Pickel VM.** (1995). Monosynaptic input from Leu-Enkephalin-Immunoreactive terminal to vagal motor neurons in the nucleus ambiguus: Comparison with the dorsal motor nucleus of the vagus. *J. Comp. Neurol.*, 353: 391-406.
- Mikiten T, Niebyl P y Hendley C.** (1961). EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, 20: 327.
- Mitani A, Ito K, Hallanger AE, Wainer BH, Katoaka K y McCarley RW.** (1988). Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei to pontine

gigantocellular tegmental field. *Brain Res.*, 45: 397- 410.

Moore RY. (1992). The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. En: Zatz, M. (Ed.) *Circadian rhythms. Discussion in neuroscience.* VIII (2-3):26-33.

Morrison AR. (1979). Brain-stem regulation of behavior during sleep and wakefulness. *Prog. Neurobiol. Psychol.*, 8: 91-131.

Morrison AR y Bowker RM. (1975). The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. *Acta. Neurobiol. Exp.*, 35: 821-840.

Moruzzi G. (1960). Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanism underlying the production of sleep by sensory stimulation. En : Jasper, HH. y Smirnov, GD. (Eds.) (1960). *Moscow colloquium on EEG and higher nervous activity. EEG Clin. Neurophysiol.*, (Supl.) 13: 231-257.

Moruzzi G y Magoun HW. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473.

Mouret JR, Jeannerod M y Jouvet M. (1963). L'activite electrique du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *J. Physiol. (Paris)*, 55: 305-306.

Mouret JR, Willppula A, Frachon N y Jouvet M. (1968). Effects du un inhibiteur de le monoamine-oxidase sur le sommeil du rat. *C R Soc. Biol.*, 162: 914-917.

Murphy JV, Horning G y Schallert G. (1995). Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy: Preliminary observations. *Arch. Neurol.*, 52: 886-889.

Murphy JV, Hornig GW, Schallert GS, Tilton CL y Setty AB. (1998). Adverse events in children receiving intermittent left vagal nerve stimulation. *Pediatr. Neurol.*, 19(1):42-44.

Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. (1995). Regional induction of *fos* immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res.*, 22: 53-62.

Nitz D y Siegel M. (1997). Gaba release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neurosc.*, 78(3): 795-801.

Norgrem R. (1976). Taste pathways to hypothalamus and amygdala. *J. Com. neurol.*, 166: 17-30.

- Nauta, W. J. H.** (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J. Neurophysiol.*, 9: 285-316.
- O'Brien JH, Pimpaneau A y Albe-Fessard D.** (1971). Evoked cortical response to vagal, laryngeal, and facial afferents in monkeys under chloralose anesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 130: 277-300.
- Ojeda SR, White SS, Aguado LI, Advis JP, Andersen JM.** (1983). A abdominal vagotomy delays the onset of puberty and inhibits ovarian function in the female rat. *Neuroendocrinology*, 36(4):261-7
- Orem J y Barnes CD.** (1980). Physiology in sleep. Academic Press, New York, pp. 1-347.
- Pantial, A.S.** (1973). Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev.*, 53: 159-227.
- Pasantes H.** (1997). De neuronas, emociones y motivaciones. Fondo de cultura económica. México D.F., 149 pp.
- Penry JK y Dean JC.** (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia* (Suppl. 2), 31: 40-43.
- Peñaloza Rojas JH.** (1964). Electroencephalographic synchronization resulting from direct current application to the vagus nerve, *Exp. Neurol.*, 9: 367-361.
- Pieron H.** (1913). En: Le probleme physiologique du sommeil. Paris, Masson, pp. 1-520.
- Prospéro-García O, Jiménez-Anguiano A, Navarro L, Sánchez M, Murillo-Rodríguez E, Palomero M, Díaz M y Gómez M.** (1997). De la hipnotoxina a los neuropéptidos: A casi un siglo de progreso. En: Velázquez-Moctezuma, J. Medicina del sueño: Aspectos básicos y clínicos. UAM-I. 58-75.
- Puizillout JJ.** (1976). Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: Evidence for a REM-triggering and a REM-maintenance factor. *Brain Res.*, 196: 81-184.
- Puizillout JJ.** (1986). Noyau du faisceau solitaire, serotonine et regulation de la vigilance. *Rev Electrophysiology neurophysiol Clin.*, 16: 96-106.
- Puizillout JJ y Foutz AS.** (1976). Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: evidence for a REM-triggering and a REM-maintenance factor. *Brain Res.*, 23;111(1):181-184.

- Puizillout JJ y Foutz AS.** (1977). Characteristics Of the experimental reflex sleep induced by vago-aortic nerve stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 42: 552-563.
- Puizillout JJ, Gaudin-Chazal G y Bras H.** (1984). Vagal mechanisms in sleep regulation. *Exp. Brain Res.*, 8 (suppl): 19-38.
- Puizillout JJ, Ternaux JP, Foutz AS y Dell P.** (1973). Slow wave sleep with phasic discharges. Triggering by vago-aortic stimulation. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.*, 3(1): 21-37.
- Puizillout JJ, Ternaux JP, Foutz AS y Fernandez G.** (1974). Sleep stages in "encephale isole" preparations: I. Triggering of ponto-geniculo-occipital spikes and slow-wave sleep. The role of the nuclei of the raphe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* , 37(6): 561-76.
- Quattrochi J, Datta S y Hobson JA.** (1998). Cholinergic and non-cholinergic afferents of the caudolateral parabrachial nucleus: a role in the long-term enhancement of rapid eye movement sleep. *Neuroscience.*, 83(4):1123-36.
- Quattrochi J, Mamelak AN, Binder D, Williams J, Rittenhouse C y Hobson JA.** (1992). dynamicsuppression of REM sleep by parenteral administration of serotonin-1 agonist eltoprazine. *Sleep*, 15: 125-132.
- Quattrochi J, Mamelak AN, Macklis JD, Madison R y Hobson JA.** (1989). Mappi neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol fluorescent microspher *Science*, 245: 984-986.
- Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton ARM, Naritoku D, Willis J, Treig T, Barolat G, Wernicke JF.** (1994). First International Vagus Nerve Stimulation study Group. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety effects, and tolerability. *Epilepsia*, 35: 627-636.
- Rechtschaffen A y Kales A.** (1968). A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human subjects. (1 st ed.). Washington, D. C., public healt service, U. S. Goverment Printing Office.
- Rechtscafen A, Bergmann B, Everson C, Kushida C y Gilliland M.** (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 12: 68-87.

- Renault J.** (1967). Monoamines et sommeil. Role du système du raphé et de la sérotonine cérébrale dans l'endormissement. *Tixier et fils. Lyon.*, 142.
- Ricardo JA, Koh ET.** (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res.*, 153: 1-26.
- Richter CP.** (1967). Sleep and activity: their relation to the 24 hour clock. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 45: 8-29.
- Riou F, Cespuglio R y Jouvet M.** (1982a). Endogenous peptides and sleep in the rat I. *Neuropeptides*, 2: 248-254.
- Riou F, Cespuglio R y Jouvet M.** (1982b). Endogenous peptides and sleep in the rat II: Peptides without significant effect on the sleep-waking cycle. *Neuropeptides*, 2: 255-264.
- Riou F, Cespuglio R y Jouvet M.** (1982c). Endogenous peptides and sleep in the rat III: the hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide. *Neuropeptides*, II: 265-277.
- Rhoton AL, O'Learly JL y Ferguson JP.** (1966). The trigeminal facial vagal, and glossopharyngeal nerves in the monkey. *Arch. Neurol.*, 14: 530-540.
- Roffwarg HP, Adrian J, Marks GA y Farber J.** (1979). Central and peripheral REM sleep activity in the auditory system of the cat. En: M.H. Chase, Kripke y P.J. Waltyer (Eds.) *Sleep Research*, pp. 35. Los Angeles : U.C.L.A.
- Ruckebush Y y Gaujoux M.** (1976). Sleep patterns of the laboratory cat. *Electroenceph clin Neurophysiol.*, 41: 483-490.
- Rusak B y Suker I.** (1979). Neural regulation of circadian rhythms, *Physiol. Rev.*, 59: 449-526.
- Rutecki P.** (1990). Anatomical, Physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 31 (Suppl 2): S1-S6.
- Schachter SC y Saper CB.** (1998). Vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 39(7): 677-686,
- Sakai K.** (1980). Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: Hobson, J.A. y Brazier, M.A.B., (Eds.). *The reticular formation revisited*. pp. 427-447. Raven Press, New York.

- Sakai K.** (1985). Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty D. J, Drucker-Colin, R., Morrison, A. y Parmeggiani, P.L. (Eds.). *Brain mechanisms o paradoxical sleep.*, New York, Raven Press, pp. 166, 307.
- Sakai K.** (1986). Central mechanisms of paradoxical sleep. *Brain Dev.* 8, 413-424
- Sakai K, Vanni-Mercier G y Jouvet M.** (1983). Evidence for the presence of PS-OFF neurons in the ventromedial medulla oblongata of freely moving cats. *Exp. Brain. Res.*, 49: 311-314.
- Saleh TM y Cacehtto DE.** (1993). Peptides in the parabrachial nucleus modulate visceral output to the thalamus. *Am. J. Physiol.*, 264: R668-R675.
- Salinsky M.C, George R, Sonnen A, Upton A, Ristanovic R, Bergen D, Mirza W, Rosenfeld W, Naritoku D, Manon-Espaillet R, Barolat G, Willis J, Stefan H, Treig T, Hufnagel A, Kuzniecky R, Uthman B, Wilder BJ y Augustinsson L.** (1995). A randomized trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurol.*, 45: 224-230.
- Salinsky MC, Uthman B, Ristanovic RK, Wernicke, JF, Tarver B, George R, Sonnen A., Upton A, Salinsky M, Ristanovic R, Bergen D, Mirza W, Rosenfeld W, Naritoku D, Manon-Espaillet R, Barolat G, Willis J, Stefan H y Treig T.** (1980). Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures: Results of a 1-year open-extension trial. *Arch. Neurol.*, 53: 1176-1180.
- Sallanon M, Janin M., Buda C y Jouvet M.** (1983). Serotonergic mechanisms and sleep rebound. *Brain Res*, 268: 95-104.
- Sanford LD, Ball WA, Morrison AR y Ross RJ.** (1992a). Varying expression of alerting mechanisms in wakefulness and across sleep states. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 83: 458-468.
- Sanford LD, Ball WA, Morrison AR, Ross RJ y Mann GL** (1992b). Peripheral and central components of alerting: habituation of acoustic startle, orienting responses and elicited waveforms. *Behav. Neurosci.* 106: 112-120.
- Sanford LD, Ross RJ y Morrison AR.** (1993). The amplitude of elicited PGO waves: A correlate of orienting. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 86: 438-445.

- Saper CB.** (1982). Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol.*, 210: 163-173.
- Saper CB y Loewy AD.** (1980). Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.*, 197: 291-317.
- Sastre JP y Jouvet M.** (1979). Le comportement onirique du chat. *Physiol. behav.*, 22, 279-280.
- Sastre JP, Sakai K y Jouvet M.** (1978). Bilateral lesions of the dorsolateral pontine tegmentum II: Effect upon muscle atonia. *Sleep Res.*, 7: 44.
- Sastre JP, Sakai K y Jouvet M.** (1981). Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep?. *Brain. Res.*, 229: 147-161.
- Serkov FN y Bratus NV.** (1970). Electrical responses of the hippocampus to stimulation of the vagus nerve. En: Rusinov, V.S., Ed. *Electrophysiology of the central nervous system*. New York, Plenum Press, pp. 391-402.
- Sieck GC y Harper RM.** (1980a). Pneumotaxic area neural discharge during sleep-waking states in the cat. *Expl. Neurol.*, 67: 79-102.
- Sieck GC y Harper RM.** (1980b). Discharge of neurons in the parabrachial pons related to the cardiac cycle: changes during different sleep-waking states. *Brain Res.*, 199: 385-399.
- Siegel JM, McGinty DJ y Breedlove SM.** (1977). Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. *Exp. Neurol.*, 56: 553-573.
- Siegel JM y Tomaszewski KS.** (1983). Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cat. I. Cells related to axial, limb, eye and other movements. *J. Neurophysiol.*, 50: 717-723.
- Siegel JM, Tomaszewski KS y Wheeler RL.** (1983). Behavioral organization of reticular formation in unrestrained cat. II. Cells related to facial movements. *J. Neurophysiol.*, 50: 717-723.
- Shimizu H, Ishijima B, Nakamura K, Asakura T, Ohtsuki T, Yoshimoto T, Taira T, Kawamura H y Takakura K.** (1995). Effect of vagal stimulation on intractable epilepsy. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 49: S254-S255.

- Shiromani PJ, Armstrong DM, Berkowitz A, Jeste DV y Gillin JC.** (1988). Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: implications for Rem sleep generation. *Sleep*, 11: 1-16.
- Simon RP, Gershone MD, Brooks DC.** (1973). The role of raphe nuclei in the regulation of ponto-geniculo-occipital wave activity. *Brain Res.*, 58: 313-330.
- Snider RS y Niemer WT.** (1961). A stereotaxic atlas of the cat brain. University of Chicago Press. Chicago.
- Steriade M y Hobson JA.** (1976). Neuronal activity of the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol.*, 6: 155-316.
- Steriade M y McCarley RW.** (1990). Brainstem control of wakefulness and sleep. Plenum Press, New York.
- Steriade M, Sakai K y Jouvet M.** (1984). Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp. Brain. Res.*, 54: 363-375.
- St John WM, Glasser RL y Kin RA.** (1971). Apneustic breathing in cats with chronic pneumotaxic center lesions. *Respir. Physiol.*, 12: 239-250.
- Stoica I y Tudor I.** (1967). Effects of vagus afferents on strychninic focus of coronal gyrus. *Rev Roum Neurol*, 4: 287-295.
- Sterman MB, Knauss T, Lehmann D y Clemente CD.** (1965). Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat. *Electroenceph clin Neurophysiol.*, 19: 509-517.
- Terry R, Tarver WB y Zabara J.** (1992). An implantable neurocybernetic prosthesis system. *Epilepsia*. 31 (Suppl 2): S44-S50.
- Thomas J y Benoit O.** (1967). Individualisation d'un sommeil a ondes lentes et activité phasique. *Brain. Res.*, 5: 221-235.
- Tobler I y Scherschlicht R.** (1990). Sleep and EEG slow-wave activity in the domestic cat: effect of sleep deprivation. *Behav Brain Res.*, 37: 109-118.
- Traube J.** (1847). Zur physiologie des n. Vagus. *Medizin. Zeitung des Vereins fur Heilkunde* Nr. 5.

Upton RMA, Tougas G, Talalla A, White A, Hudoba P, Fitzpatrick D, Clarke B y Hunt R. (1991). Neurophysiological effects on left vagal stimulation in man. *PACE*, 14: 70-76.

Ursin R. (1968). The two stages of slow wave sleep in the cat and their relation to REM sleep. *Brain Res.*, 11: 347-356.

Ursin R y Sterman MB (1981). A manual for standardized scoring of sleep and waking states in the adult cat. Los Angeles: University of California Press.

Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB y Wernicke JF. (1993). Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurol.*, 43: 1338-1345.

Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez-Cervantes A, Fernández-Mas R y Fernández-Guardiola, A. (1997). Distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia en el gato: registros de 23 horas en condiciones de luz-oscuridad y oscuridad-luz. *Salud Mental*. 20 (sup 1), 32-39.

Vanni-Mercier G, Sakai K y Jouvet M. (1991). Carbachol microinjections in the mediodorsal pontine tegmentum are unable to induce paradoxical sleep after caudal pontine and prebulbar transections in the cat. *Neurosci. Lett.*, 130: 41-45.

Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS y Jouvet M. (1989). Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch. Ital. Biol.*, 127: 133-164.

Vertes RP. (1977). Selective firing of rat pontine gigantocellular neurons during movement and REM sleep. *Brain Res.*, 128: 146-152.

Vertes RP. (1979). Brain stem gigantocellular neurons: Patterns of activity during behavior and sleep in the freely moving rat. *J. Neurophysiol.*, 42: 214-228.

Villar M J. (1994). Nuevos conceptos sobre la histoquímica de los sistemas neurales serotoninérgicos del rafe. *Acta. Psiquiatr. Psicol. Am. Lat.*, 40: 293-300.

Vivaldi E, McCarley RW y Hobson JA. (1980). Evocation of desynchronized sleep signs by chemical microstimulation of the pontine brainstem. En: J.A. Hobson y M.A.B. Brazier (Eds.). *The reticular Formation Revisited.*, New York, Raven Press, pp. 513-529.

- Volkman AW.** (1838). Von dem baue und den Verrichtungen der kopfnerven des frosches. *Arch. Anat. Physiol. Lpz.*, 5: 69-70.
- Von Economo C.** (1930). Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 7: 249-259.
- Von Euler C., Marttila I., Remmers JE y Trippenbach J.** (1976). Effects of lesion in the parabrachial nucleus on the mechanisms for central and reflex termination of inspiration in the cat. *Acta physiol. Scand.*, 96: 324-337.
- Weber EF y Weber EH.** (1845). Experimenta quibus probatus nervos vagos rotatione machinae galvanomagneticae irritatus, martum cordis retardare et ad eam interciperi. *Ann. Univ. Med.*, 116: 227-233.
- Wilder B.J, Uthman BM, Hammond EJ.** (1991). Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pace*, 14: 108-115.
- Woodbury DM y Woodbury JW.** (1990). Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia*, 31 (Suppl) 2: S7
- Xi M., Morales FR y Chase M.** (1999). A GABAergic pontine reticular system is involved in the control of wakefulness and sleep. *Sleep Res.*, 2: 43-48.
- Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi J. y Hobson JA.** (1990a). A cholinergic desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: locus of sensitive region. *Neuroscience*, 39: 279-293.
- Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi J y Hobson JA.** (1990b). A cholinergic desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience*, 39: 295-304.
- Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G.** (1952). The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 4: 357-361.