

11281

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS



LA VIGILIA COMO REGULADOR DEL SUEÑO: estudio sobre los péptidos
involucrados

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS
PRESENTA
M. en C. FABIO ALFREDO GARCIA GARCIA

DIRECTOR DE TESIS: Dr. RENE RAUL DRUCKER COLIN

NOVIEMBRE, 2000

286517



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.

RESUMEN	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCION	5
NEUROBIOLOGIA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: ASPECTOS GENERALES	6
Registro electrografico	7
NEUROANATOMIA	9
VIGILIA	9
SUEÑO DE ONDAS LENTAS	11
SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS	13
- Desincronización Cortical	14
- Movimientos Oculares Rápidos	16
- Espigas Ponto-geniculo-occipitales	17
MODULADORES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: FACTORES EXÓGENOS	19
SUEÑO Y ESTRÉS	20
SUEÑO E INGESTA DE COMIDA	26
SUEÑO Y EJERCICIO	31
UN MODELO DE INTEGRACIÓN	35
Una hipótesis alternativa	43
LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA (EEG) COMO HERRAMIENTA DE ESTUDIO	45
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
OBJETIVOS	48
MATERIALES Y METODOS	49
EXPERIMENTO 1	49
Registro de sueño	49

MANIPULACIONES EXPERIMENTALES	50
Estrés por inmovilización	50
Ingesta de comida	50
Ejercicio Forzado	51
EXPERIMENTO 2	51
Inmunoreactividad a la proteína Fos	51
RESULTADOS	52
Inmunoreactividad a la proteína Fos	53
Antagonistas	55
Alpha-helical 9-41 CRF	55
Clonaltrexamina	56
Proglumida	57
<i>Arquitectura de Sueño</i>	59
Sueño post-estrés	59
Sueño post-ejercicio	63
Sueño post-prandial	65
<i>Análisis de Densidad Espectral</i>	68
DISCUSIÓN	73
Sueño post-estrés	73
Sueño post-ejercicio	79
Sueño post-prandial	80
Actividad del EEG	84
La función del sueño	86
CONCLUSIONES	91
APÉNDICE I	92
ELECTROENCEFALOGRAMA	92
Mecanismos de Generación del EEG	92
Parámetros que definen la actividad del EEG	94
Ritmos	95
Métodos de análisis	95
BIBLIOGRAFIA	98

RESUMEN

El objetivo de este proyecto fue demostrar si los cambios en el patrón de sueño y en la actividad EEG inducidos por el estrés por inmovilización, la ingesta de comida, así como el ejercicio forzado, son generados por la participación del Factor liberador de Corticotropinas (CRF), la Colecistocinina (CCK) y las β -endorfinas respectivamente. Lo anterior mediante la administración icv de antagonistas selectivos para cada uno de estos péptidos. Adicionalmente observar si a cada manipulación corresponden patrones de actividad neuronal (inmunoreactividad a la proteína Fos) específicos y si estos patrones de expresión de Fos se modifican después de la administración icv de los antagonistas. Los resultados muestran que el tiempo total, la duración promedio y la latencia de sueño lento y sueño MOR cambia para cada condición experimental. Estas modificaciones sobre el patrón de sueño se revierten con la administración de los antagonistas respectivos. Asimismo, se observa que la potencia del EEG se modifica para cada condición experimental, observándose que el grupo de estrés por inmovilización y ejercicio forzado son los más afectados. Los resultados sugieren que la vigilia previa determina un patrón característico de actividad neuronal, que probablemente esté repercutiendo sobre la distribución y frecuencias del EEG. Teniendo como responsables al CRF, la CCK y las endorfinas de estos cambios. En conclusión, sugerimos que los requerimientos del organismo y del cerebro durante el sueño, dependen directamente de las experiencias previas que ocurren durante la vigilia.

ABSTRACT

There are several neurotransmitters such as acetylcholine, serotonin and noradrenaline, as well as several peptides referred to as Sleep Factors (SF), which play an important role in sleep regulation. Due to the existence of this great variety of substances of diverse biochemical nature and mechanisms of action affecting sleep, we propose a hypothesis which seeks to conciliate the fact that so many substances modulate sleep. This hypothesis suggests that the most prominent experiences occurring during wakefulness activate sets of neuronal groups related to such experiences. These neurons will in turn release substances among them "Sleep Factors", which in turn induce different patterns of sleep. In this study therefore, we show that forced wakefulness by gentle handling, to which stress by immobilization, forced exercise or increased food intake is added, activated different neuronal patterns as revealed by c-fos expression, as well as inducing differences in sleep patterns and EEG power densities. This suggests that the state of the brain's physiology prior to sleep, which depends upon events which occur during the waking period, determines the patterns of sleep and possibly the sleep factors involved in its regulation.

INTRODUCCION

Los diferentes mecanismos que se encuentran involucrados en el ciclo vigilia-sueño son muy diversos. Hasta ahora un sinnúmero de trabajos ha propuesto diferentes núcleos, vías anatómicas y neurotransmisores para tratar de explicar este fenómeno. Sin embargo, hasta hoy día los mecanismos mediante los cuales se relacionan neurotransmisores y áreas particulares del cerebro permanece poco claro. Tal vez el problema esta relacionado con el hecho de que el sueño es un estado muy frágil, que puede ser influenciado por una gran variedad de manipulaciones experimentales. Estas condiciones pueden ser agrupadas en 2 categorías: los factores endógenos que corresponden a las manipulaciones de tipo farmacológico y los factores exógenos que comprenden a las manipulaciones externas que exacerbaban una conducta en particular y que tienen un efecto directo sobre el ciclo vigilia-sueño. Estas condiciones involucran situaciones de diferente naturaleza. Por ejemplo, la privación de sueño, la actividad sexual, la actividad mental, el estrés, la ingesta de comida o el ejercicio entre otras. La mayoría de las veces estos factores son vistos como entidades independientes, no existe un puente que una el efecto de las manipulaciones externas con las consecuencias que al nivel de mensajeros químicos tienen sobre el organismo, es decir con los factores endógenos. Esto quiere decir que las manipulaciones externas desencadenan una respuesta normal del organismo cuyo resultado tiene entre muchas otras consecuencias efectos sobre el patrón de sueño. Esto hace que el sueño se vuelva aun más complejo, pues diferentes situaciones pueden alterarlo, pues la maquinaria bioquímica que participa es siempre diferente.

Por otra parte, una gran mayoría de estudios ha propuesto algunos modelos que tratan de explicar los diferentes mecanismos y variables que participan en este fenómeno biológico. Gran parte del sustento experimental de estos modelos, es la extensa cantidad de información que existe sobre, lesiones de estructuras o vías anatómicas, de registros de actividad unitaria, de administración de fármacos o sustancias que reducen o prolongan la cuota diaria de sueño, de mapeo de

actividad cerebral, de análisis del electroencefalograma y recientemente sobre la participación ciertos genes. Sin embargo, ninguno de estos estudios considera la alternancia del estadio de sueño, con otra fase, la vigilia (V), constituyendo así el ciclo vigilia-sueño. Asimismo, cada una de las fases de sueño: Sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), se estudian de forma independiente y no como una entidad funcional propia de un sistema único. Este sistema, involucra la interacción no solo entre las fases de sueño, sino además entre el organismo y el medio que le rodea. Lo cual implica que los diversos estímulos generados durante el periodo de actividad influyen sobre los diferentes sistemas fisiológicos y estos a su vez tienen diferente impacto sobre la respuesta del cerebro hacia estos estímulos, parte de esta respuesta es a través del sueño y la actividad neuronal generada en él. Este trabajo es una aproximación para tratar de explicar como es que el patrón de sueño y la actividad cerebral se modifican y depende de forma directa del tipo de experiencia previa o predominante que el organismo llevó a cabo cuando se encontraba despierto. Así como el explicar los posibles mecanismos bioquímicos que participan en la generación de estos cambios.

NEUROBIOLOGIA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: aspectos generales

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

actividad cerebral, de análisis del electroencefalograma y recientemente sobre la participación ciertos genes. Sin embargo, ninguno de estos estudios considera la alternancia del estadio de sueño, con otra fase, la vigilia (V), constituyendo así el ciclo vigilia-sueño. Asimismo, cada una de las fases de sueño: Sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), se estudian de forma independiente y no como una entidad funcional propia de un sistema único. Este sistema, involucra la interacción no solo entre las fases de sueño, sino además entre el organismo y el medio que le rodea. Lo cual implica que los diversos estímulos generados durante el periodo de actividad influyen sobre los diferentes sistemas fisiológicos y estos a su vez tienen diferente impacto sobre la respuesta del cerebro hacia estos estímulos, parte de esta respuesta es a través del sueño y la actividad neuronal generada en él. Este trabajo es una aproximación para tratar de explicar como es que el patrón de sueño y la actividad cerebral se modifican y depende de forma directa del tipo de experiencia previa o predominante que el organismo llevó a cabo cuando se encontraba despierto. Así como el explicar los posibles mecanismos bioquímicos que participan en la generación de estos cambios.

NEUROBIOLOGIA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: aspectos generales

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

Hay algo en los mamíferos, poseedores de grandes cerebros diferenciados, que los caracteriza como un sistema funcional *sui generis*.

Hoy en día la determinación de las fases que componen al ciclo V-SOL-MOR puede hacerse por varios criterios. Primeramente los de tipo conductual (cierre o apertura de los ojos, posiciones corporales, reactividad a estímulos ambientales) y los electrograficos (electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), o actividad neuronal (registro unitario). Para poder distinguir entre los diferentes estados es necesario hacer una combinación entre todas las variables que nos permiten evaluarlo.

Actualmente contamos con un esquema general que nos permite hacer una descripción de cada una de las fases. Sin embargo aun se desconocen muchos de los mecanismos que subyacen a este fenómeno tan complejo que es el ciclo vigilia-sueño. Se sabe que durante cada una de las fases participan una variedad de neurotransmisores, neuromoduladores, neurohormonas y “factores inductores de sueño” muy amplia. Para generar cada fase es necesario la participación orquestada de todos ellos. De hecho para más de una fase, los grupos de neuronas que participan son los mismos, tal es el caso de la vigilia y el sueño MOR. Esto nos muestra que tan complejo es este fenómeno, el cual requiere la participación de todo el cerebro.

Registro electrografico

Los criterios para definir las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño, se basan en la observación de patrones conductuales y cambios en la actividad cerebral, obtenidos a partir del registro electrografico. Uno de los especímenes mas utilizados para registro de sueño es la rata, que de acuerdo con los estandares establecidos (Tekeuchi ,1970) se divide en:

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

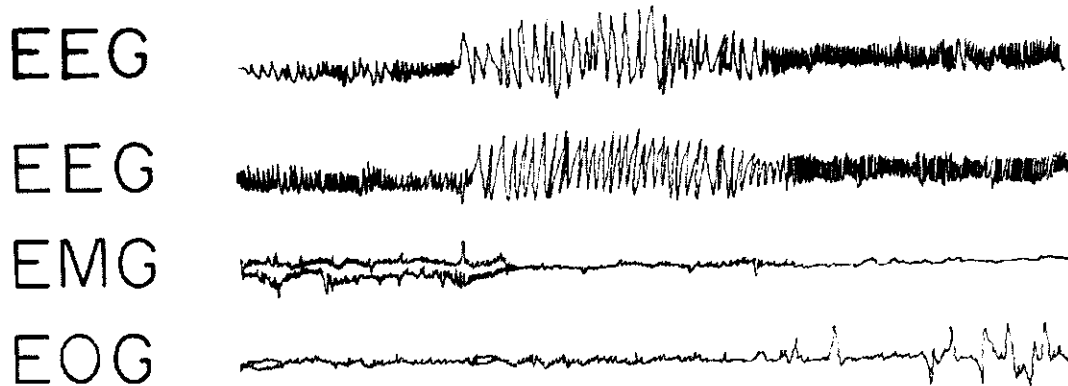


FIGURA 1. Representación gráfica de un registro de sueño de rata. Observe los cambios en la actividad electroencefalografica en cada uno de las fases que componen al ciclo vigilia sueño. Note los movimientos oculares rapidos que caracterizan a la fase de sueño MOR. Electroencefalograma (EEG), Electromiograma (EMG), electrooculograma (EOG).

- **Sueño de Ondas Lentas (SOL).** Se observan los husos de sueño en el EEG, caracterizados por una frecuencia de 10 a 13 Hz, asociados con una actividad lenta de bajo voltaje (100 a 200 μ V). Dominan las frecuencias lentas entre los 0.25-4.0 Hz. El tono muscular disminuye pero no desaparece.
- **Sueño MOR.** Esta fase se caracteriza por una actividad theta hipocampal marcadamente rítmica, cuya frecuencia es entre los 4 y 8 Hz. La actividad

electroencefalográfica presenta ondas rápidas y de baja amplitud, similar a la actividad cerebral de la vigilia. La actividad muscular se pierde, pero también se presentan mioclonías. El EOG presenta una actividad en forma de salvas. Tanto para el SOL como para el sueño MOR la rata permanece sobre su vientre, con las cuatro extremidades flexionadas y la cabeza inclinada sobre el tórax.

NEUROANATOMIA

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

VIGILIA

En la primera parte de este siglo, muchos fisiólogos, incluyendo a Kleitman, creían que la vigilia y la conciencia eran mantenidas por un flujo constante de información sensorial hacia el cerebro. En 1930 una serie de experimentos basados en la transección total del tallo cerebral (Kleitman y Camille, 1932), mostraron que la separación del cerebro (cerveau isolé) a partir del tallo cerebral y la medula espinal, principales vías de entrada de información sensorial, generaba un estadio similar al sueño, caracterizado por una actividad cortical de ondas lentas, además de presentar las pupilas mióticas (Bremer, F., 1935). En 1949,

electroencefalográfica presenta ondas rápidas y de baja amplitud, similar a la actividad cerebral de la vigilia. La actividad muscular se pierde, pero también se presentan mioclonías. El EOG presenta una actividad en forma de salvas. Tanto para el SOL como para el sueño MOR la rata permanece sobre su vientre, con las cuatro extremidades flexionadas y la cabeza inclinada sobre el tórax.

NEUROANATOMIA

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

VIGILIA

En la primera parte de este siglo, muchos fisiólogos, incluyendo a Kleitman, creían que la vigilia y la conciencia eran mantenidas por un flujo constante de información sensorial hacia el cerebro. En 1930 una serie de experimentos basados en la transección total del tallo cerebral (Kleitman y Camille, 1932), mostraron que la separación del cerebro (cerveau isolé) a partir del tallo cerebral y la medula espinal, principales vías de entrada de información sensorial, generaba un estadio similar al sueño, caracterizado por una actividad cortical de ondas lentas, además de presentar las pupilas mióticas (Bremer, F., 1935). En 1949,

Moruzzi y Magoun demostraron que la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencéflica (FRm), pero no de las vías sensoriales generaba un estado de activación cortical generalizado. Así mismo las lesiones de esta área, producían la pérdida de la activación cortical y ésta era sustituida por la aparición de ondas lentas y un estado de inmovilización, similar al estado de coma en humanos (Lindsley y col, 1949, Lindsley y col, 1950). Los mayores efectos se localizaron en la parte rostral de la FRm, en la porción oral pontina y el tegmento mesencéflico, que manda proyecciones hacia el hipotálamo posterior y el subtálamo (Moruzzi, 1972). Estudios posteriores demostraron que la FRm recibe entrada de colaterales somáticas, viscerales y del sistema sensorial específico. La FRm manda a su vez proyecciones hacia el cerebro anterior basal por medio de una vía dorsal no específica hacia el núcleo talámico y ventral, a través del hipotálamo, subtálamo y tálamo ventral (Starzl y col, 1951). Este sistema fue llamado sistema reticular activador ascendente (SRAA), que fue identificado y definido como el sistema neuronal, localizado en el tallo cerebral como el responsable del mantenimiento tónico de la actividad cortical y de los parámetros conductuales de la vigilia. Una serie de estudios posteriores confirmaron estos hallazgos en diferentes especies.

Por medio de estudios electrofisiológicos, se ha descrito que el sistema del cerebro anterior enervado por la FRm, manda proyecciones hacia la corteza cerebral. Estructuras como el tálamo ventromedial, el núcleo intralaminar y el núcleo de la línea media, al ser estimuladas eléctricamente son capaces de generar activación de la corteza (Steriade, 1981). Sin embargo se ha sugerido la existencia de una vía extratalámica independiente, en la sincronización cortical. Esto se apoya en estudios de estimulación de la FRm de gatos con ablación del tálamo. Por último registros electrofisiológicos han demostrado que la frecuencia de disparo de las neuronas de la FRm se incrementa durante la activación cortical y decrece en los periodos de sueño de ondas lentas (Steriade, 1981). Así mismo las neuronas talámicas manifiestan una frecuencia de disparo tónica durante la

vigilia, que a su vez activa las áreas corticales. Adicionalmente se ha demostrado que algunos grupos de neuronas del hipotálamo ventral y del cerebro anterior, presentan frecuencias de disparo tanto en sueño lento, como en la vigilia (Szymusiak y McGinty, 1986, Vani Mercier y col, 1984). Incluyendo la sustancia innominata, el núcleo basal de Meynert y la banda diagonal de Broca (Kievet y Kuypers, 1975). Se ha sugerido la existencia de dos vías anatómicas relacionadas con el mantenimiento de la vigilia. Una vía ventral de naturaleza monoaminérgica y una vía dorsal de naturaleza colinérgica. La vía ventral tiene su origen en los núcleos del tallo cerebral y manda proyecciones ascendentes activas al hipotálamo, subtálamo y cerebro basal. La vía dorsal tiene su origen en los núcleos colinérgicos del puente y del mesencéfalo. Estos núcleos mandan sus proyecciones hacia el tálamo y este hacia la corteza (Jones, 1989).

SUEÑO DE ONDAS LENTAS

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

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

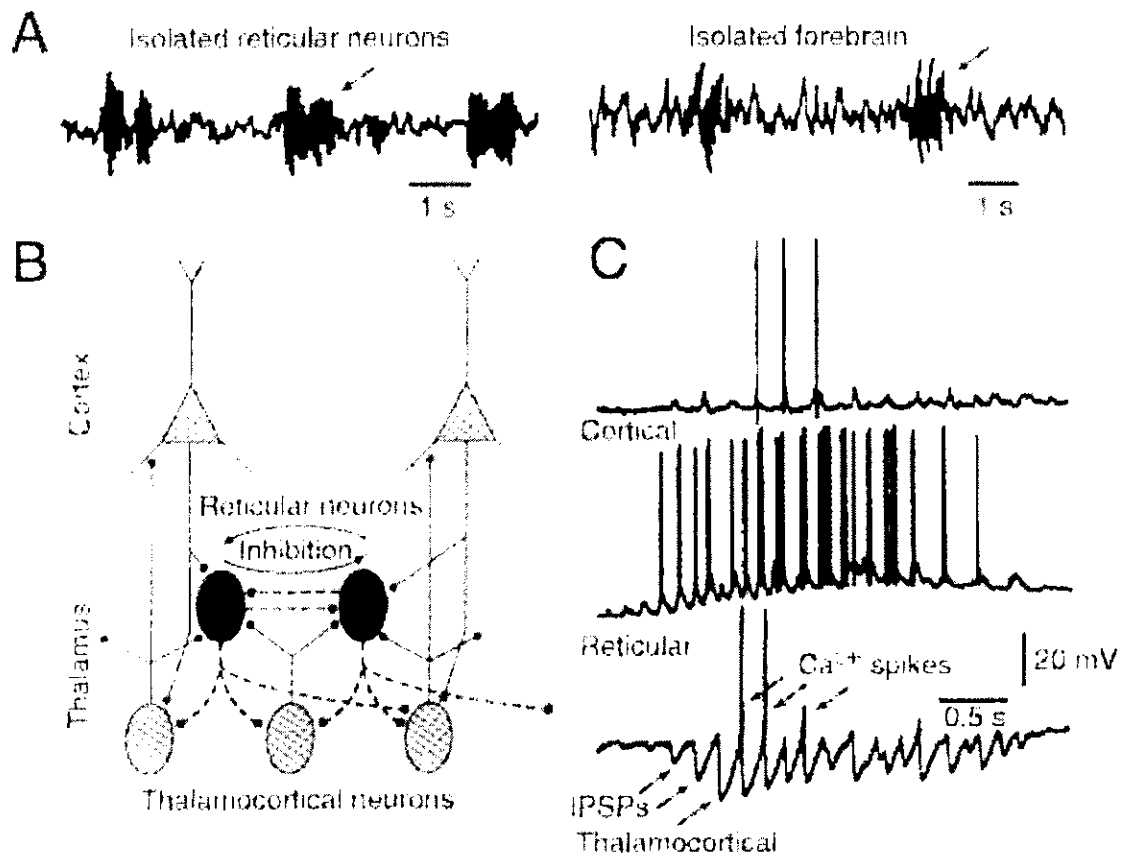


FIGURA 3. Se ilustra las oscilaciones talamocorticales in vivo. Las espigas durante el sueño lento son generadas por las células talámicas (panel A). Los potenciales registrados a través de un microelectrodo insertado en neuronas del NRT de un gato deaferentado. Las flechas sobre las espigas del panel A señalan la secuencia en rafaga de estas espigas, entre las cuales se encuentran las ondas lentas. En el panel B se ilustra las conexiones involucradas en la generación de estas espigas. En el panel C se muestra el registro de 3 diferentes tipos de neuronas (cortical, reticular talámicas y talamocorticales) y las espigas que generan. IPSP potencial postsináptico inhibitorio.

SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS

La fase de sueño MOR se caracteriza por una serie de eventos entre los cuales se encuentran: un patrón desincronizado de actividad cortical del EEG, un ritmo theta hipocámpal, atonía muscular de los músculos gravitatorios, registro de potenciales de campo en el puente, el núcleo geniculado lateral y la corteza occipital, las llamadas espigas (PGO). Los movimientos oculares rápidos, las mioclonías que son movimientos repentinos de la musculatura facial y de los miembros inferiores, así como las pronunciadas fluctuaciones cardiorespiratorias.

La desincronización cortical, el ritmo theta hipocampal y la atonía muscular se presentan tónicamente a lo largo de un periodo de sueño MOR. El resto de los eventos son de naturaleza fásica. En este trabajo se describirán solamente 4 de las características que definen al sueño MOR, por considerarlas como las más importantes.

- Desincronización Cortical

La desincronización cortical es una de las características que diferencia al sueño MOR del resto de los estadios de sueño. Moruzzi y Magoun (1949) fueron los primeros investigadores en demostrar que la formación reticular (FR) del tallo cerebral juega un papel importante en la inducción y mantenimiento de la desincronización cortical. Su trabajo consistió en una preparación, en donde la estimulación de la FR producía una actividad rápida de bajo voltaje y que este efecto era independiente del sistema sensorial ascendente. Estudios posteriores realizados en gatos y monos (Lindsley y col, 1950 y Frech y Magoun, 1952) mostraron que las lesiones del tallo cerebral medial, específicamente de la FR producían un patrón de sueño sincronizado. Así mismo la lesión lateral que interrumpía el tracto sensorial ascendente, pero no a la vía de la FR, no alteraba el patrón cortical del ciclo vigilia-sueño. Sin embargo, el mecanismo que se postulaba para la desincronización cortical durante el SMOR era el mismo que el sugerido para la vigilia. No fue hasta los trabajos de Jouvet (1962) quien propuso que la FR pontina y más específicamente el núcleo pontis caudalis, como la región más directamente relacionada con la desincronización cortical durante el SMOR y además que las fibras de la FR pontina ascendían al cerebro anterior a lo largo del circuito mesencefálico límbico. Estudios posteriores corroboraron estos resultados. Los trabajos de Carli y col., (1963), Carli y Zanchetti, (1965) realizando lesiones electrolíticas en la parte caudal del tallo cerebral, encontraron lo siguiente:

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

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

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

- Movimientos Oculares Rápidos

Trabajos relacionados sobre el control de este fenómeno son pocos. En 1972 Cohen y Komatsuzaki, demostraron que la estimulación de la FR pontomedular (FRp) generaba movimientos oculares conjugados. La lesión de tipo unilateral eliminaba los movimientos ipsilaterales (Goebel y col, 1971). Subsecuentes estudios de actividad unitaria de la FRp en animales despiertos revelaron una intrincada red de células que participan en la generación de los movimientos oculares rápidos (Mor) (Kaneko y col, 1981, Curthoys y col, 1981, Yoshida y col, 1982). Estudios de registro de actividad unitaria en una zona más amplia del tallo cerebral, que incluía el tegmento pontomedular, así como los alrededores de la parte reticular, mostraron la presencia de un grupo de neuronas pontomedulares que disparaban de forma asociada con la generación de un Mor (de tipo sacádico), tanto en vigilia como en sueño MOR. Este grupo de neuronas (32 reportadas) se localizó en la porción dorsomedial y rostral del núcleo abducens. Por otra parte Pivik y colaboradores (1977) describieron una población de neuronas de la FRp asociada con los Mor, con las siguientes características:

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

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

- Espigas Ponto-geniculo-occipitales

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

- I. -Las neuronas relacionadas con las ondas PGO (células PGO-on) que disparan en forma de ráfagas, de 3-5 espigas en 20 ms, preceden a las ondas PGO del cuerpo geniculado lateral (CGL). Estas ondas se registran en el área X, el nTLD y en la parte rostral del LC-alpha y el PBL.

- II. -La estimulación eléctrica del CGL y del núcleo lateral central del tálamo, tiene como efecto una estimulación antidrómica de las células PGO-on.

- III.-La estimulación eléctrica de estructuras tegmentales dorsales que tienen células PGO-on, induce espigas PGO en el CGL y en la corteza cerebral. La destrucción de estos elementos elimina por completo las ondas PGO talámo-corticales.

Por último se ha demostrado la naturaleza colinérgica de las células PGO-on (Sakai, 1985a), así como el papel inhibitorio o permisivo del sistema monoaminérgico sobre este fenómeno (Sakai, 1986b). En la figura 3 se esquematizan las principales vías que participan en esta fase de sueño y la regulación de los diferentes parámetros.

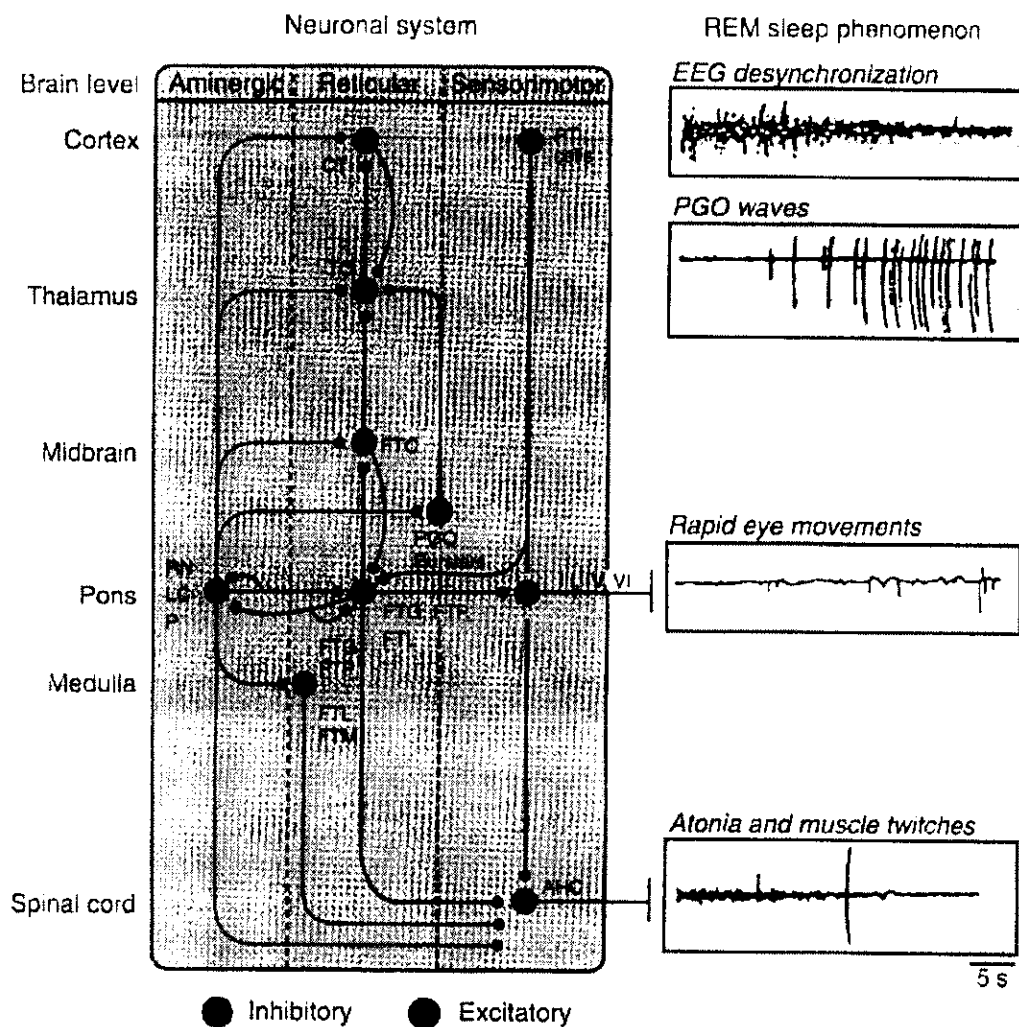


FIGURA 3. En esta figura se representan la red neuronal que participa en la generación del sueño MOR y los diferentes parámetros de lo definen (izquierda). Las regiones inhibitorias se muestran en círculo rojo y las excitatorias con círculo morado. Un incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas reticulares, talamocorticales y corticales desincroniza el EEG. La desinhibición tónica y fasica de las neuronas originan las espigas ponto-geniculo-occipitales (PGO). El disparo de la neuronas reticulares y vestibulares origina los movimientos oculares rapidos, las células vestibulares excitan directamente a las neuronas oculomotoras. La inhibición postsináptica de las células del asta anterior de la medula espinal por la formación reticular pontomedular causa la atonia muscular. AHC células del asta anterior, CT corteza, FT núcleo tegmental reticular, LC locus coeruleus, P región peribraquial, PT células piramidales, RN núcleo del rafe, TC talámocortical, III núcleo oculomotor, IV núcleo coclear, V núcleo motor trigeminal.

Por otra parte, se ha demostrado que durante el SMOR existe un aumento en los niveles de excitabilidad cerebral, es decir una reducción del umbral de disparo de ciertos grupos neuronales. Estos niveles de excitabilidad se han descrito no sólo a nivel del tallo cerebral, sino que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el cerebro. Este grupo de neuronas que incrementan su frecuencia disparo durante un periodo de SMOR se ha denominado, células REM-on (las siglas REM se refieren a rapid eye movement del idioma inglés). Las cuales se han evidenciado en el locus coeruleus-alfa, perilocus coeruleus, FRP, en el núcleo parabraquial, el núcleo magnocelular, en el pedúnculo pontino y núcleo laterodorsal tegmental (McGinty y col, 1974, Hobson y col, 1975, Sakai, 1985, Szymusiak y McGinty, 1986, Saito, 1977, McGinty y col, 1985, Sakai 1986). Adicionalmente, se han descrito grupos de neuronas que se mantienen silentes durante un periodo de SMOR. Este grupo de células ha sido denominado REM-off. Estas se han descrito en los núcleos del sistema del rafé y el locus coeruleus (Hobson y col, 1975, Mallick y col, 1989).

MODULADORES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: factores exógenos

Uno de los mecanismos del ciclo vigilia-sueño que permanecen poco explorados es su regulación por factores externos. Desde hace 40 años se han reportado los efectos de la modulación del ciclo vigilia-sueño por factores externos; sin embargo, hasta hoy día se sabe poco sobre cual es el efecto real de estos factores sobre los mecanismos cerebrales encargados de la regulación y mantenimiento del ciclo vigilia-sueño. De tal forma, que se ha estudiado una gran cantidad de condiciones externas y todas han llevado a sugerir que el ciclo vigilia-sueño es un estado tan frágil que la mayoría de los factores externos pueden modificar, con diferente intensidad, a cada una de las fases que lo componen, tanto el sueño de ondas lentas, el sueño de movimientos oculares rápidos e inclusive a la vigilia. Los cambios observados en cada una de estas fases varían y dependen en su mayoría de la condición a la cual haya estado expuesto el sujeto.

Por otra parte, se ha demostrado que durante el SMOR existe un aumento en los niveles de excitabilidad cerebral, es decir una reducción del umbral de disparo de ciertos grupos neuronales. Estos niveles de excitabilidad se han descrito no sólo a nivel del tallo cerebral, sino que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el cerebro. Este grupo de neuronas que incrementan su frecuencia de disparo durante un periodo de SMOR se ha denominado, células REM-on (las siglas REM se refieren a rapid eye movement del idioma inglés). Las cuales se han evidenciado en el locus coeruleus-alfa, perilocus coeruleus, FRP, en el núcleo parabraquial, el núcleo magnocelular, en el pedúnculo pontino y núcleo laterodorsal tegmental (McGinty y col, 1974, Hobson y col, 1975, Sakai, 1985, Szymusiak y McGinty, 1986, Saito, 1977, McGinty y col, 1985, Sakai 1986). Adicionalmente, se han descrito grupos de neuronas que se mantienen silentes durante un periodo de SMOR. Este grupo de células ha sido denominado REM-off. Estas se han descrito en los núcleos del sistema del rafé y el locus coeruleus (Hobson y col, 1975, Mallick y col, 1989).

MODULADORES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO: factores exógenos

Uno de los mecanismos del ciclo vigilia-sueño que permanecen poco explorados es su regulación por factores externos. Desde hace 40 años se han reportado los efectos de la modulación del ciclo vigilia-sueño por factores externos; sin embargo, hasta hoy día se sabe poco sobre cual es el efecto real de estos factores sobre los mecanismos cerebrales encargados de la regulación y mantenimiento del ciclo vigilia-sueño. De tal forma, que se ha estudiado una gran cantidad de condiciones externas y todas han llevado a sugerir que el ciclo vigilia-sueño es un estado tan frágil que la mayoría de los factores externos pueden modificar, con diferente intensidad, a cada una de las fases que lo componen, tanto el sueño de ondas lentas, el sueño de movimientos oculares rápidos e inclusive a la vigilia. Los cambios observados en cada una de estas fases varían y dependen en su mayoría de la condición a la cual haya estado expuesto el sujeto.

Es decir, la naturaleza del estímulo es la responsable de inducir cambios específicos sobre el patrón de sueño subsecuente. Seguramente los cambios que se presentan en el patrón de sueño como consecuencia de los factores externos, se deben a las modificaciones que en el ámbito celular ocurren en el organismo y en particular en el cerebro. Cambios en los niveles de neurotransmisores, hormonas y péptidos e inclusive de receptores. En este trabajo se aborda esta problemática, haciendo énfasis sobre los mecanismos bioquímicos que pudieran estar participando en la generación de los cambios inducidos en el ciclo vigilia-sueño, por situaciones como: el estrés, la ingesta de comida y el ejercicio.

SUEÑO Y ESTRÉS

Una gran variedad de situaciones que pueden ser caracterizadas como nocivas, como por ejemplo desgaste físico, situaciones traumáticas, situaciones de riesgo etc. por lo general inducen una respuesta caracterizada por un crecimiento de la corteza adrenal, involución del timo y del bazo, así como formación de úlceras en el estómago y el duodeno (Seyle, 1936). Estas respuestas son una manifestación del organismo ante la presencia de eventos nocivos y se engloban bajo el término de estrés. Estos eventos nocivos llamados estresores son en su mayoría situaciones o experiencias que activan a los diferentes sistemas fisiológicos que participan en la defensa y alerta del organismo. Se ha propuesto que este tipo de respuestas es parte del proceso homeostático que permite retornar al organismo a su estado de equilibrio (Seyle, 1956).

Durante la presencia de estímulos externos que inducen estrés el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales (HPA) es de suma importancia para mantener la homeostasis del sujeto. Así como la participación del sistema nervioso autónomo el cual regula la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la vasoconstricción arterial entre otros. Se ha demostrado que la mayoría de las situaciones externas que provocan estrés inducen la liberación de hormona adenocorticotrópica (ACTH) de la

Es decir, la naturaleza del estímulo es la responsable de inducir cambios específicos sobre el patrón de sueño subsecuente. Seguramente los cambios que se presentan en el patrón de sueño como consecuencia de los factores externos, se deben a las modificaciones que en el ámbito celular ocurren en el organismo y en particular en el cerebro. Cambios en los niveles de neurotransmisores, hormonas y péptidos e inclusive de receptores. En este trabajo se aborda esta problemática, haciendo énfasis sobre los mecanismos bioquímicos que pudieran estar participando en la generación de los cambios inducidos en el ciclo vigilia-sueño, por situaciones como: el estrés, la ingesta de comida y el ejercicio.

SUEÑO Y ESTRÉS

Una gran variedad de situaciones que pueden ser caracterizadas como nocivas, como por ejemplo desgaste físico, situaciones traumáticas, situaciones de riesgo etc. por lo general inducen una respuesta caracterizada por un crecimiento de la corteza adrenal, involución del timo y del bazo, así como formación de úlceras en el estómago y el duodeno (Seyle, 1936). Estas respuestas son una manifestación del organismo ante la presencia de eventos nocivos y se engloban bajo el termino de estrés. Estos eventos nocivos llamados estresores son en su mayoría situaciones o experiencias que activan a los diferentes sistemas fisiológicos que participan en la defensa y alerta del organismo. Se ha propuesto que este tipo de respuestas es parte del proceso homeostático que permite retornar al organismo a su estado de equilibrio (Seyle, 1956).

Durante la presencia de estímulos externos que inducen estrés el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales (HPA) es de suma importancia para mantener la homeostásis del sujeto. Así como la participación del sistema nervioso autónomo el cual regula la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la vasoconstricción arterial entre otros. Se ha demostrado que la mayoría de las situaciones externas que provocan estrés inducen la liberación de hormona adenocorticotropica (ACTH) de la

pituitaria anterior. La secreción de ACTH estimula la síntesis de corticoesteroides en la corteza adrenal los cuales están directamente relacionados con el metabolismo de la glucosa y las proteínas. Como mecanismo de retroalimentación negativa el aumento de la concentración de corticoesteroides en el plasma inhibe la liberación de ACTH.

La liberación de ACTH por la pituitaria es regulada por el factor de liberación de corticotropinas (CRF), el cual es liberado en las neuronas neurosecretoras parvocelulares del núcleo paraventricular hipotálmico (Rivier et al., 1982, Rivier y Plotsky, 1986). El CRF liberado es transportado por el sistema portahipofisial hacia la hipófisis, donde induce la ruptura de la pro-propiomelanocortina, proteína precursora de la cual se deriva la ACTH y otros péptidos como las endorfinas y la hormona estimuladora de los melanocitos (α -MSH).

Adicionalmente durante el estrés se induce un aumento en la actividad de las enzimas responsables de la síntesis de catecolaminas (tirosina hidroxilasa, dopamina beta-hidroxilasa y feniletanolamina N-metiltransferasa) teniendo como resultado un incremento en la concentración de dopamina, norepinefrina y epinefrina en diferentes estructuras del cerebro (Axelrod y Reisine, 1984).

En situaciones de estrés psicosocial, por ejemplo competencia por el alimento y territorio, se ha mostrado que se inducen cambios en la presión arterial, en el tamaño y masa de la medula adrenal y en la concentración de catecolaminas (Axelrod et al. , 1970). En el estrés por inmovilización se obtiene un modelo combinado de estrés emocional (reacción al escape) y de estrés físico (trabajo muscular), ambas situaciones activan al sistema simpático y a la médula adrenal, como resultado la actividad de las tres enzimas limitantes de las catecolaminas se incrementa (Kvetnanshy et al., 1971b). Con otros tipos de estresores como la exposición al frío, nado forzado y electrochoques se observan respuestas similares (Kvetnanshy et al. , 1971a).

A nivel del metabolismo cerebral se ha demostrado por medio de la incorporación de glucosa marcada, que el estrés induce cambios en la actividad metabólica de varias estructuras del sistema nervioso central principalmente: corteza, hipotálamo, sistema límbico y puente (Duncan et al., 1993). Adicionalmente se ha observado que la producción de lactato y metabolitos de la glucosa también se modifican durante estrés (De Bruin et al., 1990, Schasfoort et al. , 1987). Por ejemplo se ha observado que la exposición repetida al estrés atenúa la incorporación de glucosa marcada de forma gradual en las zonas más activas del cerebro. Sugiriendo con ello una tasa de gasto metabólico menor como consecuencia de una habituación al estrés (Schasfoort et al. , 1987).

Todos estos cambios inducidos por el estrés en sus diferentes manifestaciones, se han convertido en una de las herramientas mas utilizadas para el estudio tanto de aspectos conductuales como los procesos celulares que esto implica. De tal suerte que el ciclo vigilia-sueño no ha quedado libre de manipulaciones que involucran la generación de situaciones de estrés. Tal vez porque una de las características más sobresalientes de este tipo de situaciones es que exacerban la duración y frecuencia de algunas de las fases que componen el ciclo.

Si hablamos de sueño y estrés se tiene que hacer primero referencia a la serie de trabajos sobre los métodos de privación de sueño y en particular a los de privación de sueño MOR debido a que estos métodos producen estrés. Varios estudios han mostrado que cuando se priva de la fase de sueño MOR por periodos prolongados, por medio de la técnica del florero invertido se presenta posteriormente durante el periodo de recuperación una incremento en el tiempo total de sueño MOR, dicho incremento se conoce como rebote de sueño MOR (Dement, 1969, Siegel y Gordon, 1965, Vogel et al., 1975, Endo et al., 1998). El problema central de este rebote de sueño MOR radica en que no se puede discernir si el aumento de sueño MOR es debido a la privación *per se* o bien a la manipulación que se utiliza para privar de esta fase de sueño y que por si misma

genera estrés. Tales conclusiones se basan en el hecho de la privación de sueño MOR por medio de esta técnica induce trastornos en la conducta del animal y deterioro físico.

Con respecto a este punto algunos grupos han demostrado que algunas sustancias relacionadas con respuestas al estrés como son: la ACTH, los corticoesteroides, la noradrenalina y la epinefrina muestran variaciones en su concentración después de la privación de sueño MOR. Evidencias recientes han mostrado incremento en los niveles de tirosina hidroxilasa y de RNAm del transportador de norepinefrina en el núcleo locus coeruleus después de un periodo de 3 días de privación de sueño MOR (Basheer et al., 1998). Estos resultados sugieren que posiblemente el rebote de sueño MOR que se presenta posterior al periodo de privación sea consecuencia directa del estrés y se deba a la serie de cambios bioquímicos que se generan en el metabolismo de los diferentes hormonas y neurotransmisores que participan en la regulación de este fenómeno (Rampin et al., 1991). De tal suerte que el rebote de sueño MOR sería consecuencia directa de los procesos de síntesis y secreción de las diferentes hormonas activadas por el estrés sobre el mecanismo de mantenimiento del sueño MOR. Entre estas hormonas encontramos a la ACTH, el CRF, las endorfinas, epinefrina y norepinefrina que a su vez afectan otros sistemas como frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura. Estas serie de eventos bioquímicos pueden ser los responsables de cambios en la actividad cerebral y por consiguiente en el patrón subsecuente de sueño. Algunos estudios han mostrado que la administración i.c.v. de CRF incrementa el porcentaje de sueño de ondas lentas y de sueño MOR (Marrosu y col. , 1990, Opp y col., 1997,). Estos cambios en el sueño son similares a los reportados cuando el animal se somete a estrés únicamente, lo cual sugiere que muy posiblemente el CRF sea uno de los FIS involucrados en modular el mecanismo general de sueño, después de que un animal a sido sometido a una situación de estrés.

Por otra parte en estudios anteriores se había demostrado que 2 horas de estrés por inmovilización son suficientes para inducir un rebote de SMOR, similar al rebote ocasionado por los métodos tradicionales de privación de esta fase (Kovalzon y Tsibulsky, 1984, Rampin y col, 1991). Dentro de los posibles mecanismos involucrados como los responsables de este rebote de sueño MOR se considera a los péptidos derivados de la familia de la propiomelanocortina (POMC) de la cual también forma parte la ACTH (Chastrette y col, 1990). La posibilidad de que alguno de estos péptidos sea el responsable de los cambios de la arquitectura de sueño y la potencia del EEG no es nula. Se sugiere que muy posiblemente la vigilia asociada al estrés sea la fuente de varios procesos hormonales que tienen como fin inducir el sueño post-estrés.

Las primeras evidencias que observaron el efecto del estrés sobre el sueño corresponden a los trabajos de Altman y colaboradores (1972) cuyo experimento consistió en someter a 5 horas de estrés por inmovilización a un grupo de ratas y observar que sucedía sobre el sueño. Los resultados mostraron que no había un efecto significativo sobre la fase de sueño lento, pero si sobre el sueño MOR, el cual disminuía durante las 6 primeras horas de registro después del estrés. Estudios más recientes han demostrado que el estrés inducido por medio de inmovilización durante un periodo de 2 horas, al inicio del periodo de oscuridad, produce un incremento en la duración promedio de sueño MOR. Adicionalmente, se demostró que si el periodo de estrés se repite durante varios días el incremento de sueño MOR ya no se presenta; es decir hay un periodo de habituación al estrés. De forma contrario, la privación de sueño por la técnica del florero invertido por 2 horas no induce ningún efecto sobre el sueño MOR (Rampin et al., 1991). Estos resultados sugieren que el aumento de sueño MOR que se presenta posterior a los periodos de privación puede deberse a un efecto directo del estrés generado por la manipulación de privación, más que a la falta misma de sueño MOR. Estudios recientes han mostrado que el estrés por inmovilización aplicado también por 2 horas no sólo induce un incremento en la duración y frecuencia del

sueño MOR, sino un incremento de la potencia absoluta de la banda delta y theta, durante las 4 horas subsecuentes al periodo de estrés (García-García et al., 1998). Empero, se ha demostrado que un periodo de estrés por inmovilidad de una 1 hora parece ser más eficiente que un periodo de 2 horas para inducir ciertos cambios. Durante el periodo de 1 hora se obtiene 57% mas de SMOR en comparación al 32% obtenido con 2 horas, inclusive se obtiene un aumento de SOL de un 17%, lo cual no sucede con 2 horas de estrés (Bonnet et al., 1997).

Por el contrario, existen algunas evidencias que señalan que el estrés por inmovilización no induce ningún efecto sobre el SMOR en algunos sujetos de experimentación (Bouyer et al., 1997). Estos resultados indican que las diferencias inter-individuales que se presentan como respuesta al estrés están directamente relacionadas con la reactividad del eje hipotálamo-hipofisis-adrenales (Bouyer et al., 1998). Lo cual implica que la secreción de hormonas estará en función de la intensidad y duración del estrés.

Por otra parte, hay experimentos que indican que el efecto del estrés sobre el ciclo vigilia-sueño depende de la naturaleza del estresor. Se ha observado que la exposición durante 5 minutos a un choque eléctrico asociado a una conducta de escape induce un decremento significativo sobre el tiempo total de sueño y sobre SMOR, en el primer día de registro. Durante el segundo día de registro sólo se ve afectado el SMOR, recuperándose hasta el séptimo día de registro (Kant et al., 1995). Otras evidencias muestran que ratas que son expuestas a estrés de tipo social o locomoción forzada presentan un incremento considerable sobre el sueño de ondas lentas y como consecuencia sobre la potencia de la banda delta (0.25-4.0Hz) del electroencefalograma (Meerlo et al., 1997, Tobler y Borbély, 1990).

Finalmente, se ha visto que la actividad enzimática de la colina acetiltransferasa enzima responsable de la síntesis de acetilcolina, se incrementa en ciertas áreas como la corteza, hipotálamo, hipocampo, cerebelo y medula suprarrenal, en

condiciones de estrés (Wahba y Sohman, 1992). Lo cual sugiere el papel de la acetilcolina como modulador en las respuestas al estrés. Así mismo se sabe que la acetilcolina participa en la generación y mantenimiento del sueño MOR (Hernández-Peón et al., 1963, Amatruda, 1975, Shiromani y McGinty, 1986, Hobson et al., 1983, Velázquez-Moctezuma et al., 1991). Lo cual podría explicar el porque del aumento de sueño MOR después de un periodo de estrés.

Estos cambios en los diferentes niveles de neurotransmisión y de péptidos que se generan durante el estrés y que también modulan al sueño, seguramente tienen efecto sobre la arquitectura de sueño subsecuente; es decir sobre el sueño post-estrés; lo cual sugiere que dichas sustancias directamente relacionadas con el estrés puedan ser las responsables de generar los cambios observados en el patrón de sueño. Resumiendo, los cambios que se generan en los diferentes sistemas fisiológicos, como parte de la respuesta del organismo a los diferentes estímulos a los que estuvo expuesto cuando estaba despierto, como el caso de una situación de estrés, responden directamente a las necesidades imperantes en ese momento y que posiblemente los péptidos y neurotransmisores que están involucrados en situaciones de este tipo, sean los responsables de inducir el sueño subsecuente. Por lo tanto, el sueño posterior a cada una de las situaciones expuestas durante la vigilia es diferente, ya que el mecanismo que lo está generando (péptidos, hormonas, neurotransmisores etc.) depende directamente del evento previo que ocurrió antes de dormir. Esto sugiere la existencia de varios tipos de sueño, posiblemente un sueño post-estrés, post-privación de sueño, post-prandial, post-aprendizaje, post-enfermedad etc. Para reforzar esta hipótesis, analizamos otros ejemplos que la apoyen.

SUEÑO E INGESTA DE COMIDA

El sueño y la ingesta de alimento son dos conductas perfectamente bien definidas en todos los seres vivos. Ambas ocurren como patrones cíclicos independientes

condiciones de estrés (Wahba y Sohman, 1992). Lo cual sugiere el papel de la acetilcolina como modulador en las respuestas al estrés. Así mismo se sabe que la acetilcolina participa en la generación y mantenimiento del sueño MOR (Hernández-Peón et al., 1963, Amatruda, 1975, Shiromani y McGinty, 1986, Hobson et al., 1983, Velázquez-Moctezuma et al., 1991). Lo cual podría explicar el porque del aumento de sueño MOR después de un periodo de estrés.

Estos cambios en los diferentes niveles de neurotransmisión y de péptidos que se generan durante el estrés y que también modulan al sueño, seguramente tienen efecto sobre la arquitectura de sueño subsecuente; es decir sobre el sueño post-estrés; lo cual sugiere que dichas sustancias directamente relacionadas con el estrés puedan ser las responsables de generar los cambios observados en el patrón de sueño. Resumiendo, los cambios que se generan en los diferentes sistemas fisiológicos, como parte de la respuesta del organismo a los diferentes estímulos a los que estuvo expuesto cuando estaba despierto, como el caso de una situación de estrés, responden directamente a las necesidades imperantes en ese momento y que posiblemente los péptidos y neurotransmisores que están involucrados en situaciones de este tipo, sean los responsables de inducir el sueño subsecuente. Por lo tanto, el sueño posterior a cada una de las situaciones expuestas durante la vigilia es diferente, ya que el mecanismo que lo está generando (péptidos, hormonas, neurotransmisores etc.) depende directamente del evento previo que ocurrió antes de dormir. Esto sugiere la existencia de varios tipos de sueño, posiblemente un sueño post-estrés, post-privación de sueño, post-prandial, post-aprendizaje, post-enfermedad etc. Para reforzar esta hipótesis, analizamos otros ejemplos que la apoyen.

SUEÑO E INGESTA DE COMIDA

El sueño y la ingesta de alimento son dos conductas perfectamente bien definidas en todos los seres vivos. Ambas ocurren como patrones cíclicos independientes

pues nunca se presentan de forma simultánea. Sin embargo, dicha independencia no es del todo cierta, varias evidencias han mostrado que existe una estrecha relación entre la ingesta de alimento y el sueño (Borbély, 1977, Danguir y Nicolaidis, 1978, Danguir y Nicolaidis, 1979a, Danguir y Nicolaidis, 1979b, Dewasmes et al., 1991). Quizá el lector podría corroborar por experiencia propia, que el comer en la mayoría de las veces induce sueño. ¿Pero cual podría ser esta relación?

Rubinstein y Sonnenschein (1971a, b) mostraron en un estudio hecho en gatos que el tiempo total de SMOR se incrementaba después de la ingesta de alimento. Posteriormente se describió la existencia de breves periodos de somnolencia, inmediatamente después de la ingesta de comida. Este fenómeno se denominó como somnolencia post-prandial (Rubinstein, 1972). Posteriormente, algunas observaciones relacionaron la ingesta de comida y sueño partiendo desde otra perspectiva. En primera instancia se consideraron algunas de las evidencias que había descritas en ese tiempo sobre privación de SMOR. Durante un periodo de privación de SMOR algunas conductas pueden facilitarse, como por ejemplo: la agresividad, la conducta sexual y el consumo de comida (Dement, 1969). Siegel (1975) estableció un relación entre la cantidad de SMOR y el consumo de comida. Una disminución de SMOR se correlaciona con un incremento en el consumo de alimento durante un periodo de 12 horas. De manera inversa el consumo de alimento produce un incremento en el SMOR en el mismo tiempo. De tal suerte que la retroalimentación entre ambos determina la cuota de SMOR y la ingesta de alimento durante un periodo de 24 horas.

Pero no fue hasta finales de la década de los 70's y mediados de los 80's que una serie de trabajos desarrollados por Danguir y Nicolaidis mostraron por vez primera que la infusión de diferentes tipos de nutrientes en la rata tenía un efecto sobre el sueño. Por ejemplo, la infusión intravenosa de glucosa no produce ningún efecto sobre la duración del SOL y SMOR durante un periodo de registro de 24

horas. Por el contrario, se observó una disminución en el porcentaje de SOL durante la fase de luz. La infusión de lípidos induce sólo un decremento en el porcentaje de SOL durante la fase de luz. La infusión de aminoácidos también reduce el porcentaje de SOL en la fase de luz pero incrementa el sueño MOR tanto en la fase de luz como de oscuridad. Finalmente la infusión de una mezcla de aminoácidos y lípidos incrementa el SOL en la fase de luz y oscuridad, así como también el sueño MOR en ambas fases del ciclo (Danguir y Nicolaidis, 1980a). Estos resultados sugieren que la administración de substratos metabólicos de forma sistémica tiene un efecto sobre el sueño el cual depende de la naturaleza del substrato y probablemente del grado de utilización de las células. Esto implica que el sueño puede ser potenciado de acuerdo a un factor proporcional que estaría relacionado directamente con la cantidad de substratos metabólicos disponibles (Danguir y Nicolaidis, 1978, 1980b). Por lo tanto, la "calidad" de sueño dependerá directamente de la naturaleza de la dieta que un sujeto ingiera antes de ir a dormir.

Con base en estos resultados Danguir y Nicolaidis (1980a) propusieron la hipótesis isométrica, la cual propone que existe un receptor hipotético en las células que monitorea los niveles y el intercambio de substratos metabólicos disponibles en las células. De tal suerte que, al disminuir los niveles de substratos metabólicos disponibles se induce como consecuencia una disminución en la tendencia a dormir y aumenta de forma proporcional el apetito o la necesidad de ingerir alimento. Esto es con el fin recuperar el nivel basal de substratos metabólicos. De forma inversa niveles altos de substratos metabólicos inducen sueño y regulan la saciedad, un planteamiento similar al propuesto por Siegel (1975).

Evidencias posteriores mostraron que la privación de alimento por 80 horas no induce cambios significativos sobre la cantidad diaria de los estados de vigilancia. Sin embargo, la distribución de la fase de sueño MOR con respecto al ciclo luz-

obscuridad se ve alterada. La fase de SMOR se incrementa en las primeras 3 horas del ciclo de luz como una consecuencia de la supresión que presenta en la fase de oscuridad. Conforme se prolonga el periodo de privación, la duración del SOL y sueño MOR se reduce. Cuando el alimento se restituye la cantidad total de sueño y en particular de SOL se recupera e inclusive aumenta significativamente con respecto a los animales control (Borbély, 1977). Estos experimentos sugieren que existe una estrecha relación entre el consumo de alimento o disposición de nutrientes con la cantidad y distribución de las fases del sueño, lo cual también ha sido sugerido por otros autores (Danguir y Nicolaidis, 1978, 1980b). Estas evidencias ponen de manifiesto la influencia que tiene la ingesta de comida sobre los estados de vigilancia. Sin embargo, ¿Cuales podrían ser los mecanismos bioquímicos involucrados en generar estos cambios sobre el sueño?

Una variedad de estudios ha demostrado que un péptido llamado colecistoquinina (CCK) cuyo nombre quiere decir que excita o mueve la vesícula biliar y el colédoco y cuya función es estimular la secreción de hormonas pancreáticas y en el peristaltismo (Ivy y Olberg 1927, 1928). Actualmente se han descrito varias formas moleculares de CCK, las de 39 y 59 residuos de aminoácidos y formas pequeñas de 4, 5 y 8 aminoácidos. Dichas formas moleculares se encuentran en diversos órganos y en el cerebro de varias especies, incluyendo la rata, el cerdo, el perro y el hombre (Calam et al. , 1982, Walsh et al., 1982, Eberlien et al., 1988). Interesantemente, la actividad biológica de la CCK reside en la porción del carboxilo-terminal de 8 residuos de aminoácidos con una tirosina sulfatada, la denominada CCK8-S (Ondetti et al. , 1970). Así mismo, la CCK participa también como un regulador de la saciedad ya que reduce la ingesta de alimento después de comer (Gibbs y col. , 1973).

Adicionalmente, a las funciones descritas para este péptido, se ha mostrado que la administración de CCK-8 en ratas va seguida de una secuencia de eventos conductuales estereotipados propios del organismo después de comer. Estas

características se agrupan bajo el nombre de síndrome de la saciedad que culmina con un estado de reposo o de sueño (Antin et al., 1975, Crawley, 1985). Se ha sugerido que el sueño que se presenta después de la ingesta de alimento, el denominado sueño postprandial, pudiera estar modulado por la liberación tanto en el intestino como en el páncreas de CCK y a nivel central en el cerebro en el núcleo del tracto solitario.

Los primeros experimentos que mostraron la relación entre CCK y sueño corresponden a los trabajos de Fara, que observó que la administración de extractos de duodeno, una región rica en CCK, induce sueño en gatos. Efectos similares se observaron con la administración de grasas (Fara et al., 1969). Estudios posteriores mostraron ya una relación directa de la CCK con el sueño. Mansbach y Lorenz (1983) reportaron que la inyección intra-peritoneal (ip) de CCK reduce la latencia al primer periodo de sueño MOR y SOL. Este último incrementa su duración de forma dosis dependiente. Resultados similares fueron reportados por Rojas-Ramírez y colaboradores (1982), donde la inyección ip de CCK reduce la latencia a SOL sin afectar el tiempo total de sueño en la rata. Estudios posteriores demostraron que la administración ip de CCK no sólo incrementa el SOL sino también la actividad del espectro de potencia en las banda de ondas lentas en conejos (Kapás et al., 1988). Sin embargo, el efecto somnogénico de la CCK no sólo involucra al SOL, sino también al sueño MOR cuya duración se incrementa (De Saint Hilaire et al., 1989, Kapás et al. , 1991a).

En contraste con los efectos de la administración sistémica de CCK, la inyección icv de este péptido no afecta el SOL en ratas, pero induce un incremento en la latencia a el primer periodo de sueño MOR (Riou et al., 1982a). Por su parte, la administración crónica de CCK durante 5 días no afecta el SOL pero si incrementa la frecuencia de los periodos de sueño MOR (DeMesquita y Haney, 1986). Empero, otros estudios han reportado que en conejos la administración icv de CCK no tiene efecto alguno sobre el sueño. De hecho dosis bajas reducen tanto el

SOL como el sueño MOR (Kapás et al., 1991b). En gatos insomnes tratados con paraclorofenilalanina (PCPA) un inhibidor de la recaptura de serotonina, la inyección icv de CCK restablece parcialmente los niveles de sueño MOR pero no los de SOL, sugiriendo con ello que la CCK tiene un papel importante en el mantenimiento de esta fase de sueño (Prospéro-García et al., 1987).

SUEÑO y EJERCICIO

Varios paradigmas experimentales han sido utilizados para evaluar el efecto del ejercicio sobre el sueño. Estudios epidemiológicos han mostrado que el ejercicio puede favorecer el sueño y se sugiere que la actividad física regular puede mejorar la calidad de sueño disminuyendo el insomnio. Basado en el hecho del pronunciado incremento de ondas lentas que se presenta después del ejercicio. No obstante, el mecanismo que subyace al incremento de la actividad de ondas lentas es desconocido. Sin embargo, algunas hipótesis señalan al aumento de la temperatura corporal como la responsable del aumento de la fase de ondas lentas (Horne y Moore, 1985). Este incremento de la fase de ondas lentas mantiene una estrecha relación con una disminución del tiempo total de sueño MOR y un alargamiento de la latencia de aparición, lo cual a llevado a sugerir que el ejercicio afecta a los componentes circádicos y homeostáticos que participan en la regulación del ciclo vigilia-sueño (O'Connor y Youngstedt, 1995). Por otra parte, el ejercicio es en cierta forma un estresor, esto depende de las interacciones de varios factores: intensidad, duración, hora del ejercicio, capacidad de resistencia del individuo etc., Por lo tanto, los efectos que se han atribuido a este sobre el sueño, deben de ser tomados con cierta reserva. Empero, el estrés inducido por el ejercicio, depende de los métodos y técnicas utilizadas, así como de los parámetros que se evalúan en cada una de las manipulaciones.

Los principales estudios del efecto del ejercicio sobre el sueño, se han llevado acabo en su mayoría en humanos y algunos casos en ratas y gatos. Sin embargo

SOL como el sueño MOR (Kapás et al., 1991b). En gatos insomnes tratados con paraclorofenilalanina (PCPA) un inhibidor de la recaptura de serotonina, la inyección icv de CCK restablece parcialmente los niveles de sueño MOR pero no los de SOL, sugiriendo con ello que la CCK tiene un papel importante en el mantenimiento de esta fase de sueño (Prospéro-García et al., 1987).

SUEÑO y EJERCICIO

Varios paradigmas experimentales han sido utilizados para evaluar el efecto del ejercicio sobre el sueño. Estudios epidemiológicos han mostrado que el ejercicio puede favorecer el sueño y se sugiere que la actividad física regular puede mejorar la calidad de sueño disminuyendo el insomnio. Basado en el hecho del pronunciado incremento de ondas lentas que se presenta después del ejercicio. No obstante, el mecanismo que subyace al incremento de la actividad de ondas lentas es desconocido. Sin embargo, algunas hipótesis señalan al aumento de la temperatura corporal como la responsable del aumento de la fase de ondas lentas (Horne y Moore, 1985). Este incremento de la fase de ondas lentas mantiene una estrecha relación con una disminución del tiempo total de sueño MOR y un alargamiento de la latencia de aparición, lo cual a llevado a sugerir que el ejercicio afecta a los componentes circádicos y homeostáticos que participan en la regulación del ciclo vigilia-sueño (O'Connor y Youngstedt, 1995). Por otra parte, el ejercicio es en cierta forma un estresor, esto depende de las interacciones de varios factores: intensidad, duración, hora del ejercicio, capacidad de resistencia del individuo etc., Por lo tanto, los efectos que se han atribuido a este sobre el sueño, deben de ser tomados con cierta reserva. Empero, el estrés inducido por el ejercicio, depende de los métodos y técnicas utilizadas, así como de los parámetros que se evalúan en cada una de las manipulaciones.

Los principales estudios del efecto del ejercicio sobre el sueño, se han llevado acabo en su mayoría en humanos y algunos casos en ratas y gatos. Sin embargo

mucho de los resultados encontrados hasta ahora todavía son contradictorios. Estudios hechos en animales han mostrado que el efecto del ejercicio sobre el sueño depende en gran medida de la intensidad del mismo. Por ejemplo un ejercicio moderado produce somnolencia, pero si excede la capacidad del organismo induce un aumento de la vigilia (Hobson ,1968).

Algunas evidencias han mostrado que el sueño de ondas lentas en sus estadios 3 y 4 se incrementa en su tiempo total, encontrándose también una disminución en su latencia (Baekeland et al., 1966, Hauri, 1968, Shapiro et al., 1981). Resultados similares se han observado en gatos y ratas en donde adicionalmente se ha reportado que la fase de sueño MOR parece ser la más afectada, pues por lo general se presenta un aumento en su latencia y tiempo total (Hobson, 1968, Matsumoto et la., 1968, Susic y Kovacevic-Ristanovic, 1980, Matsumoto et al., 1982, Driver et al., 1994). Estos resultados sugieren que el ejercicio que involucra un desgaste mucho mayor induce un aumento en el tiempo total de vigilia, así como un alargamiento de la latencia de aparición del sueño MOR. Adicionalmente, se ha demostrado que el ejercicio no sólo induce cambios a nivel del patrón de sueño, sino que también modifica la actividad electroencefalografica. Por ejemplo Tobler y Borbély (1990) sometieron a un grupo de ratas, durante 20 minutos, a locomoción forzada y observaron que durante el periodo de recuperación hay un aumento de la intensidad de la actividad de ondas lentas del registro electroencefalografico. Tales resultados siguieren que el efecto del ejercicio implica también cambios en la actividad cerebral en su conjunto, lo cual pudiera estar relacionado con el papel reparador o restaurador de la actividad de ondas lentas. Resultados similares se reportaron con anterioridad para humanos, donde sujetos corredores presentan una mayor potencia en actividad lenta y disminución de sueño MOR, en comparación con sujetos no corredores y expuestos a la mismo tipo de ejercicio (Walker et al. , 1978).

Por otro lado, evidencias contrarias han mostrado que no hay ningún efecto sobre el sueño en ninguno de los estadios del ciclo, después de exponer a diferentes sujetos a varios tipos de ejercicio (Horne y Porter, 1975). Estas divergencias entre las diferentes pruebas experimentales se han atribuido a la diferencia de intensidad y naturaleza del ejercicio, lo cual implica diferentes tasas de desgaste metabólico. Lo cual seguramente induce diferentes efectos sobre el patrón de sueño (Horne, 1979).

La mayoría de las evidencias coinciden en que ante la presencia de una actividad extenuante como lo es el ejercicio se presenta un incremento en la cuota diaria de sueño, siendo la fase de sueño de ondas lentas la que se ve modificada en mayor intensidad.

Por otra parte, se ha mostrado una relación entre la secreción de β -endorfinas, ejercicio y sueño. Se ha observado que la administración icv de β -endorfinas (BE) en gatos produce insomnio, este efecto se revierte de forma parcial con la administración de naloxona un antagonista para péptidos opioides, el sueño MOR no se recupera en su totalidad (King et al., 1981). De forma interesante, los niveles de BE en plasma no se incrementan si adicionalmente el ejercicio se conjuga con 36 horas de privación de sueño (McMurray et al., 1988). Por el contrario, algunos estudios muestran que si hay incremento después de 72 horas de privación de sueño por el método del florero invertido, así como por el método del péndulo (Przewlocka, et al., 1986).

Estos resultados nos llevan a sugerir que muy posiblemente las BE pudieran tener un papel importante sobre el sueño. En particular, ser una de las moléculas candidato para explicar los cambios que subyacen al patrón de sueño post-ejercicio. La razón principal, es que después de que los sujetos son expuestos a una rutina de ejercicio, se presenta reducción o un incremento de la fase de sueño lento y disminución del sueño MOR, muy semejante a lo que ocurre cuando se

administra icv BE. Por lo tanto, el efecto de la BE estará en relación directa con la intensidad del ejercicio, lo cual influencia directamente su concentración y como consecuencia los efectos que tiene sobre el ciclo vigilia-sueño.

Numerosos hallazgos indican que las β -endofirnas (BE) pueden ser un excelente candidato. Se ha reportado que los niveles basales (4.5 ± 0.2 pmol/L) en plasma de humanos se incrementan hasta en más de un 100% (25.7 ± 14.7 pmol/L) después de que los sujetos fueron sometidos a una rutina de ejercicio (McMurray et al., 1988, Schwarz y Kindermann, 1992, McMurray et al., 1990, Schwarz y Kindermann, 1992, Pierce et al., 1993a). Resultados similares se han reportado cuando las mediciones se realizan en líquido cefalorraquídeo (LCFR) de sujetos que han sido expuestos a ejercicio tanto de alta como mediana intensidad (Radosevich et al., 1989). Con la salvedad de que el ejercicio de alta intensidad no incrementa de forma significativa los niveles de BE. Esto sugiere que el incremento en los niveles de BE en el LCFR no es proporcional a la intensidad del ejercicio, tal como sucede cuando se miden los niveles en el plasma (Radosevich et al., 1989). Esto implica que el ejercicio es un regulador fisiológico que afecta de forma diferente al sistema neuroendocrino periférico y central.

Por otra parte, algunos reportes señalan que la infusión intravenosa de BE en ratas induce incremento en los niveles plasmáticos de glucagon y disminución en la liberación de insulina en el páncreas. Lo cual sugiere que una de las funciones de las BE sea el regular la disponibilidad de glucosa durante el ejercicio (Fatouros et al., 1997). Empero, algunas evidencias señalan que la hiperglicemia inducida por el ejercicio no es un factor condicionante para estimular un aumento adicional en la secreción de BE en el plasma (Farrell et al., 1986). Un punto importante de resaltar, es que los niveles plasmáticos de BE sólo se incrementan de forma significativa en sujetos que son expuestos a pruebas de ejercicio por vez primera (Pierce et al., 1993b). Este incremento no se presenta en sujetos ya entrenados como los atletas (Virus y Tendzegolskis, 1995). Por otro lado, algunas evidencias

muestran que las BE no siempre se incrementan en respuesta al ejercicio, pero los resultados son poco concluyentes (Pierce et al., 1994).

Sobre las señales que inducen la liberación de BE durante el ejercicio se conoce poco. Pero, se ha propuesto que la modificación en la acidez de la sangre debido a cambios en el metabolismo como; presión parcial de CO_2 , concentración HCO_3 y lactato pueden ser las señales responsables de inducir la liberación de estas sustancias (Taylor et al., 1994). Aparte de que las BE están directamente relacionadas con los mecanismos involucrados con la nocicepción, el cual podría ser también una de las señales que induzcan su liberación (Droste et al., 1991).

Por lo que se refiere a los niveles de BE en el cerebro se ha reportado que el ejercicio por nado forzado durante 4 horas en ratas, induce incremento en el contenido de BE en el hipotálamo y la hipófisis (Tendzegolskis et al., 1991). Lo cual concuerda con la densidad de receptores que se han descrito en estas regiones y en otras adicionales como; núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial y amígdala, regiones como ya se menciono con anterioridad estan relacionadas con el ciclo vigilia-sueño.

Como podemos darnos cuenta las evidencias sobre los efectos que los factores externos tienen sobre el ciclo vigilia-sueño son muy variadas y en ciertos casos específicos. Sin embargo, la relación entre los factores exógenos y las sustancias relacionadas con estos, no se ha establecido del todo bien. Por lo tanto, se discutirá una hipótesis que trata de conjugar ambas condiciones.

Un Modelo de Integración

En los últimos años se han descrito una gran cantidad de sustancias, tanto neurotransmisores como péptidos, que se caracterizan por tener un punto en común, la capacidad de influenciar el ciclo vigilia-sueño de diferentes maneras.

muestran que las BE no siempre se incrementan en respuesta al ejercicio, pero los resultados son poco concluyentes (Pierce et al., 1994).

Sobre las señales que inducen la liberación de BE durante el ejercicio se conoce poco. Pero, se ha propuesto que la modificación en la acidez de la sangre debido a cambios en el metabolismo como; presión parcial de CO_2 , concentración HCO_3 y lactato pueden ser las señales responsables de inducir la liberación de estas sustancias (Taylor et al., 1994). Aparte de que las BE están directamente relacionadas con los mecanismos involucrados con la nocicepción, el cual podría ser también una de las señales que induzcan su liberación (Droste et al., 1991).

Por lo que se refiere a los niveles de BE en el cerebro se ha reportado que el ejercicio por nado forzado durante 4 horas en ratas, induce incremento en el contenido de BE en el hipotálamo y la hipófisis (Tendzegolskis et al., 1991). Lo cual concuerda con la densidad de receptores que se han descrito en estas regiones y en otras adicionales como; núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial y amígdala, regiones como ya se menciono con anterioridad estan relacionadas con el ciclo vigilia-sueño.

Como podemos darnos cuenta las evidencias sobre los efectos que los factores externos tienen sobre el ciclo vigilia-sueño son muy variadas y en ciertos casos específicos. Sin embargo, la relación entre los factores exógenos y las sustancias relacionadas con estos, no se ha establecido del todo bien. Por lo tanto, se discutirá una hipótesis que trata de conjugar ambas condiciones.

Un Modelo de Integración

En los últimos años se han descrito una gran cantidad de sustancias, tanto neurotransmisores como péptidos, que se caracterizan por tener un punto en común, la capacidad de influenciar el ciclo vigilia-sueño de diferentes maneras.

Dentro de los principales grupos de neurotransmisores que participan en este proceso podemos citar: a la acetilcolina, noradrenalina y serotonina entre los principales. Sin embargo el grupo de péptidos que influyen al ciclo vigilia-sueño es muy heterogéneo. Estos se pueden apreciar en la lista de la tabla 1 del artículo *endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation* de esta tesis. La naturaleza bioquímica de estos péptidos es muy diversa, así como sus efectos sobre el sueño. Estas moléculas se agrupan bajo el nombre genérico de factores inductores de sueño (FIS).

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

Adicionalmente y como ya se ha descrito en este trabajo un número relativamente alto de manipulaciones genera diferentes efectos sobre el ciclo vigilia-sueño. La ingesta de alimento (Borbély, A., 1977), el aumento de la temperatura ambiental (Bo Gao y col, 1995), la inoculación de sustancias de origen bacteriano (Krueger y Majde, 1994, Krueger, 1987a), el estrés (Kovalzon y Tsibulsky, 1984, Rampin y col, 1991, Corsi-Cabrera y col, 1995,), la privación total y parcial de sueño (Trachsel y col, 1986, Tobler y col, 1990b,) etc. Cada una de estas manipulaciones esta regulada por mecanismos bioquímicos específicos, diferentes hormonas y neurotransmisores participan en su regulación. Aunado a esto la estimulación eléctrica o química de una gran variedad de estructuras del cerebro ya citadas con anterioridad como: el tálamo, área preóptica, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, FTG, FRm, FRp etc. genera patrones de actividad cortical parecidos al estadio de sueño. La lesión de estas regiones del cerebro y de otras, induce un estadio inmediato de insomnio, el cual es seguido

por un estado de recuperación ya sea total o parcial del sueño. De acuerdo con esta perspectiva podríamos sugerir que el sueño es regulado por numerosas vías neuronales de forma independiente y que muy posiblemente las diferentes variables o manipulaciones que modulan el ciclo vigilia-sueño, lo hagan a partir de la generación de diferentes señales bioquímicas, muy posiblemente los FIS. Sin embargo, este mecanismo de regulación es de una organización compleja y seguramente no ocurre en el ámbito de una sola sustancia (FIS). Posiblemente el sueño como el resto de los sistemas fisiológicos, sea regulado por múltiples sustancias endógenas que a su vez tienen múltiples acciones fisiológicas.

Krueger (1994a) ha propuesto que el sueño es un fenómeno regulado por diferentes variables. Cada una de estas variables tiene una vía o entrada específica, hacia el sistema nervioso central, de esta forma el sueño puede ser modulado a diferentes niveles. Además sugiere que estas vías pueden ser reguladas por algunas de las diversas sustancias que se han propuesto que tienen efecto sobre el sueño, los denominados FIS. Figura 4.

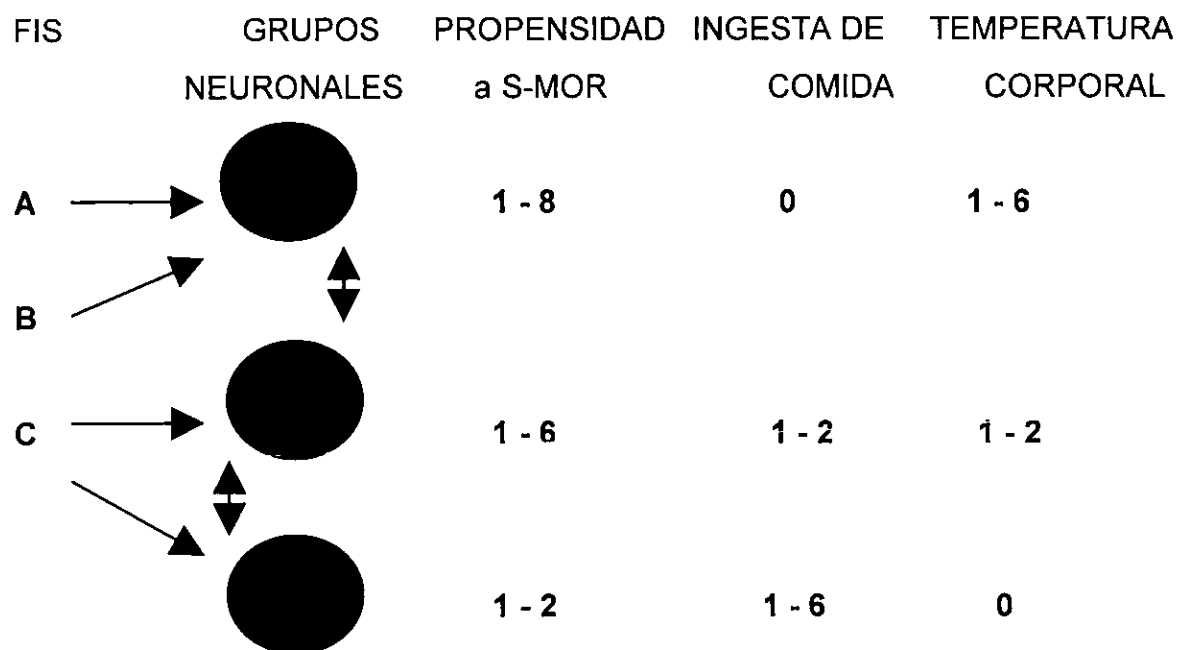


FIGURA 4. En esta figura se muestra la hipótesis propuesta por Krueger y Obal (1994b) en la cual varias poblaciones de neuronas (A, B, C, D) participan. Cada uno de estos grupos neuronales está involucrado en algunos de los parámetros que caracterizan al sueño. Las sustancias (FIS) que actúan sobre estos grupos neuronales modulan al ciclo vigilia-sueño de forma diferente, cada grupo neuronal puede ser definido anatómicamente y con interconexiones recíprocas entre ellos. Este modelo propone que un solo FIS puede interaccionar con más de un grupo neuronal y la participación de los FIS depende de la situación previa. Estos grupos neuronales están involucrados en la regulación de dos o más parámetros fisiológicos. Su importancia se basa en una escala numérica de acuerdo al orden de magnitud de dicho FIS (10=máximo 0=nulo). Finalmente algunos grupos neuronales pueden pero no siempre estar involucrados en la generación del sueño.

En este modelo se consideran los siguientes puntos:

- Algunos grupos neuronales son más importantes que otros, para la propensión al sueño (lo cual se determina con una escala arbitraria de valores). Como consecuencia también hay algunos FIS más importantes que otros.
- La estimulación constante de dos grupos neuronales y de un tercer grupo de forma simultánea, induce una disminución del umbral de sueño, teniendo como consecuencia un exceso de sueño.
- Los diferentes grupos neuronales influenciados por algunos FIS no siempre inducen sueño. Sin embargo en algunas condiciones experimentales pueden tener efecto.

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

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

FIGURA 5. En este diagrama se representan en la parte de la izquierda, las posibles interacciones entre los diferentes factores inductores de sueño (FIS), en donde algunos FIS pueden inducir la producción de alguno o bien la inhibición de otros. En este modelo los FIS son regulados a través de una cascada de eventos bioquímicos, por diferentes vías las cuales mantienen cierta independencia entre ellas, además de que varias asas de retroalimentación participan. En la parte derecha de la figura se muestran los efectos sobre alguna de las fases del sueño: sueño no MOR (N-MOR) y SMOR. Las flechas de la izquierda representan estimulación (→), la línea recta inhibición (—). Las flechas de la derecha indican su efecto sobre el sueño: incremento (↑), decremento (↓), no hay efecto (—). Factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL), factor liberador de corticotropinas (CRF), prostaglandinas (PG), proopiomelanocortina (POMC), hormona adenocorticotrópica (ACTH), hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), péptido inductor de sueño de ondas delta (DSIP), factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF), hormona de crecimiento (GH), péptido vasoactivo intestinal (VIP), somatostatina (SRIF), interferon (IFN), proopiomelanocortina (POMC).



Estos cambios en la variabilidad de factores inductores de sueño implican una gran diversidad de sitios de acción. Donde situaciones, como la privación de sueño, el ejercicio y enfermedades infecciosas pueden modificarlo. Adicionalmente, en este modelo se consideran las propiedades dinámicas de las neuronas, esto quiere decir que el sueño puede ser generado por diferentes grupos neuronales. Lo cual implica que el "centro" comando generador de sueño, es de gran plasticidad (Krueger y col, 1994a). Por otra parte, muchos sistemas fisiológicos afectan el sueño y en algunos casos la sensibilidad de las neuronas involucradas en estos sistemas se ven alteradas por los FIS. Por ejemplo la IL - 1 induce cambios en la frecuencia de disparo de las neuronas hipotálamicas (Shibatta y col, 1989). Mas aun, algunas neuronas pueden ser inicialmente insensibles a los cambios de temperatura, después de ser expuestas a IL-1 son sensibles al calor (Eisenman, 1982). Esto sugiere que las propiedades intrínsecas de estas neuronas son dinámicas y sujetas a la influencia de los FIS. Así pues, la IL-1 cambia la respuesta sensitiva característica de esta población de neuronas. Por lo cual tenemos que una única neurona puede formar parte de mas de una red neuronal en particular, lo cual implica que las propiedades intrínsecas son también dinámicas (Hooper y Moulins, 1989).

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

realizamos durante el día, son capaces de generar señales bioquímicas, que activan a los diversos FIS (vía activación de diferentes variables fisiológicas y poblaciones neuronales) y estos FIS modulan a los grupos neuronales responsables de inducir el sueño.

Por lo tanto, consideramos que el sueño no es el mismo después de cada una de las actividades que realizamos cuando estamos despiertos, porque los requerimientos del organismo tampoco lo son, esto quiere decir que cuando el organismo se expone a ciertas condiciones que alteran su estado basal de funcionamiento, las variables fisiológicas que regula el organismo también se modifican. Uno de los ejemplos más claros durante situaciones de estrés como ya se discutió con anterioridad. Estos cambios en los diferentes niveles de neurotransmisión y de péptidos que se generan durante el estrés seguramente tienen efecto sobre la arquitectura de sueño subsecuente; es decir sobre el sueño post-estrés; lo cual sugiere que dichas sustancias directamente relacionadas con el estrés puedan ser las responsables de generar estos cambios en el patrón de sueño. Resumiendo los cambios que se generan en los diferentes sistemas fisiológicos, como parte de la respuesta del organismo a los diferentes estímulos a los cuales estuvo expuesto cuando estaba despierto, como el caso de una situación de estrés, responden directamente a las necesidades imperantes en ese momento y que posiblemente los péptidos y neurotransmisores que están involucrados en situaciones de este tipo, sean los responsables de los cambios en el sueño subsecuente. Por lo tanto, el sueño posterior a cada una de las situaciones expuestas durante la vigilia es diferente, ya que el mecanismo que lo está generando (péptidos, hormonas, neurotransmisores etc.) depende directamente del evento previo que ocurrió antes de dormir; lo cual sugiere la existencia de varios tipos de sueño, posiblemente un sueño post-estrés, post-privación, post-prandial, post-aprendizaje, post-enfermedad etc.; cuya función sea restablecer el estado basal de funcionamiento de acuerdo a las necesidades que

el organismo requiera; lo cual depende directamente de las experiencias previas acontecidas durante la vigilia y de las sustancias involucradas.

Una hipótesis alternativa

Como una forma de hacer más congruente la relación entre las manipulaciones exógenas y los mecanismos bioquímicos que se ponen en marcha. Nosotros sugerimos una hipótesis con el fin de poder consolidar la razón por la que el sueño es un estado que puede ser influenciado tanto por manipulaciones externas como internas. Consideramos que las experiencias previas de la vigilia; es decir todas las actividades o situaciones a las cuales estamos expuestos cuando estamos despiertos (manipulaciones externas) generan un "somnoprint" que es equivalente a una huella digital (Drucker-Colín, 1995). Esto determina un cierto grado de señalización sobre el organismo y el cerebro. Dicho mecanismo de señalización involucra la participación de poblaciones neuronales específicas, de neurotransmisores y péptidos directamente relacionados con la situación imperante durante la vigilia. La interacción entre estas variables (neurotransmisores, péptidos y vías anatómicas) tiene como resultado un estado de actividad del cerebro diferente para cada condición (Drucker-Colín, 1995). Evidencias recientes han demostrado que la actividad cerebral cuantificada a partir de la expresión de la proteína Fos, es diferente en situaciones de estrés, de ingesta de comida y de vigilia forzada y aunque en algunos casos los núcleos activos pueden ser similares, por lo general existe un patrón de actividad específico para cada situación (García-García et al., 1998). Adicional a las poblaciones neuronales activas, es lógico pensar que estos núcleos sintetizan o liberan sustancias relacionadas con su actividad basal, muchas de estas sustancias están relacionadas con la modulación del ciclo vigilia-sueño.

Estos hallazgos, nos lleva, a proponer el siguiente esquema: las experiencias de la vigilia activan poblaciones neuronales específicas para cada una de ellas. La

activación de estos grupos neuronales lleva a la síntesis de sustancias (neurotransmisores, péptidos, hormonas etc.) que su vez modulan el mecanismo general de sueño. Por lo tanto, el patrón de sueño subsecuente a la experiencia, siempre será diferente pues el mecanismo modulador seguramente cambia. El sueño no solo depende de la duración de la vigilia previa, sino también de la naturaleza de la experiencia ocurrida en esta.

Esta hipótesis podría explicar el porque de la gran diversidad de sustancias con la capacidad de modular al sueño, los denominados factores inductores de sueño o moduladores de sueño (ver Revisión García-García y Drucker-Colin, 1999). Cada uno de estos factores seguramente participa en conjunto o en paralelo sobre el mecanismo general inductor de sueño y muy seguramente la síntesis o liberación de estas sustancias estará en estrecha relación con la experiencia dominante durante la vigilia, lo cual depende de los grupos neuronales activos.

Así mismo, estudios realizados con análisis de densidad espectral han reportado que las experiencias de la vigilia pueden modificar la actividad cerebral durante el sueño (Ambrossini et al., 1988, Sieber-Dario et al., 1996, García-García et al. , 1998). Este hallazgo corrobora que el cerebro responde de forma particular durante el sueño como consecuencia de la experiencia de la vigilia. Adicionalmente, algunas evidencias han mostrado que la actividad electrofisiológica de ciertas poblaciones neuronales puede modificarse como consecuencia del tipo de neurotransmisor o péptido al cual estén expuestas (Eisenman, 1982, Hooper y Moulins, 1989). Estas evidencias sugieren que los diferentes patrones de disparo de las diversas poblaciones neuronales a determinada situación dependerán directamente de la sustancia a la cual esta respondiendo dicha población (péptido, hormona, etc.). La secreción de esta sustancia estará en función de la experiencia previa: estrés, enfermedad, privación de sueño actividad mental, actividad sexual, ejercicio etc.

LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA (EEG) COMO HERRAMIENTA DE ESTUDIO

Una forma de medir los cambios en la actividad cerebral es por medio del registro electrográfico del EEG, una serie de estudios ha demostrado por medio de la técnica de análisis de densidad espectral del EEG (ver apéndice I), que la potencia de las bandas de baja frecuencia (banda delta 0.25-4.0 Hz), se modifica después de periodos cortos y largos de privación de sueño (Borbély y col, 1984, Traschel y col, 1986, Tobler y Borbély, 1990). Estos cambios en la potencia del EEG son interpretados con otros fines que no nos conciernen en este momento. Sin embargo nosotros utilizamos estos resultados como una herramienta que puede ayudarnos a explicar como la actividad cerebral se modifica cuando se manipula el periodo de vigilia. Adicionalmente se ha observado que el estrés por inmersión en agua y la privación de sueño MOR por el método de la plataforma genera cambios en la actividad del EEG. La privación de sueño MOR produce una disminución en la intercorrelación interparietal, un incremento en la potencia absoluta y relativa entre los 7.3-9.3 Hz y una disminución de la potencia relativa de la banda delta. En el grupo de estrés por inmersión en agua se presenta una tendencia similar, aunque la potencia de las frecuencias rapidas es menor. Estos resultados se observaron durante la actividad del EEG en la vigilia, no durante el sueño, sin embargo estos autores sugieren que la privación de sueño MOR afecta la función cerebral, teniendo un incremento en el nivel de despertar hipocampal y donde la combinación de estrés y privación de sueño MOR afecta el acoplamiento interhemisferico (Corsi Cabrera y col, 1995).

En otros estudios realizados en ratas, en donde se aumenta la temperatura ambiental de 23 °C a 30 °C se ha encontrado que no hay un efecto directo sobre las fases del ciclo vigilia-sueño, no obstante hay un incremento de la potencia de la banda de frecuencias lentas del EEG (Bo Gao y col, 1995). Esta serie de estudios nos permiten justificar dentro del marco de referencia de nuestra

hipótesis, como la actividad eléctrica del cerebro cuantificada a partir del registro de EEG se modifica en respuesta a diversas situaciones.

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se ha discutido con antelación tanto neurotransmisores como péptidos, participan en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Dentro del grupo de los neurotransmisores tenemos a la acetilcolina (Hernández-Peón et al., 1963, Amatruda, 1975, Shiromani y McGinty, 1986, Hobson et al., 1983, Velázquez-Moctezuma et al., 1991), a la noradrenalina (Jouvet et al., 1972, Jouvet, 1984) y a la serotonina (Jouvet et al., 1972). El grupo de péptidos que influyen el ciclo vigilia-sueño es sin embargo, mucho más amplio y diverso que el de los neurotransmisores. Estas moléculas se agrupan bajo el nombre de factores inductores de sueño (FIS). Dentro de este grupo de sustancias se encuentran, el factor liberador de corticotropinas (CRF) (Opp y col. , 1989), la colecistocinina (CCK) (Mansbach y Lorenz, 1983, Kapas y col., 1988), así como las β -endorfinas (King y col., 1981, Przewlocka y col., 1986). En particular estos péptidos no sólo tienen propiedades inductoras de sueño, sino que además se sabe participan en otros eventos fisiológicos. Así el CRF induce la liberación de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), que es la responsable de desencadenar los mecanismos relacionados con las respuestas al estrés (Axelrod y Reisine, 1984). La CCK es una hormona que se libera después de la ingestión de comida y que participa en la regulación de la saciedad alimenticia (Gibbs y col, 1973). En cambio las β -endorfinas incrementan su concentración tanto sistémica como en ciertas estructuras del cerebro después del ejercicio. Se cree que este aumento está relacionado con el desgaste físico y los mecanismos que involucran la nocicepción (Tendzegolskis, 1991, Schwarz y Kindermann, 1992).

Por otra parte, se ha demostrado que varias manipulaciones tienen un gran impacto sobre el ciclo vigilia-sueño. La ingesta de alimento (Borbély, 1977), el

hipótesis, como la actividad eléctrica del cerebro cuantificada a partir del registro de EEG se modifica en respuesta a diversas situaciones.

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se ha discutido con antelación tanto neurotransmisores como péptidos, participan en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Dentro del grupo de los neurotransmisores tenemos a la acetilcolina (Hernández-Peón et al., 1963, Amatruda, 1975, Shiromani y McGinty, 1986, Hobson et al., 1983, Velázquez-Moctezuma et al., 1991), a la noradrenalina (Jouvet et al., 1972, Jouvet, 1984) y a la serotonina (Jouvet et al., 1972). El grupo de péptidos que influyen el ciclo vigilia-sueño es sin embargo, mucho más amplio y diverso que el de los neurotransmisores. Estas moléculas se agrupan bajo el nombre de factores inductores de sueño (FIS). Dentro de este grupo de sustancias se encuentran, el factor liberador de corticotropinas (CRF) (Opp y col. , 1989), la colecistocinina (CCK) (Mansbach y Lorenz, 1983, Kapas y col., 1988), así como las β -endorfinas (King y col., 1981, Przewlocka y col., 1986). En particular estos péptidos no sólo tienen propiedades inductoras de sueño, sino que además se sabe participan en otros eventos fisiológicos. Así el CRF induce la liberación de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), que es la responsable de desencadenar los mecanismos relacionados con las respuestas al estrés (Axelrod y Reisine, 1984). La CCK es una hormona que se libera después de la ingestión de comida y que participa en la regulación de la saciedad alimenticia (Gibbs y col, 1973). En cambio las β -endorfinas incrementan su concentración tanto sistémica como en ciertas estructuras del cerebro después del ejercicio. Se cree que este aumento está relacionado con el desgaste físico y los mecanismos que involucran la nocicepción (Tendzegolskis, 1991, Schwarz y Kindermann, 1992).

Por otra parte, se ha demostrado que varias manipulaciones tienen un gran impacto sobre el ciclo vigilia-sueño. La ingesta de alimento (Borbély, 1977), el

aumento de la temperatura ambiental (Bo Gao y col., 1995), infecciones por productos bacterianos (Krueger y Majde, 1994), el estrés (Kovalzon y Tsibulsky, 1984, Rampin y col., 1991, Corsi Cabrera y col., 1995,), la privación total y parcial de sueño (Borbély, 1977, Borbély et al., 1981, Traschel y col., 1986, 1988, Tobler y Borbély, 1990).

Particularmente en nuestro laboratorio, demostramos que el estrés por inmovilización y la ingesta de comida, generan cambios específicos en el patrón de sueño subsecuente, así como en el espectro de potencia del EEG. Adicionalmente, observamos que cada una de estas manipulaciones activaron poblaciones celulares igualmente específicas en el cerebro, a partir de la expresión de la proteína Fos. En el caso del estrés por inmovilización se cuantificaron neuronas inmunoreactivas en el núcleo paraventricular hipotalámico, núcleo parabraquial, núcleo locus ceruleus, área preóptica lateral y núcleo basolateral amigdalino. En cambio, la ingesta excesiva de comida activó a neuronas ubicadas en el núcleo del tracto solitario únicamente (García-García et al., 1998). Estos resultados nos hicieron suponer que estos grupos neuronales manipulación-específicos pudieran ser los responsables de los cambios observados en el patrón de sueño, así como en las potencias de las diferentes frecuencias que componen la actividad del EEG.

La hipótesis general que proponemos para explicar estos cambios, es que los grupos neuronales manipulación-específicos posiblemente modificarán el ciclo vigilia-sueño mediante un FIS igualmente particular. Así para el caso del estrés por inmovilización, se ha visto que el núcleo paraventricular hipotalámico y el núcleo central de la amígdala incrementan los niveles de RNAm para CRF durante el estrés (Hsu et al., 1998). Por otro lado, después de una ingesta excesiva de alimento se ha visto que, las neuronas del núcleo del tracto solitario se activan (Fos-IR), además de que expresan receptores para CCK (Niehoof, 1989).

Con el fin de buscar si existe relación entre la acción cerebral de estos Factores Inductores de Sueño con los cambios en el patrón de sueño por un lado y por otro

con los patrones específicos de actividad neuronal que inducen cada una de estas manipulaciones, nos planteamos los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

1. Determinar si los cambios en el patrón de sueño por el estrés, la ingesta de comida, así como el ejercicio, son generados por la participación del Factor liberador de Corticotropinas (CRF), la Colecistocinina (CCK) y las β -endorfinas respectivamente. Lo anterior mediante la administración intracerebroventricular (icv) de antagonistas selectivos para cada uno de estos péptidos antes de cada una de las manipulaciones. CRF (alpha helical 9-41-CRF), CCK (Proglumide) y β -endorfinas (Clonaltrexamina).
2. Determinar si los patrones de expresión de Fos se modifican después de la administración icv de estos antagonistas en cada una de las manipulaciones.
3. Demostrar si el ejercicio forzado induce también un patrón específico de sueño, diferenciado por modificaciones en la arquitectura de sueño, así como en la actividad EEG de cada una de las fases del ciclo. Así como, observar si existen patrones de actividad neuronal (Fos-IR) en las diferentes áreas del cerebro de la rata, directamente relacionada con esta manipulación.

con los patrones específicos de actividad neuronal que inducen cada una de estas manipulaciones, nos planteamos los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

1. Determinar si los cambios en el patrón de sueño por el estrés, la ingesta de comida, así como el ejercicio, son generados por la participación del Factor liberador de Corticotropinas (CRF), la Colecistocinina (CCK) y las β -endorfinas respectivamente. Lo anterior mediante la administración intracerebroventricular (icv) de antagonistas selectivos para cada uno de estos péptidos antes de cada una de las manipulaciones. CRF (alpha helical 9-41-CRF), CCK (Proglumide) y β -endorfinas (Clonaltrexamina).
2. Determinar si los patrones de expresión de Fos se modifican después de la administración icv de estos antagonistas en cada una de las manipulaciones.
3. Demostrar si el ejercicio forzado induce también un patrón específico de sueño, diferenciado por modificaciones en la arquitectura de sueño, así como en la actividad EEG de cada una de las fases del ciclo. Así como, observar si existen patrones de actividad neuronal (Fos-IR) en las diferentes áreas del cerebro de la rata, directamente relacionada con esta manipulación.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaran 160 ratas macho de la cepa Wistar (200-250 g) las cuales se dividieron en 2 experimentos. Los animales del experimento 1 se utilizaron para registro del polisomnograma y análisis espectral de la señal EEG. Los animales del experimento 2 se utilizaron para medir la inmunoreactividad de la proteína Fos en diferentes regiones del cerebro de la rata.

Experimento 1

Registro de sueño

Los animales de este experimento fueron implantados para registro convencional de sueño. Por medio de anestesia con Halotano, se colocaron 5 electrodos simétricamente sobre la superficie del cráneo para registro del electrocorticograma (ECoG) y un par de electrodos sobre los músculos de la nuca, para el registro del electromiograma (EMG). Al final los electrodos se soldaron a un conector y se fijaron al cráneo con acrílico dental. Adicionalmente, en todos los animales se colocó una cánula en el ventrículo lateral ($P = 0.8$ $L = 1.5$ $V = 3.6$) (Paxinos y Watson, 1985), con excepción del grupo control. Al finalizar la cirugía los animales se trataron con antibiótico. Posteriormente, después de una semana de recuperación los animales se habituaron al sistema de registro polisomnográfico durante 3 días. El sistema consta de una cámara sonoamortiguada y faradizada conectada a un polígrafo Grass modelo 79 D. La cámara cuenta con ventilación e iluminación constante y un sistema de espejos donde la conducta del animal puede observarse.

Todos los animales fueron registrados polisomnográficamente durante 4 hrs (15:00-19:00). Durante el registro polisomnográfico la señal del EEG se capturó simultáneamente en un disco óptico. Se tomaron muestras de la fase de vigilia, sueño lento y sueño MOR (F.M. 256 Hz, época 4 s) en cada una de las condiciones experimentales. Los valores de EEG fueron procesados para análisis

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron 160 ratas macho de la cepa Wistar (200-250 g) las cuales se dividieron en 2 experimentos. Los animales del experimento 1 se utilizaron para registro del polisomnograma y análisis espectral de la señal EEG. Los animales del experimento 2 se utilizaron para medir la inmunoreactividad de la proteína Fos en diferentes regiones del cerebro de la rata.

Experimento 1

Registro de sueño

Los animales de este experimento fueron implantados para registro convencional de sueño. Por medio de anestesia con Halotano, se colocaron 5 electrodos simétricamente sobre la superficie del cráneo para registro del electrocorticograma (ECoG) y un par de electrodos sobre los músculos de la nuca, para el registro del electromiograma (EMG). Al final los electrodos se soldaron a un conector y se fijaron al cráneo con acrílico dental. Adicionalmente, en todos los animales se colocó una cánula en el ventrículo lateral ($P = 0.8$ $L = 1.5$ $V = 3.6$) (Paxinos y Watson, 1985), con excepción del grupo control. Al finalizar la cirugía los animales se trataron con antibiótico. Posteriormente, después de una semana de recuperación los animales se habituaron al sistema de registro polisomnográfico durante 3 días. El sistema consta de una cámara sonoamortiguada y faradizada conectada a un polígrafo Grass modelo 79 D. La cámara cuenta con ventilación e iluminación constante y un sistema de espejos donde la conducta del animal puede observarse.

Todos los animales fueron registrados polisomnográficamente durante 4 hrs (15:00-19:00). Durante el registro polisomnográfico la señal del EEG se capturó simultáneamente en un disco óptico. Se tomaron muestras de la fase de vigilia, sueño lento y sueño MOR (F.M. 256 Hz, época 4 s) en cada una de las condiciones experimentales. Los valores de EEG fueron procesados para análisis

espectral. Los registros de sueño se evaluaron de forma visual y se calificaron en vigilia, sueño lento y sueño MOR según estándares establecidos. Posteriormente, se obtuvieron los hipnogramas correspondientes. Para el análisis estadístico se utilizó una ANOVA ($p < 0.05$) y una prueba de T-tukey, como pos-hoc.

Manipulaciones experimentales

Estrés por inmovilización

Los animales se dividieron en los siguientes grupos ($n=8$ por cada grupo). Grupo 1, los animales no fueron sometidos a ningún tipo de manipulación. Los animales del grupo 2 se mantuvieron despiertos de 11:00-15:00 hrs de forma manual, solamente que en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se colocaron en un tubo de acrílico donde estuvieron restringidos de movimiento. Los animales del grupo 3 fueron sometidos al mismo procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, $5\mu\text{l}$ icv) antes de ser sometidos al estrés. Los animales del grupo 4 fueron sometidos al mismo procedimiento, pero adicionalmente se les administro el antagonista para CRF (CRF-41 alpha-helical 9-41, $50\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ icv) antes de inmovilizar a los animales.

Ingesta de comida

Para el grupo 5, los animales fueron sometidos al mismo procedimiento, un periodo de vigilia prolongada de 4 hrs (11:00-15:00), pero adicionalmente en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se les dio alimento *ad libitum* (croquetas Purina). A este grupo previamente se les redujo la cantidad de alimento que consumen por día, en un 20% durante un lapso de 2 semanas antes de iniciar la maniobra experimental, lo anterior con el objetivo de mantener a los animales con hambre. Así mismo, se fijaron dos horarios de alimentación de 12:00-14:00 y de 20:00-22:00 hrs exclusivamente, para que los animales aprendieran a comer sólo durante ese tiempo. Los animales del grupo 6 fueron sometidos al mismo

espectral. Los registros de sueño se evaluaron de forma visual y se calificaron en vigilia, sueño lento y sueño MOR según estándares establecidos. Posteriormente, se obtuvieron los hipnogramas correspondientes. Para el análisis estadístico se utilizó una ANOVA ($p < 0.05$) y una prueba de T-tukey, como pos-hoc.

Manipulaciones experimentales

Estrés por inmovilización

Los animales se dividieron en los siguientes grupos ($n=8$ por cada grupo). Grupo 1, los animales no fueron sometidos a ningún tipo de manipulación. Los animales del grupo 2 se mantuvieron despiertos de 11:00-15:00 hrs de forma manual, solamente que en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se colocaron en un tubo de acrílico donde estuvieron restringidos de movimiento. Los animales del grupo 3 fueron sometidos al mismo procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, $5\mu\text{l}$ icv) antes de ser sometidos al estrés. Los animales del grupo 4 fueron sometidos al mismo procedimiento, pero adicionalmente se les administro el antagonista para CRF (CRF-41 alpha-helical 9-41, $50\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ icv) antes de inmovilizar a los animales.

Ingesta de comida

Para el grupo 5, los animales fueron sometidos al mismo procedimiento, un periodo de vigilia prolongada de 4 hrs (11:00-15:00), pero adicionalmente en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se les dio alimento *ad libitum* (croquetas Purina). A este grupo previamente se les redujo la cantidad de alimento que consumen por día, en un 20% durante un lapso de 2 semanas antes de iniciar la maniobra experimental, lo anterior con el objetivo de mantener a los animales con hambre. Así mismo, se fijaron dos horarios de alimentación de 12:00-14:00 y de 20:00-22:00 hrs exclusivamente, para que los animales aprendieran a comer sólo durante ese tiempo. Los animales del grupo 6 fueron sometidos al mismo

procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, 5 μ l icv) antes de la manipulación. Los animales del grupo 7 fueron sometidos a la misma manipulación, pero en lugar de solución salina, se les administró el antagonista para CCK (Proglumida L-364 718, 10 μ g/5 μ l icv) antes de que a los animales se les diera el alimento.

Ejercicio Forzado

Para el caso del grupo 8, los animales se mantuvieron también despiertos durante 4 hrs y en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se colocaron en una banda para ejercicio, diseñada para tal efecto. Esta banda corre a una velocidad de 32.5m/min. Los animales del grupo 9 fueron sometidos al mismo procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, 5 μ l icv) antes de iniciar el ejercicio. Los animales del grupo 10 fueron sometidos a la misma manipulación más la administración del antagonista para β -endorfinas (Clonaltrexamina-END-1-27, 10 μ g/5 μ l icv) antes de iniciar el periodo de ejercicio forzado.

Experimento 2

Inmunoreactividad a la proteína Fos

Los animales del experimento 2 se dividieron exactamente en los mismos grupos del experimento 1, con la excepción de que no se les colocó el conector para el registro de sueño y solamente fueron implantados con la cánula en el ventrículo lateral. Después de una semana de recuperación de la cirugía, los animales fueron manipulados bajo las mismas condiciones y horarios que los animales del experimento 1. Al finalizar el periodo de manipulación (11:00-15:00) estos animales fueron sacrificados inmediatamente con una sobredosis de pentobarbital y perfundidos con 300 ml de buffer de fosfatos y solución salina 0.01 M (PBS), seguidos de 200 ml de paraformaldehído al 4% en PBS. Los cerebros fueron

procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, 5 μ l icv) antes de la manipulación. Los animales del grupo 7 fueron sometidos a la misma manipulación, pero en lugar de solución salina, se les administró el antagonista para CCK (Proglumida L-364 718, 10 μ g/5 μ l icv) antes de que a los animales se les diera el alimento.

Ejercicio Forzado

Para el caso del grupo 8, los animales se mantuvieron también despiertos durante 4 hrs y en las dos horas intermedias (12:00-14:00) se colocaron en una banda para ejercicio, diseñada para tal efecto. Esta banda corre a una velocidad de 32.5m/min. Los animales del grupo 9 fueron sometidos al mismo procedimiento, solamente que se les administro solución salina (0.9% NaCl, 5 μ l icv) antes de iniciar el ejercicio. Los animales del grupo 10 fueron sometidos a la misma manipulación más la administración del antagonista para β -endorfinas (Clonaltrexamina-END-1-27, 10 μ g/5 μ l icv) antes de iniciar el periodo de ejercicio forzado.

Experimento 2

Inmunoreactividad a la proteína Fos

Los animales del experimento 2 se dividieron exactamente en los mismos grupos del experimento 1, con la excepción de que no se les colocó el conector para el registro de sueño y solamente fueron implantados con la cánula en el ventrículo lateral. Después de una semana de recuperación de la cirugía, los animales fueron manipulados bajo las mismas condiciones y horarios que los animales del experimento 1. Al finalizar el periodo de manipulación (11:00-15:00) estos animales fueron sacrificados inmediatamente con una sobredosis de pentobarbital y perfundidos con 300 ml de buffer de fosfatos y solución salina 0.01 M (PBS), seguidos de 200 ml de paraformaldehído al 4% en PBS. Los cerebros fueron

removidos y colocados en una solución de sacarosa al 30% durante 48 hrs. Posteriormente fueron procesados histológicamente y se obtuvieron cortes transversales de 40 μm de espesor. Los cortes fueron lavados en tres ocasiones (10 minutos por lavado) con PBS y tritón x-100 al 10% e incubados durante 2 hrs en suero normal de cabra (Vector). Una segunda incubación se hizo con el anticuerpo anti Fos (Santa Cruz Biotechnology) (1/200) durante 24 hrs a 4 ° C. Posteriormente se realizaron 3 lavados de 10 minutos con PBS y los cortes se procesarán para la técnica inmunohistoquímica ABC. Esta técnica consiste en incubar los cortes durante dos horas con un anticuerpo anti IgG de conejo (1/200) en una solución de PBSGT (PBS 0.01 M, tritón 10% y suero normal de cabra 1%). Después los cortes son lavados por 30 minutos e incubados por dos horas en PBSGT y Avidina-biotina, nuevamente los cortes son lavados tres veces e incubados por 5 minutos en 0.01 M de trisma (pH 7.4) con diaminobenzidina. Posteriormente se agrega peróxido de hidrógeno (3%) y se espera a que la reacción específica sea evidente. Al final los cortes son lavados 3 veces y colocados en portaobjetos con una capa de gelatina, se deshidratan y se montan con permount. Finalmente, el número de neuronas inmunoreactivas se cuantificó con un analizador digital de imágenes. Tomando en cuenta los parámetros de densidad estándares ya existentes para discriminar células falso positivas y sólo cuantificar las positivas. De igual forma se tiene considerado el uso de templates para la definir las áreas de muestreo.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo mostraron que manipulaciones de la vigilia como: el estrés por inmovilización, el ejercicio forzado y la ingesta de comida generan diferentes circuitos anatómicos, revelados a partir de la expresión de la proteína Fos. Algunas regiones anatómicas comparten el mismo grado de actividad, sin embargo algunas otras muestran patrones independientes y específicos en la expresión de esta proteína. Adicionalmente, el patrón de sueño y la actividad EEG

removidos y colocados en una solución de sacarosa al 30% durante 48 hrs. Posteriormente fueron procesados histológicamente y se obtuvieron cortes transversales de 40 μm de espesor. Los cortes fueron lavados en tres ocasiones (10 minutos por lavado) con PBS y tritón x-100 al 10% e incubados durante 2 hrs en suero normal de cabra (Vector). Una segunda incubación se hizo con el anticuerpo anti Fos (Santa Cruz Biotechnology) (1/200) durante 24 hrs a 4 ° C. Posteriormente se realizaron 3 lavados de 10 minutos con PBS y los cortes se procesarán para la técnica inmunohistoquímica ABC. Esta técnica consiste en incubar los cortes durante dos horas con un anticuerpo anti IgG de conejo (1/200) en una solución de PBSGT (PBS 0.01 M, tritón 10% y suero normal de cabra 1%). Después los cortes son lavados por 30 minutos e incubados por dos horas en PBSGT y Avidina-biotina, nuevamente los cortes son lavados tres veces e incubados por 5 minutos en 0.01 M de trisma (pH 7.4) con diaminobenzidina. Posteriormente se agrega peróxido de hidrógeno (3%) y se espera a que la reacción específica sea evidente. Al final los cortes son lavados 3 veces y colocados en portaobjetos con una capa de gelatina, se deshidratan y se montan con permount. Finalmente, el número de neuronas inmunoreactivas se cuantifico con un analizador digital de imágenes. Tomando encuesta los parámetros de densidad estándares ya existentes para discriminar células falso positivas y sólo cuantificar las positivas. De igual forma se tiene considerado el uso de templates para la definir las áreas de muestreo.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo mostraron que manipulaciones de la vigilia como: el estrés por inmovilización, el ejercicio forzado y la ingesta de comida generan diferentes circuitos anatómicos, revelados a partir de la expresión de la proteína Fos. Algunas regiones anatómicas comparten el mismo grado de actividad, sin embargo algunas otras muestran patrones independientes y específicos en la expresión de esta proteína. Adicionalmente, el patrón de sueño y la actividad EEG

subsecuente a cada una de las manipulaciones se modifica. De forma interesante el factor liberador de corticotropinas, la colecistocinina y las β -endorfinas juegan un papel importante como los péptidos responsables de generar estos cambios. La administración icv de antagonistas selectivos para los receptores de estos péptidos bloquea el o los efectos generados por cada una de las manipulaciones.

Primeramente, sé describiran los resultados correspondientes a la expresión de la proteína Fos como indicador de actividad neuronal en diferentes regiones del cerebro. Posteriormente los resultados de arquitectura de sueño y espectro de potencia del EEG para cada situación experimental.

Inmunoreactividad a la proteína Fos

Los resultados obtenidos con respecto a la expresión de la proteína Fos fueron los siguientes: si analizamos el total de células marcadas en cada condición experimental tenemos que el grupo control tuvo 219.3 ± 33.4 células, en el grupo de estrés por inmovilización 325.1 ± 46.9 células, en el grupo de ejercicio forzado 745.4 ± 80.8 células y en el grupo de ingesta de comida 325.7 ± 54.2 células inmunoreactivas. En la tabla 6 se puede apreciar el número de células inmunoreactivas en cada una de las regiones de muestreo en cada condición experimental. Note que el mayor número de células inmunoreactivas corresponde al grupo de ejercicio forzado, con excepción de 2 regiones el septum lateral y el área CA1 del hipocampo donde la inmunoreactividad fue nula.

Tabla 2. Número promedio ($X \pm E.S$) de células inmunoreactivas a la proteína Fos en cada condición experimental. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

ESTRUCTURA	Control	Estrés por inmovilización	Ejercicio forzado	Ingesta de comida
Telencefalo				
Corteza piriforme	3.1 ± 1.2	40.4 ± 3.6**	64.8 ± 10.13**	28.7 ± 4**
Corteza frontal	30 ± 2	31.6 ± 3.2	87.2 ± 9.89**	33.3 ± 3.8
Septum lateral	24.7 ± 1.6	54.2 ± 2.8**	-	23.5 ± 2.4
Núcleo de la estria terminal	23.4 ± 1.7	43.5 ± 2.5**	37.2 ± 4.81*	23.7 ± 2.9
Núcleo basolateral de la amígdala	21.2 ± 2.6	35.7 ± 3.4*	32.4 ± 4.21**	20.1 ± 2.6
Núcleo acumbens	3.7 ± 1.3	7.6 ± 1.3 *	16.6 ± 1.80**	8.2 ± 1.8*
Diencefalo				
Núcleo paraventricular hipotálamico	7 ± 1.3	43.4 ± 4**	48.4 ± 5.32**	24.2 ± 1.9**
Area preóptica lateral	12.5 ± 1.3	25.5 ± 2 *	42.8 ± 3.21**	10.6 ± 2.3
Núcleo supraquiasmático	11.8 ± 1.6	12.2 ± 1.2	29.0 ± 3.47**	8.2 ± 4.1
Núcleo supraóptico	10.2 ± 1.1	22.3 ± 2.1*	43.6 ± 9.02**	11.4 ± 1.2
Núcleo dorsomedial hipotálamico	9.8 ± 1.7	13.5 ± 1.5*	72.0 ± 6.98**	25.7 ± 4.7*
Núcleo hipotálamico lateral	5.2 ± 2.9	12.7 ± 2.5*	40.8 ± 4.87**	12.1 ± 2.7*
Area CA1 hipocampo	3.2 ± 1.6	3.1 ± 1.4	-	5.1 ± 3.3
Puente y medula				
Sustancia gris periacueductal	2.1 ± 0.7	11.8 ± 3.2*	30.6 ± 4.70*	12.2 ± 2.4*
N. Pedunculo pontino tegmental	5.2 ± 1.7	9.5 ± 2.3*	34.8 ± 1.24**	5.6 ± 1.4
Núcleo parabraquial lateral	1.3 ± 0.7	4.6 ± 2*	40.2 ± 1.56**	7.5 ± 2.2*
Núcleo locus coeruleus	2.3 ± 1.3	11.1 ± 3.8*	39.6 ± 1.63**	10.5 ± 0.9*
Núcleo dorsal del rafe	7.6 ± 1	4.5 ± 2.9	34.8 ± 6.33**	3.3 ± 2.5
Núcleo pontino	5 ± 1.5	17.4 ± 3.6*	50.6 ± 1.69**	15.7 ± 1.9*
Núcleo del tracto solitario	11.5 ± 3	10.3 ± 2.4	-	18.8 ± 4.3*

El grupo de estrés por inmovilización mostró altos niveles de expresión de esta proteína, a nivel del telencéfalo, en la corteza piriforme, el septum lateral, el núcleo de la estria terminal, el núcleo basolateral de la amígdala y el núcleo acumbens. A nivel del diencefalo en el núcleo paraventricular hipotálamico, área preóptica lateral, el núcleo supraóptico, el núcleo dorsomedial hipotálamico y el núcleo hipotálamico lateral. En puente y medula, en la sustancia gris periacueductal, núcleo pedúnculo pontino tegmental, el núcleo parabraquial lateral, núcleo locus coeruleus y núcleo pontino. La corteza frontal, el núcleo supraquiasmático, el área CA1 del hipocampo, el núcleo del rafe dorsal y el núcleo del tracto solitario no mostraron cambio. En el grupo de ingesta de comida al nivel de telencéfalo y diencefalo sólo la corteza piriforme, núcleo acumbens, núcleo

paraventricular hipotámico, núcleo dorsomedial hipotámico y núcleo hipotámico lateral mostraron de forma significativa células inmunoreactivas. Al nivel de puente y medula el número de regiones con expresión significativa de Fos fue en la sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial lateral, núcleo locus coeruleus, núcleo pontino y el núcleo del tracto solitario.

Antagonistas

Alpha-helical 9-41 CRF

Encontramos que en el grupo de estrés por inmovilización y la administración i.c.v del antagonista para los receptores de CRF, el número total de células fue mucho menor (148.80 ± 11.75) con respecto al grupo control (219.3 ± 33.4) y de estrés (325.1 ± 46.9). Sin embargo las estructuras y núcleos que expresaron Fos lo hicieron en mayor número (tabla 7).

Tabla 3. Número promedio ($X \pm E.S.$) de células inmunoreactivas a la proteína Fos después del estrés por inmovilización y la administración del antagonista para los receptores de CRF. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

ESTRUCTURA	Control	Estrés por Inmovilización (EI)	EI/alpha helical CRF (50µg)
Telencefalo			
Corteza piriforme	3.1 ± 1.2	$40.4 \pm 3.6^{**}$	-
Corteza frontal	30 ± 2	31.6 ± 3.2	-
Septum lateral	24.7 ± 1.6	$54.2 \pm 2.8^{**}$	-
Núcleo de la estria terminalis	23.4 ± 1.7	$43.5 \pm 2.5^{**}$	-
Núcleo basolateral de la amígdala	21.2 ± 2.6	$35.7 \pm 3.4^*$	-
Núcleo acumbens	3.7 ± 1.3	$7.6 \pm 1.3^*$	-
Diencefalo			
Núcleo paraventricular hipotámico	7 ± 1.3	$43.4 \pm 4^{**}$	-
Area preóptica lateral	12.5 ± 1.3	$25.5 \pm 2^*$	-
Núcleo supraquiasmático	11.8 ± 1.6	12.2 ± 1.2	-
Núcleo supraóptico	10.2 ± 1.1	$22.3 \pm 2.1^*$	-
Núcleo dorsomedial hipotámico	9.8 ± 1.7	$13.5 \pm 1.5^*$	$37.2 \pm 3.92^*$
Núcleo hipotámico lateral	5.2 ± 2.9	$12.7 \pm 2.5^*$	-
Area CA1 hipocampo	3.2 ± 1.6	3.1 ± 1.4	-

Puente y medula	Control	Estrés por Inmovilización (EI)	EI/alpha helical CRF (50µg)
Substancia gris periacueductal	2.1 ± 0.7	11.8 ± 3.2*	8 ± 0.54*
N. Pedunculo pontino tegmental	5.2 ± 1.7	9.5 ± 2.3*	19.6 ± 0.92**
Núcleo parabraquial lateral	1.3 ± 0.7	4.6 ± 2*	23.6 ± 2.61**
Núcleo locus coeruleus	2.3 ± 1.3	11.1 ± 3.8*	16.4 ± 1.32**
Núcleo dorsal del rafe	7.6 ± 1	4.5 ± 2.9	28.2 ± 1.86**
Núcleo pontino	5 ± 1.5	17.4 ± 3.6*	15.8 ± 0.58**
Núcleo del tracto solitario	11.5 ± 3	10.3 ± 2.4	-

Por ejemplo el número promedio de células que expresaron Fos en el núcleo parabraquial lateral después del estrés fue 4.6 ± 2.0 células, un valor mucho menor en comparación a las 23.6 ± 2.61 células cuantificadas bajo la misma situación pero con la administración del antagonista para CRF (tabla 7). Si evaluamos la expresión de la proteína en los diferentes niveles cuantificados encontramos que a nivel del telencéfalo la expresión es nula, en regiones diencefálicas solo el núcleo dorsomedial hipotalámico mostró inmunoreactividad. A nivel de puente y medula la expresión de Fos fue en la sustancia gris periacueductal, núcleo pedúnculo pontino tegmental, núcleo parabraquial lateral, núcleo locus coeruleus, núcleo pontino y de forma importante en el núcleo dorsal del rafe, esta región muestra inmunoreactividad significativa solo en esta condición. Finalmente en el núcleo del tracto solitario no hubo expresión.

Clonaltrexamina

Para el grupo de administración de clonaltrexamina y ejercicio forzado encontramos que hay una disminución en el número de células inmunoreactivas en la mayoría de los núcleos analizados entre los que se encuentra la corteza piriforme, núcleo de la estria terminal, núcleo basolateral de la amígdala, núcleo acumbens, núcleo paraventricular hipotalámico, núcleo dorsomedial hipotalámico, sustancia gris periacueductal, núcleo pedúnculo pontino tegmental, núcleo locus coeruleus y núcleo dorsal del rafe. También se encontró que algunos núcleos no mostraron inmunoreactividad a Fos como es el caso del área preóptica lateral, núcleo supraquiasmático, núcleo supraóptico, núcleo hipotalámico lateral, núcleo

parabraquial lateral, núcleo pontino y núcleo del tracto solitario. Asimismo se encontró que el área CA1 del hipocampo fue inmunoreactiva en esta condición, la corteza frontal permaneció sin cambios (tabla 8).

Tabla 4. Número promedio ($X \pm E.S.$) de células inmunoreactivas a Fos en las diferentes áreas analizadas después del ejercicio forzado y la administración del antagonista para β -endorfinas.

ESTRUCTURA	Control	Ejercicio forzado (EF)	EF/clonaltrexamina (10 μ g)
Telencefalo			
Corteza piriforme	3.1 \pm 1.2	64.8 \pm 10.13**	32.4 \pm 1.28
Corteza frontal	30 \pm 2	87.2 \pm 9.89**	85 \pm 1.67
Septum lateral	24.7 \pm 1.6	-	-
Núcleo de la estria terminalis	23.4 \pm 1.7	37.2 \pm 4.81*	11 \pm 2.81*
Núcleo basolateral de la amígdala	21.2 \pm 2.6	32.4 \pm 4.21**	13.2 \pm 1.35**
Núcleo acumbens	3.7 \pm 1.3	16.6 \pm 1.80**	41 \pm 8.15**
Diencefalo			
Núcleo paraventricular hipotálamico	7 \pm 1.3	48.4 \pm 5.32**	25.4 \pm 2.11**
Area preóptica lateral	12.5 \pm 1.3	42.8 \pm 3.21**	-
Núcleo supraquiasmático	11.8 \pm 1.6	29.0 \pm 3.47**	-
Núcleo supraóptico	10.2 \pm 1.1	43.6 \pm 9.02**	-
Núcleo dorsomedial hipotálamico	9.8 \pm 1.7	72.0 \pm 6.98**	21.6 \pm 6.42**
Núcleo hipotálamico lateral	5.2 \pm 2.9	40.8 \pm 4.87**	-
Area CA1 hipocampo	3.2 \pm 1.6	-	6.8 \pm 0.48
Puente y medula			
Substancia gris periacueductal	2.1 \pm 0.7	30.6 \pm 4.70*	12.6 \pm 3.15*
N. Pedunculo pontino tegmental	5.2 \pm 1.7	34.8 \pm 1.24**	15.8 \pm 1.20**
Núcleo parabraquial lateral	1.3 \pm 0.7	40.2 \pm 1.56**	-
Núcleo locus coeruleus	2.3 \pm 1.3	39.6 \pm 1.63**	6.8 \pm 0.37
Núcleo dorsal del rafe	7.6 \pm 1	34.8 \pm 6.33**	14.6 \pm 5.07*
Núcleo pontino	5 \pm 1.5	50.6 \pm 1.69**	-
Núcleo del tracto solitario	11.5 \pm 3	-	-

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Proglumida

Para el caso del grupo de administración de proglumida e ingesta de comida se encontró que en el septum lateral y el núcleo de la estria terminal no hubo inmunoreactividad. La corteza frontal mostró un menor número de células, por el contrario la corteza piriforme se mantuvo sin cambios con respecto a la ingesta de comida y proglumida, pero significativo con respecto al grupo control. El núcleo basolateral de la amígdala disminuyó en número de células inmunoreactivas a

Fos, en cambio el núcleo acumbens triplicó el número de células con la administración de proglumida. Al nivel del diencefalo el núcleo supraquiasmático y el área CA1 del hipocampo permanecieron sin cambios significativos. El núcleo dorsomedial hipotálamico fue igual de activo que en la condición ingesta de comida. El núcleo paraventricular hipotálamico, área preóptica lateral, núcleo supraóptico y el núcleo hipotálamico lateral incrementaron los niveles de expresión de la proteína Fos con respecto al grupo control y al mismo grupo de ingesta de comida. Para el caso de la expresión de Fos en el puente y medula se encontró que la sustancia gris periacueductal, núcleo pedúnculo pontino tegmental, núcleo parabraquial lateral, núcleo locus coeruleus, núcleo dorsal de rafe y el núcleo pontino tuvieron un número significativo de neuronas inmunoreactivas. De forma interesante el núcleo del tracto solitario no mostró ningún cambio en la expresión de Fos. Los resultados se resumen en la tabla 9.

Tabla 5. Número promedio ($X \pm E.S$) de células inmunoreactivas a Fos después de la ingesta de comida en las diferentes áreas de cuantificadas. Note que con la administración de proglumida no induce una mayor expresión * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

ESTRUCTURA	Control	Ingesta de Comida (IC)	IC/Proglumida (10 μ g)
Telencefalo			
Corteza piriforme	3.1 \pm 1.2	28.7 \pm 4**	29.75 \pm 5.84
Corteza frontal	30 \pm 2	33.3 \pm 3.8	15.25 \pm 4.32
Septum lateral	24.7 \pm 1.6	23.5 \pm 2.4	-
Núcleo de la estria terminalis	23.4 \pm 1.7	23.7 \pm 2.9	-
Núcleo basolateral de la amígdala	21.2 \pm 2.6	20.1 \pm 2.6	9.37 \pm 2.59
Núcleo acumbens	3.7 \pm 1.3	8.2 \pm 1.8*	30 \pm 8.05
Diencefalo			
Núcleo paraventricular hipotálamico	7 \pm 1.3	24.2 \pm 1.9**	38.62 \pm 7.52
Area preóptica lateral	12.5 \pm 1.3	10.6 \pm 2.3	24.75 \pm 5.08
Núcleo supraquiasmático	11.8 \pm 1.6	8.2 \pm 4.1	6.12 \pm 4.06
Núcleo supraóptico	10.2 \pm 1.1	11.4 \pm 1.2	42.12 \pm 5.0
Núcleo dorsomedial hipotálamico	9.8 \pm 1.7	25.7 \pm 4.7*	22.75 \pm 4.87
Núcleo hipotálamico lateral	5.2 \pm 2.9	12.1 \pm 2.7*	15.87 \pm 3.92
Area CA1 hipocampo	3.2 \pm 1.6	5.1 \pm 3.3	13.75 \pm 6.15
Puente y medula			
Substancia gris periacueductal	2.1 \pm 0.7	12.2 \pm 2.4*	21.83 \pm 3.46
N. Pedunculo pontino tegmental	5.2 \pm 1.7	5.6 \pm 1.4	22.25 \pm 4.49
Núcleo parabraquial lateral	1.3 \pm 0.7	7.5 \pm 2.2*	12.33 \pm 1.76
Núcleo locus coeruleus	2.3 \pm 1.3	10.5 \pm 0.9*	12 \pm 2.88
Núcleo dorsal del rafe	7.6 \pm 1	3.3 \pm 2.5	25 \pm 7.72
Núcleo pontino	5 \pm 1.5	15.7 \pm 1.9*	13 \pm 2.12
Núcleo del tracto solitario	11.5 \pm 3	18.8 \pm 4.3*	7.66 \pm 3.05

Arquitectura de Sueño

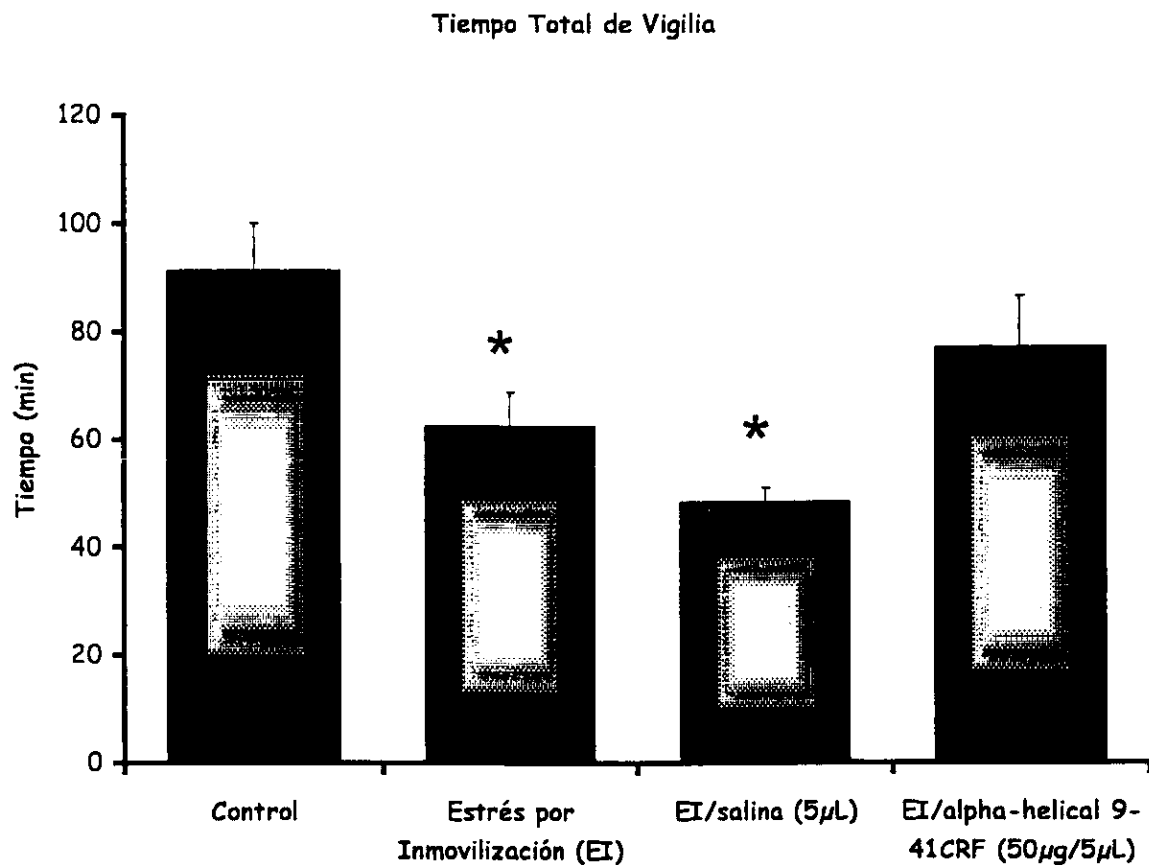
Cada manipulación de la vigilia genera cambios sobre la arquitectura de sueño. El patrón de sueño subsecuente al estrés por inmovilización, ejercicio forzado e ingesta de comida cambia. El tiempo total, duración, latencia y la frecuencia tanto de vigilia, sueño lento y sueño MOR se modifican de forma específica para cada una de las condiciones experimentales. En la tabla 2 se puede apreciar el efecto de estas manipulaciones sobre las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño.

Tabla 6. Valores promedio de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño en cada una de las condiciones experimentales (*p<0.05 ***p<0.001).

VIGILIA	Frecuencia	Tiempo (min.)	Total Duración (min.)	Porcentaje	Latencia (min.)
<i>Control</i>	41.87 ± 3.18	91.27 ± 8.80	2.05 ± 0.38	38.07 ± 4.11	0
<i>Estrés por Inmv.</i>	31.62 ± 3.28	62.41 ± 6.35	1.87 ± 0.21	26.30 ± 2.53	0
<i>Ejercicio Forzado</i>	33.12 ± 3.98	77.58 ± 7.64	2.36 ± 0.39	32.62 ± 2.96	0
<i>Ingesta de Comida</i>	26.37 ± 6.65	77.56 ± 6.18	3.96 ± 0.86*	32.33 ± 2.19	0
SUEÑO LENTO					
<i>Control</i>	65.0 ± 7.02	138.30 ± 15.64	3.39 ± 0.44	57.09 ± 6.21	23.94 ± 9.06
<i>Estrés por Inmv.</i>	59.62 ± 7.91	154.72 ± 13.45	4.14 ± 0.60	64.88 ± 4.42	53.09 ± 20.51
<i>Ejercicio Forzado</i>	56.24 ± 6.09	149.92 ± 14.68	4.28 ± 0.66	63.47 ± 6.41	44.18 ± 11.96
<i>Ingesta de Comida</i>	38.50 ± 7.32	145.48 ± 6.14	6.40 ± 1.19*	61.07 ± 2.46	16.72 ± 9.51
SUEÑO MOR					
<i>Control</i>	10.62 ± 1.69	11.43 ± 2.61	0.93 ± 0.20	4.82 ± 1.08	42.45 ± 8.17
<i>Estrés por Inmv.</i>	16.37 ± 2.47	20.79 ± 2.44*	1.17 ± 0.19	8.86 ± 1.04*	50.67 ± 10.25
<i>Ejercicio Forzado</i>	9.0 ± 1.03*	9.01 ± 0.90	0.89 ± 0.12	3.91 ± 0.33	101.58 ± 1.12***
<i>Ingesta de Comida</i>	9.75 ± 0.92*	15.32 ± 2.81	1.37 ± 0.21	6.58 ± 1.29	28.29 ± 8.43

Sueño post-estrés

Los valores promedio de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño para el grupo de estrés por inmovilización se muestran en la tabla 3, en ella se puede observar que los diferentes estadios se modifican de forma significativa con respecto al grupo control. De igual manera se puede observar que el efecto generado por el estrés por inmovilización sobre el patrón de sueño se revierte con la administración del antagonista para los receptores del CRF. Particularmente se puede observar que el estrés por inmovilización reduce la frecuencia de los periodos de vigilia, el tiempo total (gráfica 1) y el porcentaje.



GRAFICA 1. Tiempo total de vigilia después del estrés por inmovilización y con la administración del antagonista para los receptores de CRF (* $p < 0.01$).

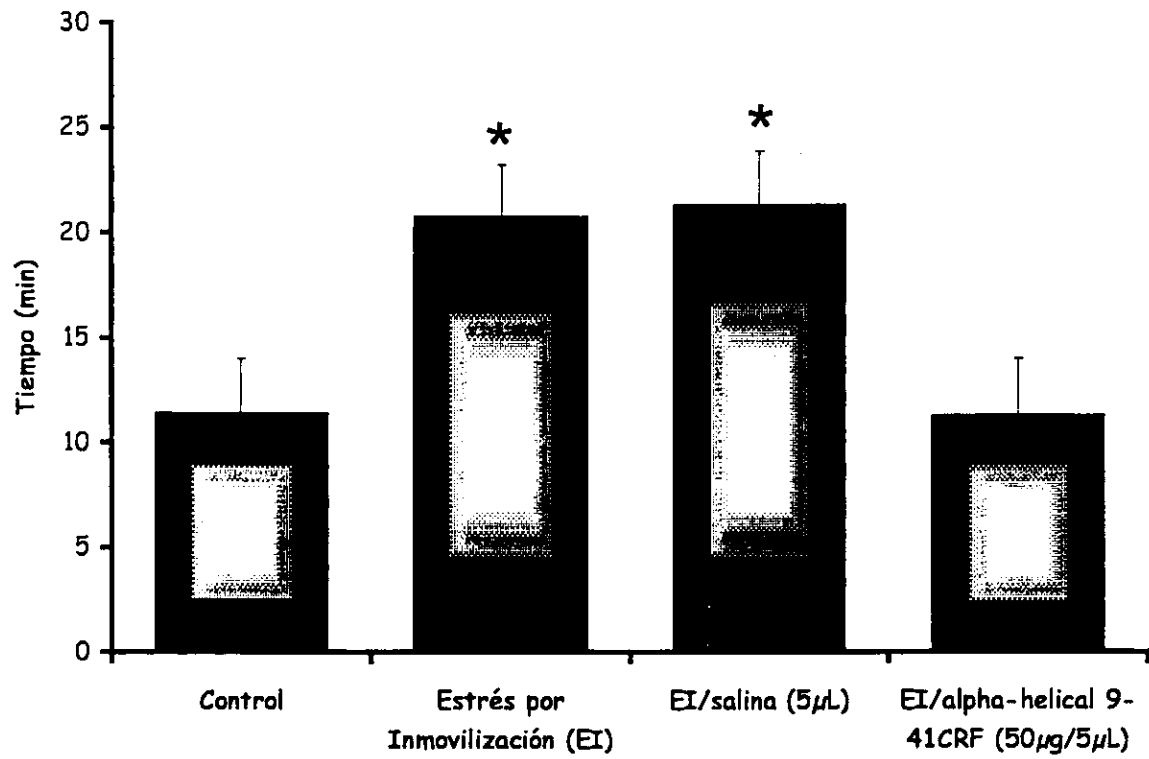
El sueño lento no se modifica de forma significativa en ninguno de sus parámetros. Sin embargo, la administración del antagonista para los receptores de CRF aumenta la duración de esta fase.

Tabla 7. En esta tabla se muestra el valor promedio de cada uno de los valores del ciclo vigilia-sueño en condiciones de estrés por inmovilización y con la aplicación icv de 50µg del antagonista para los receptores de CRF (*p<0.01, ***p<0.001).

VIGILIA	Frecuencia	Tiempo Total (min.)	Duración (min.)	Porcentaje	Latencia (min.)
<i>Control</i>	41.87 ± 3.18	91.27 ± 8.80	2.05 ± 0.38	38.07 ± 4.11	0
<i>Estrés por Inmv. (EI)</i>	31.62 ± 3.28*	62.41 ± 6.35*	1.87 ± 0.21	26.30 ± 2.53*	0
<i>EI/salina (5L)</i>	25.12 ± 2.67*	48.37 ± 2.62*	1.88 ± 0.37	19.91 ± 1.01*	0
<i>EI/alpha helical 9-41CRF</i>	45.83 ± 4.45	76.97 ± 9.30	1.48 ± 0.22	31.82 ± 3.32	0
SUEÑO LENTO					
<i>Control</i>	65.0 ± 7.02	138.30 ± 15.64	3.39 ± 0.44	57.09 ± 6.21	23.94 ± 9.06
<i>Estrés por Inmv. (EI)</i>	59.62 ± 7.91	154.72 ± 13.45	4.14 ± 0.60	64.83 ± 4.42	53.09 ± 20.51
<i>EI/salina (5L)</i>	54.99 ± 11.58	153.47 ± 21.09	4.54 ± 0.59	71.21 ± 3.20*	8.35 ± 2.66
<i>EI/alpha helical 9-41CRF</i>	65.66 ± 7.35	153.81 ± 11.84	9.19 ± 0.88***	63.43 ± 4.68	24.72 ± 11.41
SUEÑO MOR					
<i>Control</i>	10.62 ± 1.69	11.43 ± 2.61	0.93 ± 0.20	4.82 ± 1.08	42.45 ± 8.17
<i>Estrés por Inmv. (EI)</i>	16.37 ± 2.47*	20.79 ± 2.44*	1.17 ± 0.19	8.86 ± 1.04*	50.67 ± 10.25
<i>EI/salina (5L)</i>	14.25 ± 1.46*	21.36 ± 2.54*	1.33 ± 0.17	8.87 ± 1.02*	27.08 ± 4.52
<i>EI/alpha helical 9-41CRF</i>	8.0 ± 1.50	11.34 ± 2.69	1.15 ± 0.23	4.74 ± 1.07	54.92 ± 11.0

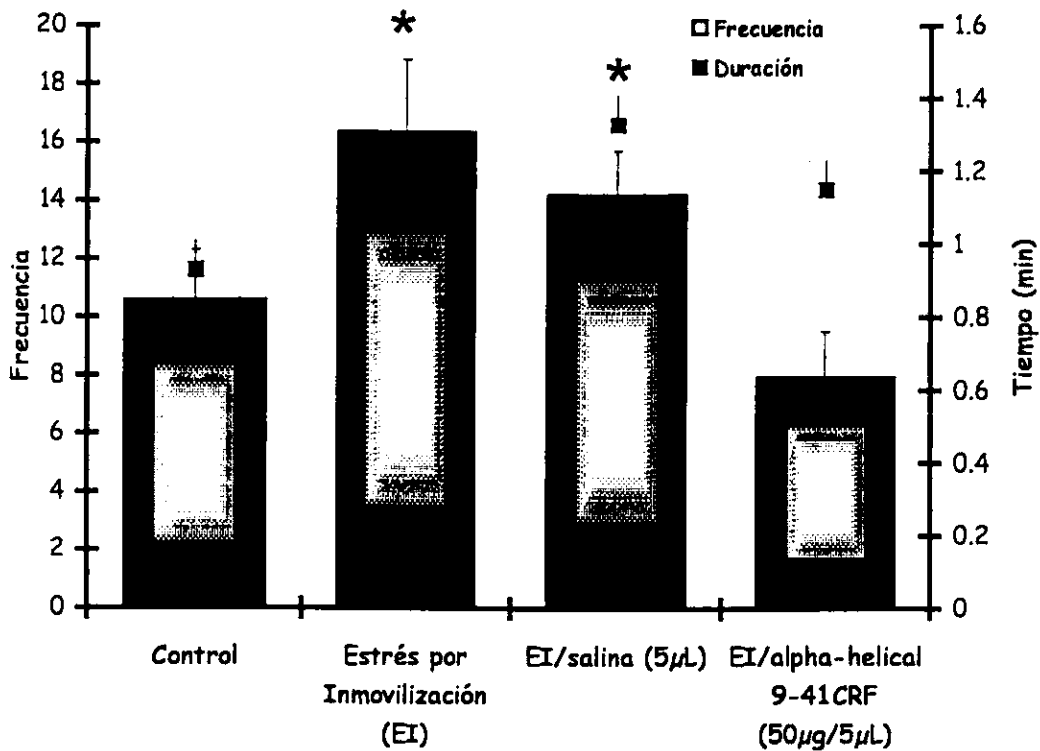
El sueño MOR es uno de los estadios que más se afecta con esta manipulación. El tiempo total y como consecuencia el porcentaje se incrementa hasta en un 100% con respecto al grupo control (gráfica 2). La frecuencia promedio se incrementa significativamente sin afectar la duración (gráfica 3). Estos cambios generados sobre el patrón de sueño por el estrés por inmovilización se revierten con la administración icv del antagonista para los receptores de CRF, lo cual se puede observar en las gráficas número 2 y 3. Con la administración del antagonista para CRF, el tiempo total, frecuencia y porcentaje de vigilia y sueño MOR fue similar a los valores del grupo control.

Tiempo Total de Sueño MOR



GRAFICA 2. Tiempo total de sueño MOR, note el efecto del estrés por inmovilización sobre esta fase de sueño y como la administración del antagonista revierte este incremento (* $p < 0.01$).

Relación Frecuencia y Duración del Sueño MOR



GRAFICA 3. Frecuencia y duración promedio de la fase de sueño MOR después del estrés por inmovilización. Note el incremento significativo en la frecuencia de esta fase sin afectar la duración (* $p < 0.01$)

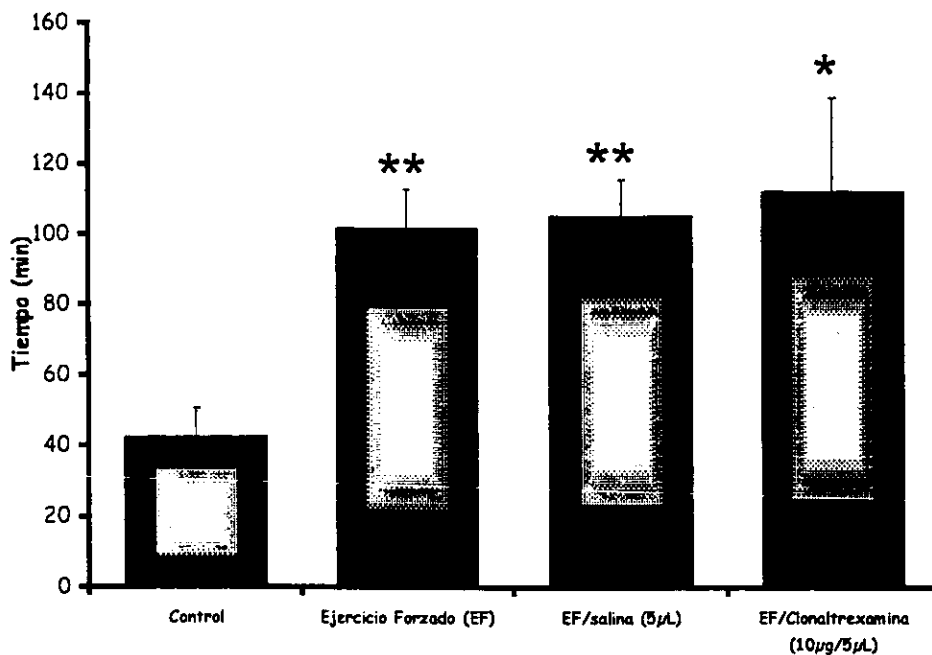
Sueño post-ejercicio

Para el grupo de ejercicio forzado el efecto de esta manipulación sobre el patrón de sueño es muy diferente al generado por el estrés por inmovilización. La fase de vigilia y sueño lento no se ven afectados. Sin embargo, el sueño MOR ve aumentada la latencia al primer periodo de aparición de esta fase (tabla 4). Este efecto de alargamiento de la latencia no se revierte aun con la administración icv del antagonista para β -endorfinas.

Tabla 8. Valores promedio de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño obtenidos después del ejercicio forzado y la administración de clonaltrexamina (*p<0.001).

VIGILIA	Frecuencia	Tiempo Total (min.)	Duración (min.)	Porcentaje	Latencia (min.)
Control	41.87 ± 3.18	91.27 ± 8.80	2.05 ± 0.38	38.07 ± 4.11	0
Ejercicio Forzado (EF)	33.12 ± 3.98	77.58 ± 7.64	2.36 ± 0.39	32.62 ± 2.96	0
EF/salina (5/L)	32.33 ± 3.65	75.85 ± 7.45	2.25 ± 0.35	31.34 ± 2.23	0
EF/Clonaltrexamina (10µg)	46.25 ± 6.20	94.16 ± 6.53	2.09 ± 0.27	39.31 ± 2.71	0
SUEÑO LENTO					
Control	65.0 ± 7.02	138.3 ± 15.64	3.39 ± 0.44	57.09 ± 6.21	23.94 ± 9.06
Ejercicio Forzado (EF)	56.24 ± 6.09	149.92 ± 14.68	4.32 ± 0.62	63.47 ± 6.41	44.18 ± 11.96
EF/salina (5/L)	57.30 ± 6.10	147.26 ± 12.84	4.23 ± 0.54	63.67 ± 5.68	43.36 ± 11.17
EF/Clonaltrexamina (10µg)	63.49 ± 8.94	138.79 ± 9.42	3.62 ± 0.58	57.94 ± 3.71	26.42 ± 7.91
SUEÑO MOR					
Control	10.62 ± 1.69	11.43 ± 2.61	0.94 ± 0.21	4.82 ± 1.08	42.45 ± 8.17
Ejercicio Forzado (EF)	9.0 ± 1.03	9.01 ± 0.90	0.89 ± 0.12	3.91 ± 0.33	101.57 ± 11.12*
EF/salina (5/L)	10.01 ± 1.56	9.32 ± 0.87	0.98 ± 0.23	4.01 ± 0.50	105.12 ± 10.34*
EF/Clonaltrexamina (10µg)	6.25 ± 1.49	6.39 ± 1.50	11.60 ± 6.91	2.73 ± 0.63	112.17 ± 26.55*

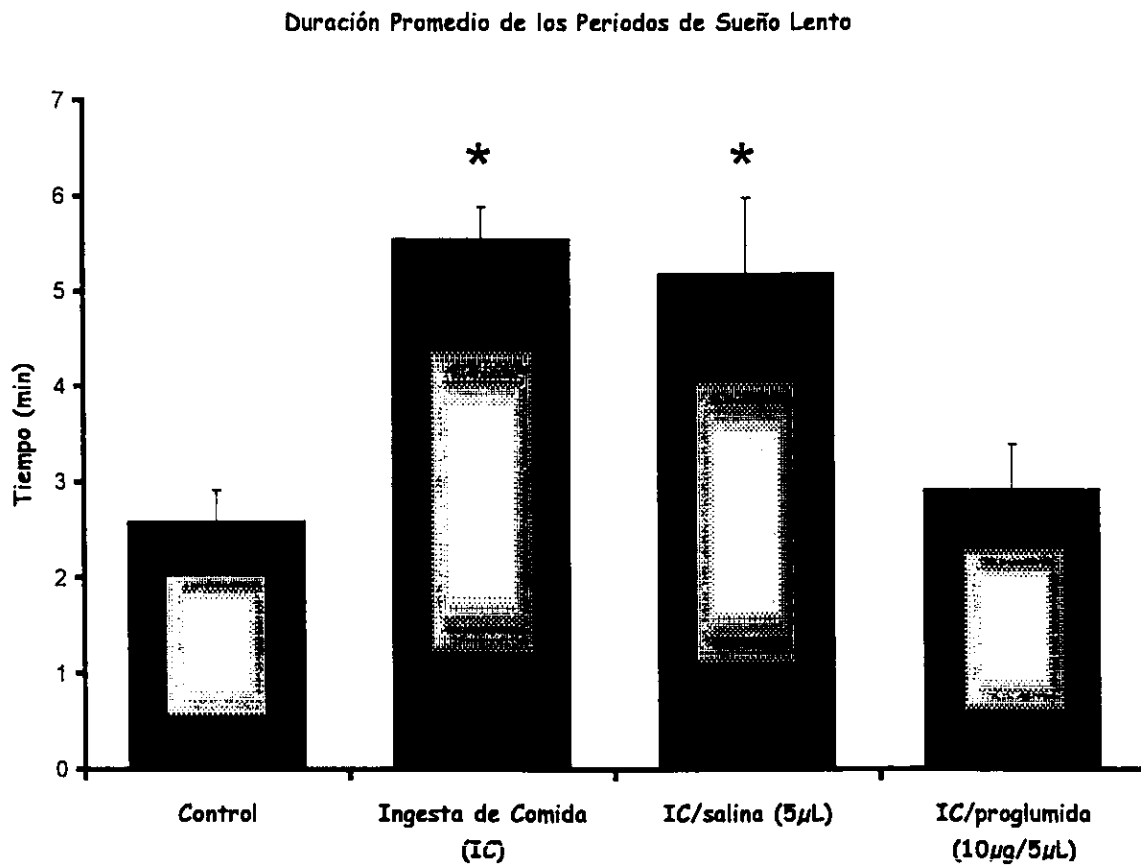
Latencia al Primer Periodo de Sueño MOR



GRAFICA 4. Latencia al primer periodo de sueño MOR después del ejercicio forzado. Observe como esta no se recupera aun después de la administración del antagonista para β-endorfinas.

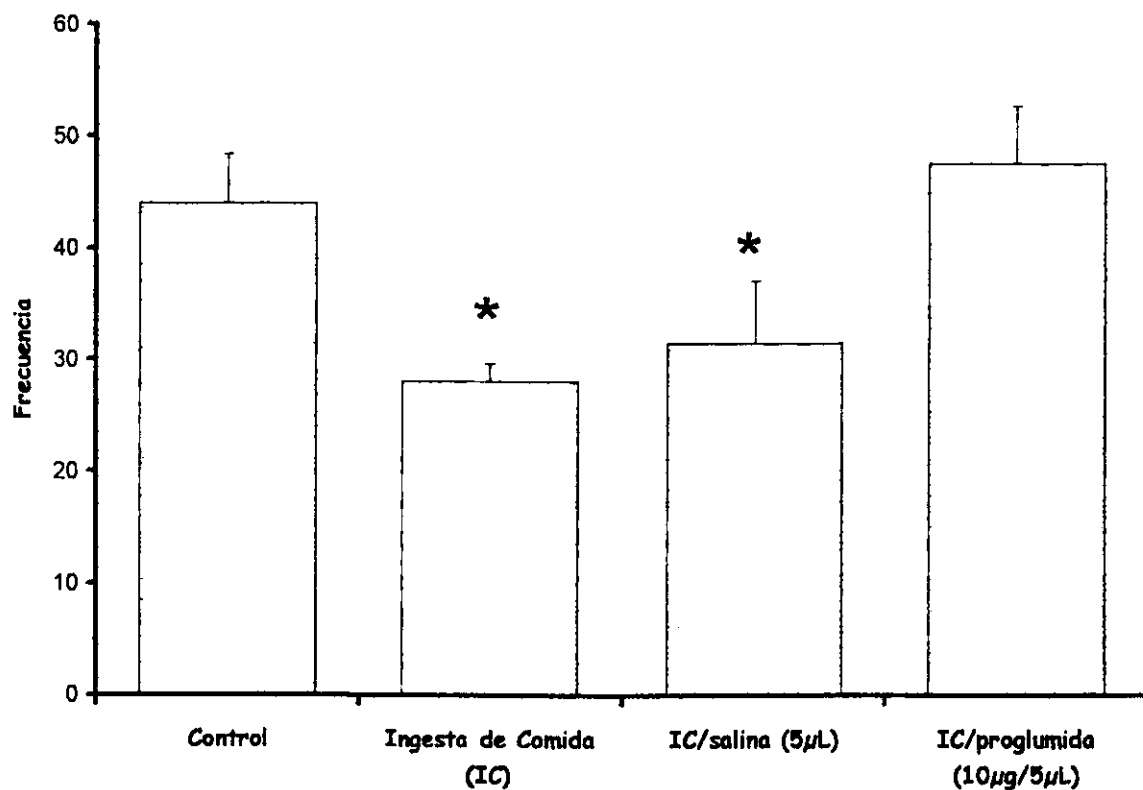
Sueño post-prandial

Para el grupo de ingesta de comida los cambios sobre el patrón de sueño subsecuente son más marcados para la fase de sueño lento. Se puede observar un incremento en el tiempo total y porcentaje de esta fase, así como en la duración promedio, la cual se incrementa en más del doble con respecto al grupo control (gráfica 5). De forma inversa la frecuencia se reduce (gráfica 6). Por otro parte, la fase de vigilia ve reducida la frecuencia, el tiempo total y como consecuencia el porcentaje. Esta reducción en la fase de vigilia se compensa con el aumento tan significativo en la duración promedio de sueño lento (tabla 5).



GRAFICA 5. Duración promedio de la fase de sueño de ondas lentas después de la ingesta de alimento. Observe el incremento significativo y como este se revierte con la administración del antagonista (* $p < 0.01$).

Frecuencia de Periodos de Sueño Lento



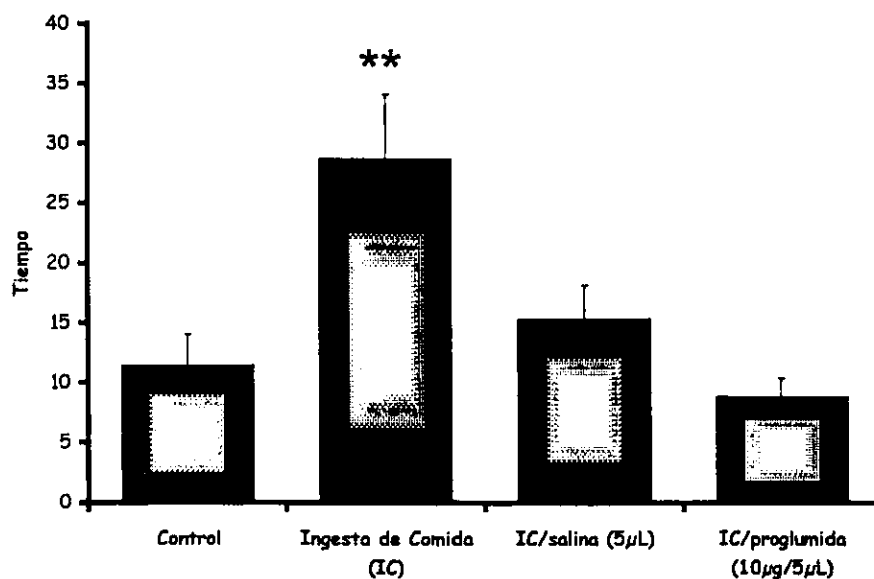
GRAFICA 6. Efecto de la ingesta de alimento sobre la frecuencia promedio de los periodos de sueño lento. Observe como se reduce la frecuencia de esta fase con la administración del antagonista proglumida (* $p < 0.01$).

Para el caso del sueño MOR se observa un incremento en el tiempo total, en la duración promedio y un acortamiento en la latencia al primer periodo. Las modificaciones en estos parámetros se observan en la tabla 5. Sin embargo, en el grupo de ingesta de comida y administración de solución salina los efectos sobre los diferentes parámetros de sueño que se ven afectados son poco consistentes. De manera interesante los cambios generados por la ingesta de comida sobre el patrón de sueño se revierten con la administración icv de proglumida, antagonista no selectivo de los receptores para CCK.

Tabla 9. Valores promedio de las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño obtenidos después de la ingesta de comida y administración de proglumida (*p<0.01).

VIGILIA	Frecuencia	Tiempo Total (min.)	Duración (min.)	Porcentaje	Latencia (min.)
Control	41.87 ± 3.18	91.27 ± 8.80	2.05 ± 0.38	38.07 ± 4.11	0
Ingesta de Comida (IC)	26.37 ± 6.65	77.56 ± 6.18	3.96 ± 0.86*	32.33 ± 2.19	0
IC salina (5µL)	17.25 ± 1.55*	46.85 ± 5.39*	2.52 ± 0.38	19.36 ± 2.23*	0
IC proglumida (10µg)	46.71 ± 7.70	83.90 ± 12.51	1.68 ± 0.20	34.70 ± 5.20	0
SUEÑO LENTO					
Control	65.0 ± 7.02	138.3 ± 15.64	3.39 ± 0.44	57.09 ± 6.21	23.94 ± 9.06
Ingesta de Comida (IC)	38.50 ± 7.32*	145.48 ± 6.14	6.40 ± 1.19*	61.07 ± 2.46	16.72 ± 9.51*
IC salina (5µL)	36.62 ± 3.76*	136.99 ± 11.28	6.46 ± 0.45*	68.78 ± 2.03	35.23 ± 18.18
IC proglumida (10µg)	63.14 ± 6.35	148.76 ± 12.43	3.61 ± 0.84	61.62 ± 5.09	19.32 ± 6.18
SUEÑO MOR					
Control	10.62 ± 1.69	11.43 ± 2.61	0.93 ± 0.20	4.82 ± 1.08	42.45 ± 8.17
Ingesta de Comida (IC)	9.75 ± 0.92	15.32 ± 2.81	1.37 ± 0.21	6.58 ± 1.29	28.29 ± 8.43*
IC salina (5µL)	13.87 ± 2.19	28.71 ± 5.41*	1.86 ± 0.13*	11.84 ± 2.22*	35.47 ± 7.66*
IC proglumida (10µg)	7.62 ± 1.41	8.83 ± 1.50	0.95 ± 0.13	3.66 ± 0.71	56.24 ± 16.00

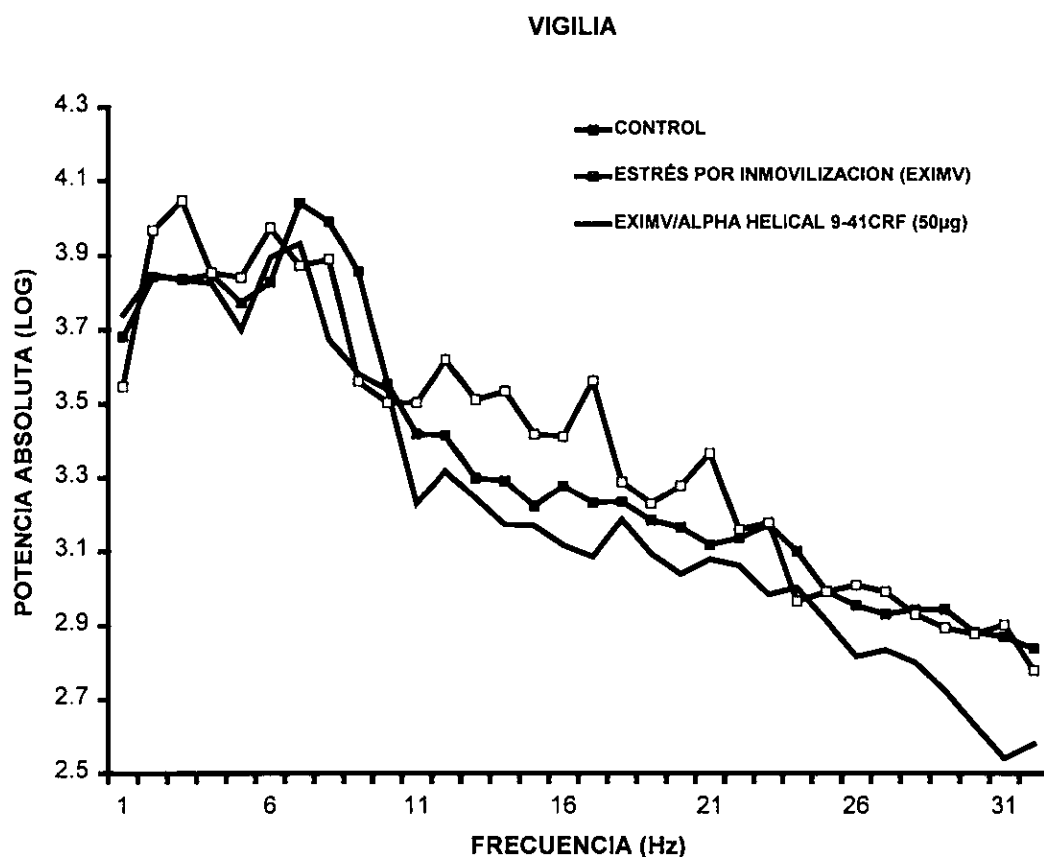
Tiempo Total de Sueño MOR



GRAFICA 7. Efecto de la ingesta de comida (IC) sobre el tiempo total de sueño MOR. Observe que en grupo de IC/salina no se presenta el mismo efecto. Observe que con la administración de proglumida se revierte este efecto.

Análisis de Densidad Espectral

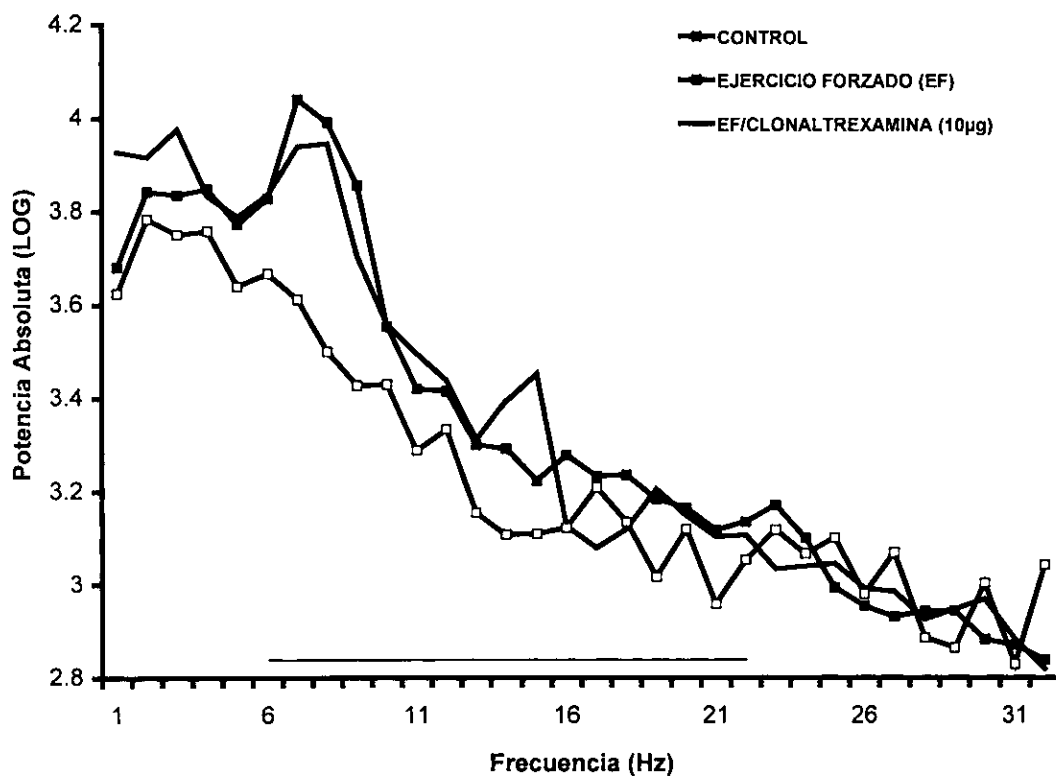
Los resultados obtenidos del análisis de densidad espectral muestran para el caso de la potencia absoluta para cada fase del ciclo vigilia-sueño y en cada condición experimental lo siguiente: la fase de vigilia durante el estrés por inmovilización no se ve afectada por esta situación (gráfica 8).



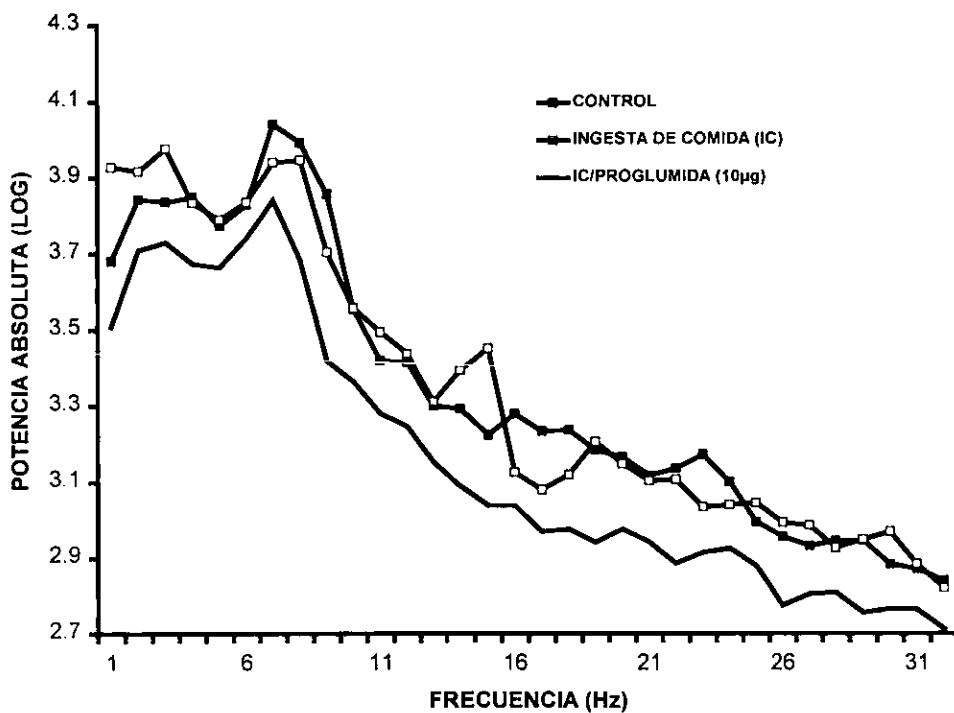
GRAFICA 8. Efecto del estrés por inmovilización sobre la potencia del EEG en la fase de vigilia. Note que no hay cambios significativos. $n = 8$, F.M. 256 Hz, época 4 s.

Sin embargo, para el caso del ejercicio forzado la potencia absoluta muestra un incremento significativo muy pronunciado entre los 14 y 29 Hz ($F=22.825$ $p < 0.0001$) (gráfica 9A). De hecho es el único grupo que en la fase de vigilia presenta tal efecto, el cual se revierte con la administración i.c.v. de clonaltrexamina. El grupo de ingesta de alimento al igual que el grupo de estrés por inmovilización, no presenta ningún cambio sobre la potencia absoluta de la vigilia (gráfica 9B).

VIGILIA

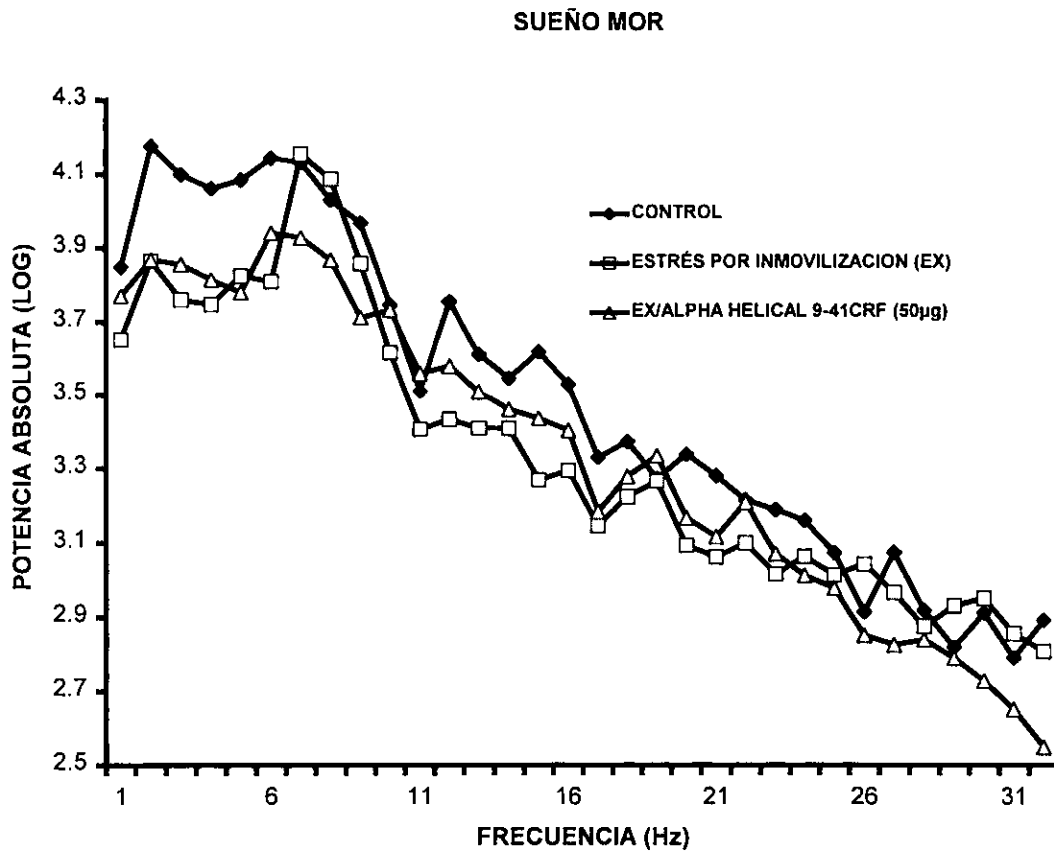


VIGILIA



GRAFICA 9. Efecto del ejercicio forzado (A) y la ingesta de comida (B) sobre la potencia absoluta de la señal EEG durante la vigilia. En el panel A observe como se disminuye la potencia entre los 5 y 22 Hz ($F=22.825$ $p < 0.001$). Este efecto se revierte con la administración de clonaltrexamina. En panel B no se observan cambios significativos. $n = 8$ F.M. 256 Hz época 4 s.— $p < 0.001$ control vs ejercicio.

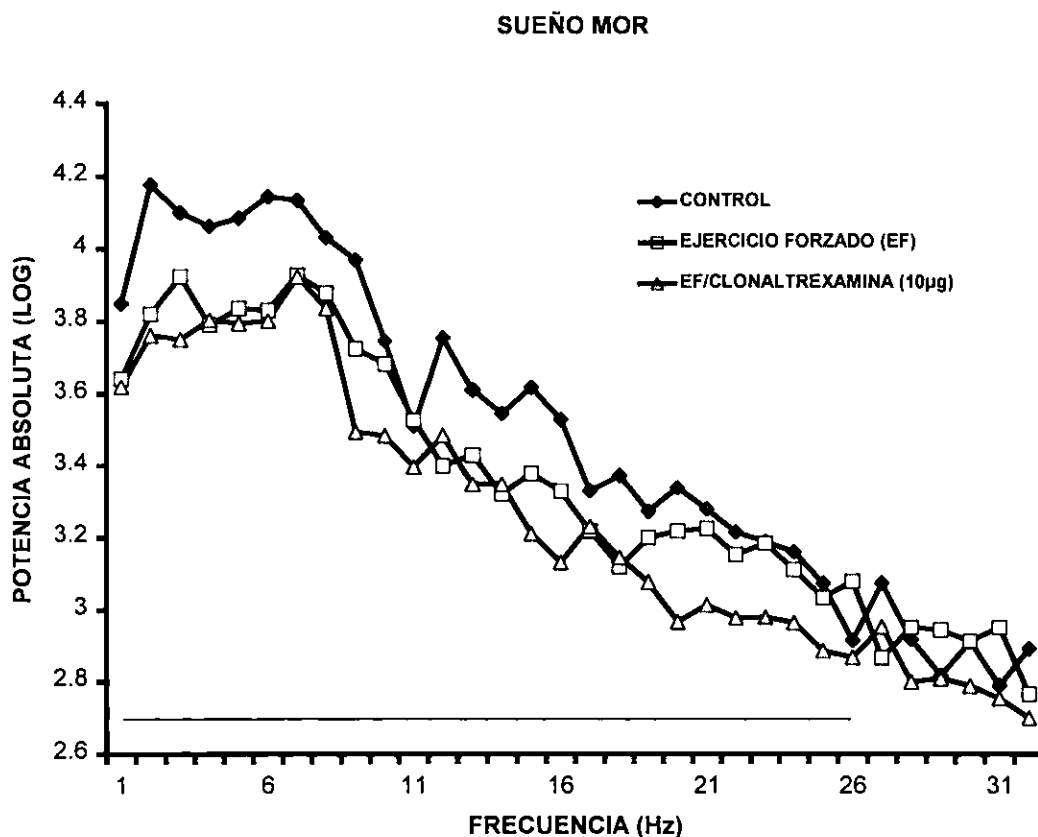
La potencia absoluta durante el sueño lento tampoco se ve modificada en ninguna de las condiciones experimentales. En la fase de sueño MOR no hay cambios significativos en el grupo de estrés por inmovilización (gráfica 10).



GRAFICA 10. Efectos del estrés por inmovilización sobre la fase de sueño MOR (potencia). Observe que no hay cambios significativos aun con la administración del antagonista. $n = 8$ F.M. 256, época 4 s

En el grupo de ejercicio forzado la administración del antagonista para los receptores de β -endorfinas, reduce la potencia entre los 20 y 26 Hz de frecuencia

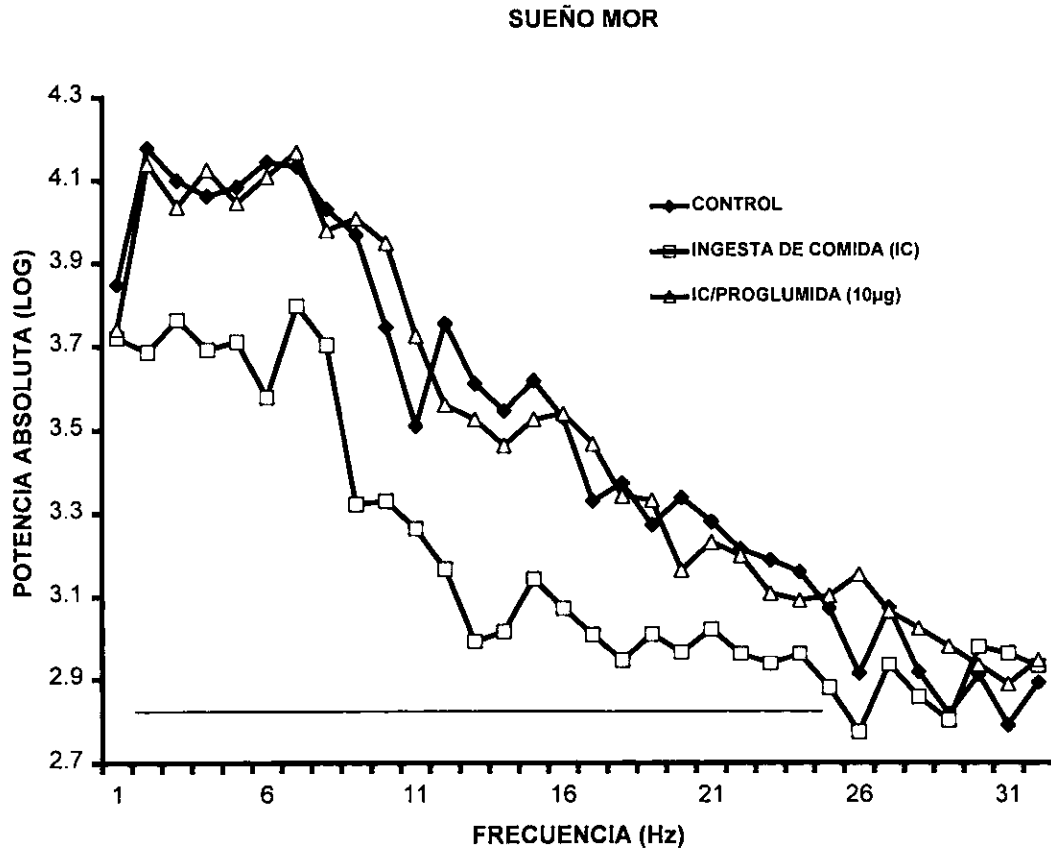
($F = 4.202$ $p < 0.01$) durante el sueño MOR. De hecho el ejercicio forzado reduce de forma generalizada la potencia de todo el espectro de frecuencias analizadas durante esta fase. Los valores de potencia se asemejan mucho entre ejercicio forzado y la administración de clonaltrexamina, es decir el antagonista no bloquea el efecto del ejercicio sobre el sueño MOR.



GRAFICA 11. Efecto del ejercicio forzado sobre la potencia en la fase de sueño MOR. Observe como esta manipulación reduce la potencia de forma significativa. La administración del antagonista no revierte este efecto. $n = 8$, F.M. 256, época 4 s — $p < 0.01$ EF vs control y EF vs EF/clonaltrexamina.

Finalmente en el grupo de ingesta de comida el efecto sobre la potencia durante el sueño MOR es muy significativo ($F = 5.343$ $p < 0.006$) (gráfica 12). Esta manipulación reduce la potencia prácticamente en todo el intervalo de

frecuencias. Este efecto se revierte con la administración i.c.v. de proglumida, antagonista no selectivo para los receptores de CCK.



GRAFICA 12. Efecto de la ingesta de alimento sobre la fase de sueño MOR (potencia). Note como la ingesta de comida reduce la potencia en todo el espectro de frecuencias ($p < 0.006$). Este efecto no se revierte con la inyección icv del antagonista proglumida. $n = 8$, F.M. 256, época 4 s — $p < 0.006$ control vs ingesta de comida vs IC/proglumida.

DISCUSIÓN

En la hipótesis de trabajo consideramos que durante la fase de vigilia y las experiencias a las cuales un organismo se expone o lleva a cabo durante esta, son las responsables de activar diferentes poblaciones de neuronas en el cerebro, que a su vez desencadenan una serie de eventos bioquímicos (síntesis de FIS) y que estos FIS tienen como resultado el modular al ciclo vigilia-sueño.

Los resultados de este trabajo muestran que efectivamente la respuesta del cerebro ante las diferentes manipulaciones se modifica. El estrés por inmovilización, el ejercicio forzado y la ingesta de comida, son manipulaciones que activan diferentes poblaciones de neuronas, generando con ello circuitos específicos para cada manipulación. Por lo cual es lógico pensar, que como consecuencia de estos cambios en el cerebro, el patrón de sueño subsecuente y el espectro de potencia del EEG cambian.

Sueño post-estrés

Una de las herramientas más utilizadas para medir la actividad celular ante diferentes estímulos es la utilización de marcadores celulares. Tal es el caso de la proteína nuclear Fos, la cual tiene un pico máximo de expresión a los 90 minutos después de finalizado un estímulo. Una de las ventajas de esta técnica es que las células que respondieron al estímulo pueden ser cuantificadas de forma individual. Por lo tanto, permite medir de forma indirecta la actividad metabólica de áreas del cerebro que respondieron a un determinado estímulo.

Partiendo de este antecedente sobre lo que representa la expresión de la proteína Fos. Tenemos que las diferentes manipulaciones utilizadas en este proyecto favorecen la expresión de esta proteína en diversas áreas y núcleos del cerebro. Para el caso del grupo de estrés por inmovilización la actividad del cerebro es muy elevada en regiones hipotálamicas como el núcleo paraventricular, núcleo dorsomedial, núcleo supraóptico y área preóptica lateral. Se sabe que el hipotálamo es el centro integrador de la información proveniente de otras regiones

del organismo y del cerebro durante una situación de estrés. Uno de los núcleos más importantes es el paraventricular hipotálamico (nPV) el cual juega un papel importante en la síntesis y liberación de CRF. Este péptido como ya se describió anteriormente, es el responsable de activar la secreción de otras hormonas relacionadas con el estrés. Se ha observado que los niveles de RNAm de CRF se incrementan en el núcleo de la amígdala central y en el núcleo paraventricular hipotálamico, estructuras directamente relacionadas con la regulación del estrés (Hsu et al., 1998). Estas estructuras mostraron altos niveles de inmunoreactividad a la proteína Fos. Así mismo otros estudios han reportado que los niveles de CRF en el plasma se incrementan después de someter a ratas, monos y humanos a diferentes situaciones de estrés (Wittert et al. , 1992, Menzaghi et al. , 1993, Sarnyai, 1988, Murton et al., 1998, Westrin et al., 1998).

Por otra parte, las vías de entrada de información hacia el nPV (sitio de síntesis y liberación del CRF) provienen del tallo cerebral, mesencéfalo y de los órganos circunventriculares, los cuales proveen información humoral proveniente de otras regiones. A nivel del tallo cerebral regiones como el locus coeruleus, núcleo parabraquial, núcleo laterodorsal tegmental y los núcleos del sistema serotoninérgico del rafe proveen de información al eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. De la misma forma el sistema límbico y en particular la amígdala juegan un papel importante en la regulación del estrés y los componentes relacionados con los aspectos cognoscitivos y emocionales. Esta circuitería ya descrita para una situación de estrés corresponde con los diferentes núcleos del cerebro que expresaron Fos en nuestra manipulación experimental.

Estos resultados sugieren que el estado del cerebro durante una situación de estrés involucra la participación de un circuito anatómico y bioquímico que responde solo ante estímulos de esta naturaleza. Por lo tanto es lógico pensar que como consecuencia de estos cambios de actividad que se suscitan en el cerebro se tenga como consecuencia cambios en el sueño que le precede.

Nuestros resultados señalan que efectivamente el estrés modifica el patrón de sueño. Como consecuencia de esta manipulación el tiempo total de vigilia se reduce, el sueño lento no tiene cambios significativos y el tiempo total de sueño MOR se incrementa como consecuencia de un aumento en su frecuencia. De forma interesante con la administración icv del antagonista para los receptores de CRF se bloquean los efectos del estrés sobre el patrón de sueño. Algunas evidencias muestran efectos similares, se ha reportado que la administración icv del antagonista alpha-helical (9-41) para receptores de CRF en animales que han sido sometidos a estrés por inmovilización durante 2 horas revierte el aumento de sueño MOR característico de esta manipulación (González et al., 1997). Estos resultados junto con los nuestros sugieren que el CRF podría ser una de las moléculas responsables de inducir el rebote de SMOR debido al estrés. Adicionalmente se ha observado que la administración de CRF en ratas después de 72 horas de privación de sueño, induce sueño lento y prolonga la duración del sueño MOR (Marrosu et al. , 1990). Sin embargo, evidencias contrarias han mostrado que la administración de CRF induce vigilia (Ehlers et al., 1986, Opp, 1997), incremento de la actividad motora (Koob et al. , 1984, Kalivas et al., 1987) y estimulación al sistema nervioso autónomo (Brown et al. , 1982). Lo cual sustenta porque al bloquear durante la fase de actividad de la rata los receptores para CRF-R1 y CRF-R2, por medio de los antagonistas alpha-helical (9-41) y astresina respectivamente se induce una reducción de la fase de vigilia (Chang y Opp, 1998). De la misma forma se ha observado que en ratas con niveles bajos de síntesis de CRF presentan tiempos totales de vigilia reducida a expensas de un aumento de sueño lento, sin presentar cambios en el sueño MOR (Opp, 1997). Esto sugiere que el CRF es una molécula importante en el mantenimiento de la vigilia espontánea, lo cual tiene lógica si consideramos que una situación de estrés involucra un alto grado de alerta. Pero también podría ser la responsable de desencadenar una cascada de eventos bioquímicos que tienen como consecuencia final cambios en el patrón de sueño.

Por lo cual sugerimos que el efecto del CRF sobre el sueño MOR podría ser a través de un mecanismo indirecto. Se ha demostrado que el CRF es capaz de inducir la liberación de somatostatina (Mitsugi et al., 1990) y se ha documentado que la somatostatina es una de las hormonas con capacidad de inducir sueño lento y sueño MOR (Danguir y Nicolaidis, 1986). Lo cual sugiere que el mecanismo de acción del CRF sea a partir de la inducción de la síntesis y liberación de somatostatina. Empero, otras pruebas experimentales parecen mostrar que el mecanismo de acción del CRF estaría relacionado directamente con la modulación de algunas estructuras involucradas con la generación y mantenimiento del sueño MOR. Entre estas estructuras tenemos a el núcleo parabraquial medial, el núcleo dorsal tegmental y el núcleo oral pontino (Saito et al., 1977, Sakai, 1988, Gilbert y Lydic, 1990). Estas estructuras sintetizan y expresan receptores a CRF (Austin et al. 1997, Radulovic et al., 1998). Esto sugiere la posibilidad de que el CRF pueda actuar de forma directa sobre los núcleos en donde se han descrito neuronas que disparan de forma tónica durante un periodo de sueño MOR, las denominadas células REM-on. Lo cual implica que el efecto del rebote de sueño MOR producido por el estrés sea generado por efecto directo del CRF sobre estos núcleos. Posiblemente el CRF incremente la frecuencia de disparo de las poblaciones celulares localizadas en estos núcleos prolongando así la duración y frecuencia de los periodos de sueño MOR. Sin embargo, todo parece indicar que el efecto del CRF es mucho más complejo y en gran medida poco claro.

Existe la posibilidad de que otras sustancias cuya síntesis depende directamente de la liberación de CRF estuvieran participando. Entre estas encontramos a los péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC) como el péptido del lóbulo intermedio de la hipófisis (CLIP), la hormona estimuladora de los melanocitos (des- α -MSH) y los péptidos opioides, particularmente las endorfinas. Algunos de los cuales se ha visto que tienen efecto sobre el sueño (Chastrette y Cespuglio,

1985, Chastrette et al., 1990, King et al., 1976, 1981), además de estar involucrados en las respuestas al estrés. Esto sugiere que muy posiblemente estas sustancias al ser liberadas durante una situación de estrés pudieran estar participando al igual que el CRF en la modulación de algunas estructuras relacionadas con el sueño. Los hechos experimentales señalan que la administración icv. des- α -MSH y CLIP tiene como resultado un incremento en el sueño lento y sueño MOR (Chastrette et al., 1990, Wetzel et al., 1994)

Adicionalmente se ha demostrado que durante el estrés por inmovilización ocurre un aumento en la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y de sus intermediarios metabólicos (5-hidroxi-indol) en el hipotálamo basal (núcleo arcuato) y áreas circunvecinas (Cespuglio et al., 1990, Houdouin et al. , 1991). Estas evidencias muestran que la 5-HT posiblemente este participando en el aumento de sueño MOR de forma secundaria activando la síntesis y/o liberación de algunas sustancias hipnogénicas inductoras de sueño MOR como el caso del CLIP (Cespuglio et al., 1990, Chastrette et al., 1990, Wetzel et al., 1994). Esto es, la serotonina liberada durante el estrés por inmovilización en el hipotálamo basal proveniente de fibras del núcleo del rafe dorsal, influencia la disponibilidad de síntesis o liberación de sustancias inductoras de sueño MOR (Houdouin et al. , 1991, Bonnet et al., 1997). Lo cual se apoyaría también en los reportes recientes donde por medio de microdialisis en ratas en libre movimiento se ha mostrado que el CRF incrementa los niveles de 5-HT en el estriado lateral, cuando es administrado en neuronas del núcleo del rafe dorsal (Price et al., 1998). Esto muestra que el CRF pudiera estar actuando a través de la liberación de serotonina directamente y está a su vez activa la cascada de síntesis de algunos factores inductores de sueño que al acumularse durante la situación de estrés, serian las responsables de inducir los cambios posteriores sobre el patrón de sueño como ya se ha sugerido con anterioridad.

Estas evidencias han llevado a sugerir que las respuestas conductuales y hormonales que acompañan al estrés agudo por inmovilización se pueden organizar en 3 etapas principales: (Bonnet et al., 1997)

- A nivel periférico, cuando el estrés se presenta, los niveles plasmáticos de ACTH, glucocorticoides, catecolaminas etc. se incrementan.
- A nivel central, durante el estrés, la liberación de 5-HT (dentro del núcleo arcuato) y la liberación de CLIP (dentro del núcleo del Rafe dorsal) ocurre simultáneamente.
- A nivel central, después del estrés, la liberación de 5-HT disminuye y comienza su recaptura por lo cual retorna rápidamente a sus niveles basales, por el contrario la concentración de CLIP continua aumentando primero en el núcleo del rafe dorsal y mas tarde en el núcleo arcuato.

Esta secuencia de eventos explicaría por ejemplo el papel de la serotonina como facilitador de la síntesis de un posible candidato (CLIP) como el responsable de inducir el aumento de sueño MOR posterior al estrés.

Por otra parte, se ha mostrado que el rebote de sueño MOR después de un periodo de privación de 10 horas por medio del método del florero invertido, no se presenta si se lesiona con N-(2-cloroetil)-N-etil-2-bromobenzilamina (DSP-4) un neurotóxico que daña las fibras noradrérgicas provenientes del núcleo locus coeruleus (LC) (González y col., 1994, González et al., 1996). Por otra parte, se ha observado que la inyección de DSP-4 directamente al LC disminuye el rebote de sueño MOR una vez que los animales han sido sometidos a 1 hora de estrés por inmovilización (González y col., 1995, 1998). Adicionalmente, Emoto et al., (1993) demostró que al bloquear los receptores para CRF los niveles de los metabolitos de la noradrenalina principal neurotransmisor del LC se ven reducidos cuando los animales se exponen a 50 minutos de estrés por inmovilización. Estos trabajos ponen en evidencia la participación del sistema noradrenérgico en las

respuestas al estrés y como un posible mediador en la regulación del sueño post-estrés. Así mismo sugieren la participación del CRF como uno de los mediadores en estos cambios.

Sueño post-ejercicio

El ejercicio forzado por el contrario induce un alto grado de excitabilidad, el número de células inmunoreactivas a Fos fue muy alto en todas las regiones analizadas. De forma específica el núcleo supraquiasmático y el núcleo dorsal del rafe mostraron patrones de expresión característicos para esta manipulación. El sueño post-ejercicio se caracterizó por mostrar un alargamiento en la latencia de aparición del primer periodo de sueño MOR. El sueño lento no-mostro ningún cambio, las evidencias experimentales apuntaban a que esta fase de sueño sería la más afectada, sin embargo no sucedió. Uno de los hallazgos más interesantes es que la fase de vigilia después del ejercicio es muy activa, en el sentido de la potencia del EEG en las frecuencias rápidas. Esto podría explicar él porque el ejercicio induce un alto número de células que expresan Fos. El cerebro está completamente excitado, lo cual impediría que el sujeto pudiera dormir. De acuerdo con la hipótesis del excitostato (Drucker-Colín, 1995) durante un periodo de sueño MOR la excitabilidad del cerebro aumenta, si esta excitabilidad es mayor el cerebro se despierta. Por lo tanto un alto grado de excitabilidad neuronal induce despertar y tal parece que el ejercicio es un gran excitador de esta actividad. El espectro de potencia de la vigilia y la expresión de Fos así lo muestran. Esto a su vez explicaría él porque del alargamiento de la latencia al primer periodo de sueño MOR. Como el cerebro está tan excitado tendría que pasar un tiempo muy largo para disminuir esta excitabilidad y así poder transitar a sueño MOR

Los resultados muestran además que la administración de clonaltrexamina agonista no selectivo de los receptores para β -endorfinas revierten el efecto excitador del ejercicio sobre la potencia de la fase de vigilia, pero no sobre la latencia al primer periodo de sueño MOR. Esto sugiere que las β -endorfinas si

están participando como las responsables de inducir esta excitabilidad en el cerebro, sin embargo la latencia al primer periodo de sueño MOR sigue aumentada. Por lo cual, consideramos que aun los niveles de excitabilidad son altos y se necesita más tiempo para retornar a las condiciones basales. Como se puede observar en los resultados la corteza frontal y el núcleo acumbens mantienen elevados el número de células inmunoreactivas a Fos, aun con la administración de clonaltrexamina.

Sueño post-prandial

La ingesta de comida como bien se ha descrito está regulada principalmente a nivel hipotálamico. Los núcleos lateral y ventromedial hipotalámico reguladores del hambre y la saciedad mostraron expresión significativa de Fos. Adicionalmente, el núcleo del tracto solitario, mostró inmunoreactividad específica solo para esta manipulación. Se ha descrito que este núcleo es importante en la regulación de la saciedad región importante en Para el grupo de vigilia forzada más ingesta de comida, los resultados mostraron que la arquitectura de sueño tiene otro patrón completamente diferente al resto de los grupos. La frecuencia del sueño lento se reduce y de forma proporcional aumenta la duración de esta fase. El tiempo total de sueño MOR aumenta debido a un incremento en la duración promedio de esta fase. Los cambios generados en el patrón de sueño después de la ingesta de comida muy probablemente estén relacionados con los eventos bioquímicos involucrados con la conducta en cuestión. Una variedad de estudios ha demostrado que la colecistocinina o CCK-8, es una de las hormonas intestinales que mayor participación tiene en la regulación de la saciedad (Gibbs y col, 1973). Por lo cual se le atribuyen funciones reguladoras de la ingesta de comida y del control del apetito. Asimismo, se ha observado que la administración de CCK en ratas va seguida de una secuencia de eventos conductuales característicos, propios del organismo después de comer. Estas características que se agrupan bajo el nombre de "síndrome de la saciedad" culminan con un estado de reposo (Antin y col, 1975). Este estado con lleva a una reducción de la actividad motora

(Crawley, 1985). Sin embargo, se han observado periodos cortos de sueño después de comer (sueño post-prandial). Se ha sugerido que el sueño post-prandial es un componente de la manifestación conductual de la saciedad, por lo tanto el estado de reposo observado después de la inyección de CCK puede corresponder a un estado de sueño (Kapás y col, 1988). Estas evidencias apoyarian la idea de que la CCK sea la responsable de inducir los cambios observados en el sueño post-prandial de este trabajo. Los efectos que se obtuvieron en el patrón de sueño, básicamente aumentan en el sueño de ondas lentas y sueño MOR es similar a los reportados cuando se administra CCK, ya sea de forma icv o intraperitoneal (Mansbach y Lorenz, 1983, Rojas-Ramírez, y col, 1982, DeMesquita y Haney, 1986). Asimismo se ha observado que esta hormona incrementa la potencia de la actividad de bajo voltaje, entre los 0.4 y 6 Hz (Kapás y col., 1988). Sugiriendo con ello que promueve el sueño no-MOR o sueño lento. Cabe señalar que en estos trabajos se utilizaron diferentes dosis de CCK y el efecto fue diferente en cada una de ellas, a dosis mayores el efecto es mayor. Sin embargo en nuestros resultados el espectro de potencia de la fase de sueño MOR mostro una disminución en todo el espectro de frecuencias. Lo cual no corresponde al aumento que en el tiempo total de esta fase se ha reportado. Esperariamos que hubiera una relación entre la intensidad de la potencia y la cantidad total de sueño MOR que se induce después de comer, pero no la hay y no sabemos porque. Por el contario la potencia del sueño de ondas lentas permanece sin cambios significativos en ninguna de las frecuencias.

No obstante, la administración del antagonista para CCK revierte los efectos que sobre el patrón de sueño se inducen después de comer. Los valores de frecuencia y duración de sueño lento retornan a su valor basal. De igual manera sucede con el espectro de potencia del sueño MOR y sus valores de sueño.

El sitio anatómico del cerebro responsable de la acción somnogenica de la CCK se desconoce. Sin embargo, se han sugerido algunas alternativas a este respecto. Se sabe que la CCK periférica puede cruzar la barrera hematoencefalica (Passaro et al., 1982), por lo cual podría actuar directamente sobre órganos circunvecinos como: el área postrema y el núcleo del tracto solitario (NTS), sitios donde la densidad de receptores es elevada (Niehoff, 1989). Adicionalmente este núcleo muestra una alta inmunoreactividad a la proteína Fos y se sabe que esta relacionada con la regulación del sueño (Puizillout y Foutz, 1976). Por lo cual podríamos pensar en una relación entre CCK-NTS-y-sueño.

Se ha demostrado que la CCK se sintetiza y libera en el hipotálamo como consecuencia de la ingesta de alimento y que puede actuar como neurotransmisor o neuromodular en ciertas circunstancias. Por lo cual es muy posible que la CCK pueda activar o modular a ciertos núcleos del cerebro directamente relacionados con sueño MOR. Por ejemplo el núcleo parabraquial y la amígdala, sitios donde se ha descrito existencia de receptores de CCK (Hokfelt et al., 1988, Vanderhaegen y Schiffmann, 1992) y que además están relacionados con la generación o mantenimiento del sueño. En relación con los tipos de receptores se han descrito 2 tipos: los receptores CCK-A que están localizados principalmente en el tracto gastrointestinal (Innis y Snyder, 1980), pero que también están presentes en el cerebro (Moran et al., 1986) y los receptores CCK-B presentes en el sistema nervioso central y periférico (Innis y Snyder, 1980). Esta división tan específica ha desaparecido y hoy en día se sabe que ambos receptores existen en todo el organismo. Se ha sugerido que los receptores CCK-A son los responsables de mediar el efecto inductor de sueño, ya que el uso de agonistas para los receptores CCK-B no tiene efecto alguno sobre el sueño (De Saint Hilaire et al., 1991, Chang y Kapás, 1997). De forma interesante, las evidencias señalan que los receptores tipo A se encuentran distribuidos en el NTS y en el hipotálamo posterior, áreas perfectamente relacionadas con la regulación de la saciedad y la inducción de sueño (Moran et al., 1986, Puizillout and Foutz, 1976, Vanni-Mercier et al., 1984a

b). Adicionalmente las regiones que mayor número de células inmunoreactivas a Fos expresaron corresponden a regiones donde se han descrito receptores para CCK. El núcleo paraventricular hipotálmico, el núcleo dorsomedial hipotálmico, el núcleo lateral hipotálmico, el núcleo parabraquial lateral y el núcleo del tracto solitario. En estas regiones con la administración icv del antagonista proglumida los niveles de expresión de células inmunoreactivas disminuye dramáticamente. Esto sugiere la participación de estas regiones y de la cascada de eventos bioquímicos, en este caso la secreción de CCK y su efecto sobre el patrón de sueño, incluyendo los efectos sobre la potencia del EEG.

Por otro lado, la insulina es otra hormona que mantiene una alta relación entre ingesta de comida y sueño. El principal papel endocrino de la insulina es permitir la incorporación de glucosa a las células y al igual que la CCK su administración modifica algunas fases del ciclo vigilia-sueño. Se ha demostrado que cuando se administra insulina vía intravenosa (iv) el efecto es un incremento sólo de sueño lento. Cuando la insulina se administra de forma simultánea con glucosa por la misma vía se incrementa la duración del sueño MOR en un periodo de 24 horas, teniendo como preferencia la fase de luz (Danguir y Nicolaidis, 1980b). Estos resultados parecen depender de la dosis, ya que altas dosis de insulina suprimen el SMOR y no tienen ningún efecto sobre el sueño lento (Danguir y Nicolaidis, 1980a). Por el contrario se ha reportado que la administración ip de insulina durante el día induce una respuesta bifásica: Un aumento de la latencia a sueño lento de hasta 2 horas, pero posteriormente un incremento en el tiempo total. Este efecto se vuelve monofásico cuando la insulina es coadministrada con glucosa, mostrándose un incremento solo en el tiempo total de sueño lento (Sangiah et al., 1988). Este efecto es muy similar al encontrado solo con la ingesta de comida. Es interesante que la administración i.c.v. de insulina durante la fase de luz no tiene ningún efecto sobre el SOL y el sueño MOR (Danguir y Nicolaidis, 1984a). Por otra parte, cuando se administra antisuero para insulina se reduce el SOL tanto en la fase de luz como de oscuridad, pero el sueño MOR no se ve afectado

(Danguir y Nicolaidis, 1984b). Este efecto es similar al observado en el patrón de sueño post-prandial después de la administración del antagonista proglumida.. Por el contrario, la administración ip de insulina reduce el sueño MOR (Sangiah et al., 1988). Las evidencias más recientes sobre insulina y sueño (De Saint Hilaire et al., 1995), han reportado que la inmunización para la insulina periférica induce un incremento en la cantidad de sueño total a expensas preferencialmente de un aumento de SOL, una disminución en la ingesta de alimento, reducción del peso corporal y aumento de los niveles sanguíneos de glucosa. Estos resultados corroboran algunas de las evidencias que ya se habían descrito. Adicionalmente se sugiere que la insulina periférica que entra al cerebro activa al sistema noradrenérgico por lo cual se induce despertar e incremento en la ingesta de comida. Al inmunizar contra la insulina esta interacción no se lleva a cabo y como resultado se induce hipersomnia e hiperfagia (De Saint Hilaire et al., 1995). Estas evidencias y la relación que pudieran estar guardando con la ingesta de comida y el sueño postprandial, aún son poco claras.

Actividad del EEG

Por lo que se refiere a los espectros de potencia en general reflejan que la actividad cerebral y por lo tanto el patrón de sueño es totalmente diferente en cada condición. Estos resultados sugieren la existencia de un sueño post-ejercicio, un sueño post-estrés y un sueño post-prandial. Estos "tipos" de sueño por llamarlos de alguna manera, tienen el mismo mecanismo de generación de sueño, distribuido a lo largo del tallo cerebral y hacia el cerebro anterior; sin embargo el mecanismo que lo produce, a partir de diferentes FIS es lo que lo hace diferente. Los resultados muestran que existe un patrón de sueño y de actividad cerebral específico para cada una de las múltiples situaciones a las que estamos expuestos cuando estamos despiertos.

En recientes publicaciones (Skaggs y McNaughton 1996) se ha demostrado que la actividad eléctrica de un grupo de neuronas de una porción del hipocampo,

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

Varios trabajos en su mayoría estudios de privación total y parcial de sueño hechos en humanos, gatos y roedores (Borbély y Neuhaus, 1979, Borbély y col, 1981, Borbély y col, 1984, Tobler y Scherschlicht, 1989, Lancel y col, 1991). Han sugerido que el ciclo vigilia-sueño es un proceso altamente regulado y que un alargamiento del periodo de vigilia tiene como resultado un aumento en la intensidad (potencia) de la banda de ondas lentas (Borbély, A. 1982, Daan y Beersma, 1984a, y Daan y col, 1984b). Ahora sabemos que no solo la privación de sueño es capaz de generar estos cambios sobre la actividad eléctrica del cerebro. Situaciones como el estrés, la ingesta de comida y el ejercicio también favorecen cambios muy diversos e incluso mayores sobre el espectro de potencia del EEG. Estos resultados son la primer evidencia que muestra el efecto que manipulaciones como estas tienen sobre la potencia de las diferentes frecuencias que componen a cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño.

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

modulación del ciclo vigilia-sueño son muy complejos. El amplio panorama existente nos da un campo de visión intrincado sobre los mecanismos involucrados en la regulación del ciclo vigilia-sueño. La existencia de una vasta cantidad de sustancias con la capacidad de modular el sueño aunado a las diferentes manipulaciones que lo pueden modificar, nos hace pensar que no existe un neurotransmisor o sustancia específica para cada una de las fases del ciclo. No existe un hipnogénico(s) único, sino más bien una orquestación sincrónica entre varias vías paralelas y en algunos casos comunes, tanto a escala anatómica como bioquímica. El avance en estas investigaciones nos permitirá en la medida de lo posible poder inferir acerca de los mecanismos de subyacen a ciertas patologías del sueño, así como ir más allá y poder resolver preguntas más complejas, ¿Cómo cual es la función del sueño?

La función del sueño

Al preguntar ¿por qué dormimos? Podríamos responder ¿por qué despertamos?

La respuesta a la segunda pregunta parece evidente, pero quizás todas las afirmaciones que hagamos acerca de la vigilia también sean válidas para el sueño: sino estuviéramos despiertos no podríamos comer, reproducirnos, trabajar, etc. Pero también sino durmiéramos, no podríamos hacer nada de lo hacemos en la vigilia. Por esta razón, es entendible que tanto el sueño y la vigilia son procesos completamente dependientes y no podemos mantenernos solo en uno.

Así pues sería obvio pensar que si en la vigilia tenemos un alto grado de actividad, desgaste físico y mental, durante el sueño recuperaríamos energía y restableceríamos al sistema para iniciar otro ciclo de actividad. De tal suerte, que se ha sugerido que una de las funciones del sueño es su papel restaurador, ¿pero que hay que restaurar? Las evidencias muestran que el papel restaurador del sueño concierne mas al cerebro que al cuerpo. Esto es debido a que lo único que se manifiesta diferente durante el sueño es la actividad eléctrica del cerebro. Por ejemplo, el sueño se distingue de la vigilia quieta por los cambios en la actividad neuronal (registro de EEG) y la pérdida de sensibilidad conductual. Por lo tanto,

pensamos que la función del sueño está encaminado a la restauración del cerebro.

Una de las evidencias que más apoya la idea del papel restaurador del sueño sobre el cerebro, es que la privación de sueño afecta más a los procesos cognoscitivos que al funcionamiento del cuerpo. De igual manera la privación de sueño intensifica la potencia de las ondas lentas del EEG, sugiriendo con ello cambios sobre las propiedades eléctricas de las neuronas. Además este incremento de la potencia de las ondas lentas va decayendo con el tiempo y mantiene una relación directamente proporcional con el tiempo de vigilia. A mayor tiempo de la vigilia, mayor cantidad de sueño de ondas lentas. Es decir, el tiempo de privación de sueño induce una mayor intensidad en la potencia de las ondas lentas, solo en las primeras horas. Esta intensidad va decayendo conforme se prolonga y recupera el sueño. Este mecanismo de compensación nos sugiere que el sueño es un estado regulado homeostáticamente. Esta regulación homeostática del sueño implica que cualquier condición que requiera restauración vía inducción de sueño activa vías de retroalimentación hacia los mecanismos neuronales responsables del sueño, asegurando con ello que la necesidad de sueño sea satisfecha (Benington y Heller, 1995).

Ahora bien si sustituimos la privación de sueño por otras condiciones diferentes o mejor aun si a la privación de sueño le sumamos una situación diferente como estrés, ejercicio o de ingesta de comida ¿cuál es el resultado? ¿Cuál es el significado funcional de los cambios que se presentan en el patrón de sueño después de cada condición? ¿Por qué el estrés induce una mayor cantidad de sueño MOR? ¿Por qué el ejercicio una mayor latencia al primer periodo de sueño MOR? ¿Por qué la ingesta de comida induce más sueño lento y sueño MOR?

Las evidencias experimentales muestran que la respuesta del cerebro ante estas manipulaciones es diferente para cada condición. El estrés induce una mayor

cantidad de sueño MOR, el ejercicio prolonga la latencia de aparición al primer periodo de sueño MOR y la comida afecta a ambas fases, sueño lento y sueño MOR. Un común entre las 3 situaciones es que afectan al sueño MOR, sin embargo no al mismo nivel. El estrés por inmovilización aumenta la frecuencia de esta fase y por el contrario la ingesta de comida afecta a la duración.

Hace algunas décadas se sugirió que el sueño MOR tiene una función de reprogramación. Dewan ha sugerido que esta fase es necesaria para el establecimiento de nuevas vías funcionales en organismos lesionados. En otras palabras sin sueño MOR no hay reprogramación que permita la recuperación funcional después de lesiones del sistema nervioso central, desde el punto de vista clínico se ha observado que los pacientes que exhiben signos de recuperación presentan una mayor cantidad de sueño MOR que aquellos con daño cerebral similar que muestran poca mejoría. Según Jouvét (1998) durante el sueño MOR se lleva a cabo una programación periódica del sistema nervioso que mantendría o facilitaría los sistemas neuronales responsables o implicados en la ocurrencia de estímulos internos innatos y de patrones motores fijos. Esta hipótesis explicaría él porque durante una situación de estrés la consecuencia inmediata durante el sueño subsecuente es aumentar el sueño MOR. Este aumento de sueño MOR tendría como función la de mantener la reprogramación, tal vez a partir de regenerar circuitos dañados por el estrés, así como el establecimiento de nuevas conexiones sinápticas. Varias evidencias han mostrado que el estrés tiene un efecto dañino sobre las células del hipocampo (McEwen, 1999). De igual manera se podría pensar que el sueño MOR sirva como "ventana" de aprendizaje y el aumento ocasionado por el estrés sea consecuencia de que animal tiene que consolidar lo aprendido durante la situación de estrés, que le permita en la siguiente ocasión poder enfrentarlo y sobrevivir. En estudios hechos en animales que han sido privados de sueño MOR se ha observado que consolidan menos la tarea aprendida que las que si tuvieron sueño MOR (Smith, C. 1985, Maho et al., 1991). Lo cual sugiere el papel que el sueño MOR tiene

sobre los procesos de aprendizaje y memoria. Evidencias recientes han mostrado que las células de "lugar" del hipocampo incrementan su frecuencia de disparo en los periodos subsecuentes de sueño, después de que los animales han sido expuestos a diferentes situaciones. Esto sugiere que durante el sueño se lleva a cabo el procesamiento de información de lo aprendido en la fase de vigilia (Pavlides y Winson, 1989, Wilson y McNaughton, 1994).

Por lo tanto, en una situación de estrés o de ingesta de comida la función principal del sueño MOR es la consolidación de la información y el restablecimiento de nuevas conexiones, que nos llevan a la reprogramación sugerida por Jouvett. Tal vez un papel protector del sueño que permite consolidar conductas como un mecanismo adaptativo en busca de la permanencia de la especie.

De igual manera se ha sugerido que la información adquirida por el cerebro durante la vigilia es secuencialmente procesada durante el sueño de ondas lentas y el sueño MOR. El procesamiento de la información durante el sueño es resultado de la eliminación de información irrelevante y la integración de la información necesaria (patrón de respuesta adaptativa). Esto implica que existe una relocalización de las trazas de memoria en diferentes sitios del cerebro (Ambrosini et al. , 1988). Si bien es cierto esto, en cada ciclo de sueño los procesos de memoria y consolidación de esta, estarían implícitos y su relevancia dependería de la naturaleza de la experiencia previa.

Recientemente se ha demostrado que la actividad cerebral cuantificada a partir de un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) durante el sueño MOR, cambia y es dependiente de la experiencia previa. El experimento realizado en humanos demostró que en sujetos entrenados ante una prueba de tiempo de reacción, el número de regiones activas fue mucho mayor en comparación a los sujetos no entrenados (Maquet, 2000).

Finalmente lo complicado de esta situación, es que realmente no se sabe cuál es el papel funcional del sueño. Lo que sí es cierto es que 2/3 partes de nuestra vida

dormimos y sino lo hacemos tenemos como resultado la muerte. Tan importante es que es lógico pensar que la forma en lo hacemos día con día no tiene porque ser necesariamente la misma. Cada día nos exponemos a situaciones diversas que de alguna u otra manera tienen un impacto sobre la forma en que dormimos. La estructura del sueño como lo demostramos en este trabajo, depende en gran medida del evento previo y de que tan predominante sea este, sobre el resto de las experiencias a las cuales estamos sometidos.

La secuencia del ciclo vigilia-sueño, es decir la distribución y alternancia de fases varía de acuerdo a las necesidades del organismo y del cerebro, teniendo finalmente la generación de un tipo de sueño en particular.

CONCLUSIONES

- Sugerimos que cada una de las manipulaciones, situaciones, experiencias o eventos, que se llevan a cabo durante la fase de vigilia tiene un impacto distinto sobre el ciclo vigilia-sueño. Por lo tanto, el sueño es un estado altamente influenciado por el medio externo, de tal manera que existe una estrecha relación entre la fase de actividad y de sueño.
- Sugerimos que existen diferentes patrones de sueño, diferenciados entre sí por la frecuencia, duración, tiempo total y latencia de cada una de las fases: Vigilia, sueño lento y sueño MOR modifican estos parámetros en función de la situación previa.
- La potencia (μV) de las diferentes frecuencias que componen la actividad EEG de la rata de cada estadio del ciclo vigilia-sueño; se modifica en función del evento previo acontecido durante la vigilia.
- El estrés por inmovilización, el ejercicio forzado y la ingesta de comida inducen patrones variados de expresión de la proteína Fos en el cerebro de la rata. Lo cual sugiere circuitos de neuronas que participan de forma específica ante cada estímulo.
- El factor liberador de corticotropinas (CRF) y la colecistocinina (CCK) son una de las sustancias que participan en los cambios generados por el estrés y la ingesta de comida sobre el patrón de sueño, el espectro de potencia y la expresión de la proteína Fos.
- Las β -endorfinas participan solo parcialmente en los cambios generados en el sueño por el ejercicio forzado.

APÉNDICE I

ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma (EEG) es una técnica no invasiva que permite el registro de la actividad eléctrica cortical. Esta actividad eléctrica tiene su origen en las capas más superficiales de la corteza y fue descrita alrededor de los años de 1930 por Hans Berger. A partir de los estudios de Berger se han realizado una gran cantidad de trabajos que han permitido describir la existencia de una organización eléctrica de la corteza cerebral, que cambia con los estados de vigilancia y a lo largo de la ontogénesis.

Mecanismos de Generación del EEG

La actividad del electroencefalograma (EEG) tiene su origen en los llamados potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios de las células piramidales de la corteza y en menor medida en la actividad originada por los potenciales de acción. Los potenciales excitatorios postsinápticos (PEP) de una célula piramidal se producen por una despolarización local que se propaga de manera electrotonica a través de la membrana celular, es decir corresponden a la intensidad del estímulo y decrecen en el espacio y el tiempo. Los potenciales postsinápticos inhibitorios (PIP) pueden ser resultado del flujo de corriente de cloro hacia el interior. En el microcircuito producido durante estos flujos de corriente, durante un PEP, se forma el llamado **pozo activo**, que es el lugar membranal donde la corriente entra, generándose un potencial extracelular negativo, y una **fuentes activa** que es el lugar membranal donde la corriente sale, produciéndose una deflexión positiva (Creutzfeldt y Houchin, 1974).

Las neuronas contribuyen al potencial de campo sumado de una población neuronal cuando sus arborizaciones dendríticas son transversales a las laminas corticales. En este esquema las capas IV y V, preferentemente, son la fuente de registro del EEG, ya que los potenciales sinápticos se suman longitudinalmente a través del eje principal de las neuronas de estas capas. Debido a esta

citoarquitectura un pozo activo puede estar circundado por 2 fuentes pasivas, en los puntos donde la corriente fluye hacia el exterior; de manera inversa una fuente activa induce la formación de pozos pasivos periféricos, lo cual origina la generación de un cuadripolo. Sin embargo, como la citoarquitectura nerviosa esta orientada verticalmente y es asimétrica debido al arreglo de las dendritas arborizadas en las capas superficiales de la corteza y los axones que corren desde el soma hacia las capas profundas, uno de los lados del cuadripolo resulta dominante y de ese modo se constituye en realidad un dipolo, con lo cual se producen potenciales de campo, a los que Lorente de Nó llamó de campo abierto. La localización del pozo y de la fuente puede variar de acuerdo a determinadas condiciones. Así por ejemplo la excitación proveniente de los núcleos específicos del tálamo llega a la lamina IV cortical formando allí un pozo y debido a que el electrodo se encuentra en el cuero cabelludo y más cercano a la fuente se registra un potencial positivo en ese momento. En otro ejemplo las fibras del cuerpo calloso terminan principalmente en las capas superficiales corticales formado ahí un pozo cercano al electrodo de registro, lo cual se representa como una deflección negativa (Somjen et al., 1979, Niedermeyer y Lopez Da Silva, 1987).

Se considera que los potenciales de acción no contribuyen esencialmente al registro de EEG ya que su duración es de 1 a 2 milisegundos y no se propagan electrotónicamente. En cambio, los potenciales de campo tienen una duración de 10 a 250 milisegundos y se propagan de forma electrotónica. Se ha postulado que uno de los principales marcadores del ritmo cortical que se refleja en el EEG, es el tálamo. Si se registra la actividad eléctrica en un núcleo sensorial y la zona de proyección cortical correspondiente, la actividad rítmica de ambas regiones coincide. La lesión experimental de tálamo dispersa el ritmo cortical de la región correspondiente, pero no a la inversa. No obstante, también se ha señalado la existencia de marcapasos intrínsecos corticales (Lopez Da Silva y Storm van Leeuwen, 1978, Harmony y Alcaraz, 1987).

Parámetros que definen la actividad del EEG

- Forma de la onda
- Frecuencia
- Periodo
- Amplitud
- Distribución
- Simetría

Forma de la onda: Se refiere a la morfología que presenta la onda. Por ejemplo se pueden presentar ondas en arcadas, puntas, ondas de frente abrupto etc.

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

Frecuencia: la actividad del EEG esta compuesta por diferentes ondas que se clasifican en bandas de frecuencia. La frecuencia se refiere al número de veces en que se repite una onda en un segundo. La frecuencia instantánea de una sola onda puede ser determinada midiendo la duración de la onda (tiempo) y calculando el recíproco de este valor.

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

Amplitud: Es la medida de la distancia vertical de la onda y se expresa en μV . La diferencia entre los valores máximos y mínimos determina la amplitud. Por ejemplo, si la altura del EEG mide 14 mm y la señal de calibración mide 7 mm y es equivalente a $50\mu\text{V}$, una onda de 14 mm tendrá una amplitud de $100\mu\text{V}$.

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

Simetría: la simetría se refiere a que la señal del EEG es igual en amplitud, morfología y frecuencia en dos zonas homologas

Ritmos

Se han identificado una gran cantidad de ritmos en el EEG. Con fines clínicos normalmente se reportan 4 ritmos básicos, a saber: delta, theta, alfa y beta en el humano. En la rata se ha hecho una división similar de acuerdo al intervalo de frecuencias en:

Ondas lentas(delta): se caracteriza por una frecuencia de 0.5-4.0 Hz y un voltaje alrededor de los 200 μ V. Su presencia esta asociada a la fase de sueño de ondas lentas.

Theta 1: tiene una frecuencia de 4-8 Hz con un voltaje entre los 75 y 125 μ V. Se presentan en regiones occipitales en la niñez y en los adultos aparece en regiones anteriores y centro-parietales, es reactiva a la apertura palpebral o bien al realizar procesos cognoscitivos

Theta 2: se identifica por tener una frecuencia entre 8 y 13 Hz con un voltaje alrededor de 50 μ V. Se presenta en regiones posteriores y es característico del sueño MOR.

Ondas rápidas (beta): presenta una frecuencia entre los 13 y 25 Hz y aparece en las regiones frontales. Su amplitud generalmente es menor de 50 μ V y se puede bloquear por movimientos contralaterales o estimulación táctil. De acuerdo con Alcaraz, 1987.

Métodos de análisis

La señal de EEG puede ser analizada aparte de los métodos puramente descriptivos, por varias técnicas de análisis de señales bioeléctricas. Estos métodos consisten en convertir la señal del EEG, que es una señal analógica y

continua en el tiempo, a una señal digital y discontinua. Esto se realiza por medio de un convertidor analógico-digital (AD). En forma simplificada, el principio se basa en considerar a la actividad eléctrica cortical como una mezcla de fluctuaciones de voltaje sinusoidales y rítmicas que cubren una banda de frecuencia de 0.25-60 Hz. Uno de los métodos más utilizados en la clínica es la que combina el análisis de amplitudes y frecuencias, el cual se basa en que una señal, cualquiera que sea, puede descomponerse en ondas sinusoidales de distintas frecuencias. Para cada senoide corresponderá un determinado valor de amplitud y fase, dependiendo de las características de la señal que se analice. Por ejemplo un segmento de EEG puede descomponerse en una serie de ondas sinusoidales de frecuencia X y sus armónicos, para cada frecuencia se tendrá el valor de la amplitud de la onda sinusoidal y su fase (Duffy et al., 1986).

ANALISIS ESPECTRAL

El Mapeo Cerebral es el análisis cuantitativo y topográfico del EEG. Permite realizar simultáneamente análisis de las frecuencias en el tiempo y de la distribución de las bandas en el espacio. El análisis cuantitativo del EEG permite tener datos cuantitativos de la frecuencia y la potencia de una banda determinada por el clínico, además de que reduce los tiempos de análisis de registros prolongados del EEG, facilita la comunicación y la comparación cuantitativa entre diferentes sujetos u otras variables como edad, tratamiento médico, etc., y facilita que un mismo segmento de EEG pueda analizarse en diferentes perspectivas (por ejemplo, un mismo segmento puede analizarse como montaje monopolar o bipolar, etc.). El mapeo cerebral se basa en el análisis de la frecuencia espectral que es un procedimiento que permite separar un conjunto de ondas que coinciden en un complejo pero que pueden diferir, en su amplitud, su frecuencia o su fase. El análisis espectral separa este complejo en sus diferentes componentes de frecuencia, tomando como base un modelo matemático de análisis de los componentes seno y coseno de las diferentes ondas; las transformadas rápidas de Fourier, (Fast Fourier Transformation, FFT). Una vez que se han separado los

componentes de uno o varios complejos, se puede determinar tanto la frecuencia como la potencia absoluta de cada uno. Esta potencia se calcula tomando como base el área bajo la curva de cada componente y se expresa en microvoltios cuadrados, denominándose espectro de potencia.

Para realizar un espectro de potencia de uno o varios segmentos del EEG, es necesario remover los artefactos con la finalidad de que no se obtengan resultados falsos.

El espectro de potencia se representa en una gráfica en la que se encuentra la potencia en el eje de las ordenadas y las bandas de frecuencia en el de las abscisas. De esta manera se puede tener una representación de la potencia de cada banda para cada derivación. Esto es, se puede realizar el espectro de potencia para cada canal.

Es importante señalar que este espectro de potencia en realidad representa los valores obtenidos para cada banda, en cada derivación, después de realizar las FFT, en consecuencia son valores numéricos. Debido a que se eligen segmentos libres de artefactos para realizar las FFT, la potencia absoluta en realidad representa el resultado del análisis de todos los segmentos seleccionados (Duffy, 1989).

Una vez obtenida la potencia absoluta, se pueden asignar colores a diferentes valores y así obtener una representación gráfica de la distribución topográfica de la potencia. Para crear la imagen pueden realizarse interpolaciones lineales entre tres electrodos adyacentes.

Existen varios parámetros que se analizan en el análisis espectral, entre los más importantes están la potencia absoluta, la potencia relativa y la simetría interhemisférica.

Como ya se ha señalado, la potencia absoluta se obtiene del área bajo la curva que resulta de un análisis de FFT que da origen a un espectro de potencia. Debe advertirse que mientras que en EEG la amplitud de la señal se mide en milivoltios, después de realizar las FFT se obtienen microvoltios cuadrados que representan el área bajo la curva de cada banda para cada región evaluada ya sea en un registro monopolar o bipolar.

La potencia relativa se refiere a la proporción de cada banda en cada región evaluada. Después del análisis Para cada derivación, se encuentra que existen las cuatro bandas clásicas que se analizan en el EEG. Sin embargo la proporción de cada una de ellas es variable dependiendo de factores como la edad, el estado del paciente, etc. Así, se considera 100% a toda la actividad eléctrica registrada en una derivación, mezcladas todas las bandas de frecuencia. La potencia relativa se refiere a qué proporción de ese 100% representa cada banda de frecuencia. Finalmente, la simetría interhemisférica se refiere un índice de correlación, ya sea en términos de potencia absoluta o relativa, entre regiones homólogas.

BIBLIOGRAFIA

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

Alcaraz, V., Evaluación electrofisiológica del daño cerebral. En Harmony, T. Alcaraz, V. Daño Cerebral. Ed. Trillas, pp. 63-103. 1987.

Altman, J.L., Whitehead, W.F., Rechtschaffen, A., Effects of five hours of restraint stress on subsequent sleep in the rat. Psychonom. Sci. 26: 152-154, 1972.

Como ya se ha señalado, la potencia absoluta se obtiene del área bajo la curva que resulta de un análisis de FFT que da origen a un espectro de potencia. Debe advertirse que mientras que en EEG la amplitud de la señal se mide en milivoltios, después de realizar las FFT se obtienen microvoltios cuadrados que representan el área bajo la curva de cada banda para cada región evaluada ya sea en un registro monopolar o bipolar.

La potencia relativa se refiere a la proporción de cada banda en cada región evaluada. Después del análisis Para cada derivación, se encuentra que existen las cuatro bandas clásicas que se analizan en el EEG. Sin embargo la proporción de cada una de ellas es variable dependiendo de factores como la edad, el estado del paciente, etc. Así, se considera 100% a toda la actividad eléctrica registrada en una derivación, mezcladas todas las bandas de frecuencia. La potencia relativa se refiere a qué proporción de ese 100% representa cada banda de frecuencia. Finalmente, la simetría interhemisférica se refiere un índice de correlación, ya sea en términos de potencia absoluta o relativa, entre regiones homólogas.

BIBLIOGRAFIA

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

Alcaraz, V., Evaluación electrofisiológica del daño cerebral. En Harmony, T. Alcaraz, V. Daño Cerebral. Ed. Trillas, pp. 63-103. 1987.

Altman, J.L., Whitehead, W.F., Rechtschaffen, A., Effects of five hours of restraint stress on subsequent sleep in the rat. Psychonom. Sci. 26: 152-154, 1972.

Amatruda, T., Black, D., McKenna, T., McCarley, R.W., Hobson, J.A., Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: differential effects of carbachol injections at pontine brainstem sites. *Brain Res.* 98: 501-515, 1975.

Ambrosini, M.V., Sadile, A.G., Gironi-Carnevale, U.A., Mattiaccio, M., Giuditta, A., The sequential hypothesis on sleep function. I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experiences. *Physiol. Behav.* 43: 325-337, 1988.

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

Austin, C, M., Rhodes, L. J., Lewis, A. D., Differential distribution of corticotropin-releasing hormone immunoreactive axons in monoaminergic nuclei of the human brainstem. *Neuropsychopharmacol.* 17: 326-341, 1997.

Axelrod, J., Mueller, R.A., Henry, J.P., Stephens, P.M., Changes in enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of noradrenaline and stimulation. *Nature.* 225(237), 1059-1060, 1970.

Axelrod, J., Reisine, T., Stress hormones: their interaction and regulation. *Science.* 24: 452-458, 1984.

Baekeland, F. y Lasky, R., Exercise and sleep patterns in college athletes. *Percept Mot Skills.* 23: 1203-1207, 1966.

Basheer, R., Magner, M., McCarley, R.W., and Shiromani, P.J., REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine

transporter mRNA in the locus coeruleus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 57(2): 235-240, 1998.

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

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

Bonnet, C., Léger, L., Baubet, V., Debilly, G., Cespuglio, R., Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH₁₈₋₃₉, Ph-ACTH₁₈₋₃₉) brain contents in the rat. *Brain Res.* 751: 54-63, 1997.

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

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

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

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

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

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

Bouyer, J.J., Deminiere, J.M., Mayo, W., Le Moal, M., Inter-individual differences in the effects of acute stress on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Neurosci. Lett.* 225: 193-196, 1997.

Bouyer, J.J., Vallée, M., Deminiere, J.M., Le Moal, M., Mayo, W., Reaction of sleep-wakefulness cycle to stress is related to differences in hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity in rat. *Brain Res.* 804: 114-124, 1998.

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

Brown, M.R., Fisher., L.A., Spiess, J., Rivier, C., y Vale, W., Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology.* 111: 928-932, 1982.

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

Calam, J., Ellis, A., Dockray, C.J., Identification and measurement of molecular variants of cholecystokinin in duodenal mucosa and plasma. *J. Clin. Invest.* 69: 218-225, 1982.

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

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

Cespuglio, R., Chastrette, N., Pravautel, H., Jouvet, M., Serotonin and Hypnogenic factors: functional relationship for sleep induction. En: *Endogenous sleep factors.* Eds S. Inoué y J.M. SPB Academic, The Hague, The Netherlands, 1990.

Cohen, H., y Komatsuzaki, A., Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation. Evidence for integration in oculomotor pathways. *Expl. Neurol.* 35: 101-117.1972.

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

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

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

Chang, F.C., Opp, M., Blockade of corticotropin-releasing hormone receptors reduces spontaneous waking in the rat. *AM. J. Physiol.* 275: R793-R802, 1998.

Chang, H-Y., Kapás, L., Selective activation of CCK-B receptors does not induce sleep and does not affect EEG slow-wave activity and brain temperature in rats. *Physiol. Behav.* 62: 175-179, 1997.

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

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

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

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

Danguir, J., Nicolaidis, S., Sleep and Feeding patterns in the ventromedial hypothalamic lesioned rats. *Physiol. Behav.* 21: 769-777, 1978.

Danguir, J., Nicolaidis, S., y Gerard, H., Relations between feeding and sleep patterns in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 93: 820-830, 1979a.

Danguir, J., Nicolaidis, S., Dependence of sleep on nutrients availability. *Physiol Behav.* 22: 735-740, 1979b.

Danguir, J., Nicolaidis, S., Intravenous infusions of nutrients and sleep in the rat: an ischymetric sleep regulation hypothesis. *Am. J. Physiol.* 238: E307-E312, 1980a.

Danguir, J., Nicolaidis, S., Circadian sleep and feeding patens in the rat: possible dependence on lipogenesis and lipolysis. *Am. J. Physiol.* 238: E223-E230, 1980b.

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

Danguir, J., Nicolaidis, S., Sleep deficits in diabetic rats: restoration following chronic intravenous or intracerebroventricular infusion of insulin. *Brain Res. Bull.* 12: 641-645, 1984b.

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

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

De Bruin, L.A., Schasfoort, E.M.C., Steffens, A.B. y Korf, J., Effects of stress and exercise on rat hippocampus and striatum extracellular lactate. *Am. J. Physiol.* 259: R773-R779, 1990.

De Saint Hilaire, Z., Depoortere, H., Nicholaides, S., Does cholecystokinin induce physiological satiety and sleep?. *Brain Res.* 488: 304-310, 1989.

De Saint Hilaire, Z., Roques, B.P., Nicolaidis, S., Effect of a highly selective central CCK-B receptor agonist: BC-264 on rat sleep. *Pharmacol Biochem. Behav.* 38: 545-548, 1991.

De Saint Hilaire, Z., Charnay, Y., Mikolajewski, R., Gaillard, J-M., Active immunization against insulin affects sleep and feeding in rats. *Physiol. Behav.* 57 (4): 803-806, 1995.

Dement, W., The biological role of REM sleep. En: *Sleep physiology and pathology*. A., Kales (Eds), Lippincott, Philadelphia, pp. 245-265, 1969.

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

Depoortere, H., DeSaint Hilaire, Z., Nicolaidis, S., Intraperitoneal cholecystokinin-8 induces atypical somnolence and EEG changes. *Physiol. Behav.* 48: 873-877, 1990.

Dewasmes, G., Duchamp, C., Bothorel, B., Candas, V., Sleep changes in fasting rats after chronic glycerol feeding. *Physiol. Behav.* 50 (3): 537-541, 1991.

Driver, H.S., Rogers, G.G., Mitchell, D., Borrow, S.J., Allen, M., Luus, H.G., Shapiro, C.M., Prolonged endurance exercise and sleep disruption. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 903-907, 1994.

Droste C., Greenlee, M. W., Schreck, M., Roskamm, H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23(3):334-42, 1991.

Drucker-Colín, R., The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav. Brain Res.*, 69: 1117-1124, 1995.

Duffy, F. *Topographic mapping of brain electrical activity*. Ed. Butterworths. 1986.

Duffy, F., Iyir, D. Y Surwillo. *Clinical electroencephalographic and topographic brain mapping*. Ed. Springer-Verlag. 1989.

Duncan, G.E., Johnson, K.B. y Breese, G.R., Topographic patterns of brain activity in response to swim stress: assessment by 2-deoxyglucose uptake and expression of Fos-like immunoreactivity. *J. Neurosci.* 13: 3932-3943, 1993.

Eberlien, G.A., Eysselein, V.E., Goebell, H., Cholecystokinin-58 is the major molecular form in man, dog and cat but not in pig, beef and rats intestine. *Peptides.* 9: 993-998, 1988.

Ehlers, C. L., Redd, T.K., Henriksen, S.J., Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology.* 42: 467-474, 1986.

Eisenman, J.S., *Electrophysiology of the anterior hypothalamus: thermoregulation and fever*. In *Pyretic and Antipyretics*. Ed. Milton, Springer, Berlin, pp. 187-217. 1982.

Emoto, H., Koga, C., Ishii, H., Yokoo, H., Yoshida, M., Tanaka, M. A CRF antagonist attenuates stress-induced increases in NA turnover in extended brain regions in rats. *Brain Res.* 627: 171-176, 1993.

Endo, T., Roth, C., Landolt, H.P. Werth. E., Aeschbach, D., Achermann, P., Borbély, A.A. Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am. J. Physiol.* 274: R1186-1194, 1998.

Fara, J.W., Rubinstein, E.H., Sonnenschein, R.R. Visceral and behavioral response to intraduodenal fat. *Science.* 166: 110-111, 1969.

Farrell, P. A., Mikines, K. J., Bach, F. W., Sonne, B., Galbo, H., Plasma beta endorphin immunoreactivity: effects of sustained hyperglycemia with and without prior exercise. *Life Sci.* 39(11):965-71, 1986.

Fatouros, I. G., Goldfarb A. H., Jamurtas A. Z., Angelopoulos T. J., Gao, J. Beta-endorphin infusion alters pancreatic hormone and glucose levels during exercise in rats. *Eur. J. Appl. Physiol.* 76(3):203-8, 1997.

García-García, F., Beltrán-Parrazal, L., Jiménez-Anguiano, A., Vega-González, A., Drucker-Colín, R., Manipulations during forced wakefulness have differential impact on sleep architecture, EEG power spectrum, and Fos induction. *Brain Res. Bull.* 47: 317-324, 1998.

García-García, F., Drucker-Colín, R., Endogenous and exogenous factors on sleep-wake regulation. *Prog. Neurobiol.* 56: 1999.

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

Gilbert, A.K., Lydic, R., Parabrachial neuron discharge in the cat is altered during carbachol-induced REM-like state (Dcarb) . *Neurosci. Lett.* 120: 241-244, 1990.

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

González, C.M., Debilly, G., Valatx, J.L., Jouvet, M., Sleep increase after immobilization stress role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. *Neurosci. Lett.* 2020: 5-8, 1995.

González, C.M., Debilly, G., Valatx, J.L., Noradrenaline neurotoxin DSP-4 effects on sleep and brain temperature in the rat. *Neurosci. Lett.* 248: 93-96, 1998.

González, C.M., Debilly, G., Valatx, J.L., Role of the locus coeruleus in the sleep rebound following two different sleep deprivation methods in the rat. *Brain Res.* 740: 215-226, 1996.

González, C.M., Valatx, J.L., Effects of intracerebroventricular administration of alpha-helical CRH (9-41) on the sleep/waking cycle in rats under normal conditions or after subjection to an acute stressful stimulus. *J. Sleep Res.* 6(3): 164-170, 1997.

González, C.M., Valatx, J.L., Paut, L., Kitahama, K., Jouvet, M., Role of locus coeruleus on the mechanism of the sleep rebound. *J. Sleep.* 3: (Suppl. 1) 92. 1994.

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

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

Hauri, P., Effects of evening activity on early night sleep. *Psychophysiol.* 4: 267-277. 1968.

Hernández-Peón, R., Chavez-Ibarra, G., Morgane, P.J., Timon-Laria, C., Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exp. Neurol.* 8: 93-111, 1963.

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

Hobson, J.A., Sleep after exercise. *Science.* 162: 1503-1505, 1968.

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

Hobson, J.A., Goldberg, M., Vivaldi, E., Riew, D., Enhancement of desynchronized sleep signs after pontine microinjection of muscarinic agonist bethanechol. *Brain Res.* 275: 127-136, 1983.

Hokfelt, T., Herrera-Marschitz, M., Seroogy, K., Gonh, J., Sataines, W.A., Holets, V., Schalling, M., Understed, U., Post, C., Rehfeld, J.F., Frey, P., Fischer, J., Dockray, G., Hamaoka, T., Walsh, J.H., Goldstein, M., Immunohistochemical studies on cholecystokinin (CCK)-immunoreactive neurons in the rat using sequence specific antisera and with special reference to the caudate nucleus and primary sensory neurons. *J. Chem. Neuroanat.* 1: 11-52, 1988.

Hooper, S.L., Moulins, M., Switching of a neuron from one network to another by sensory-induced changes in membrane properties. *Science.* 244: 1587-1589, 1989.

Horne, J.A. y Porter, J.M., Exercise and human sleep. *Nature*. 256: 573-575, 1975.

Horne, J.A., Restitution and human sleep: a critical review. *Physiol. Psychol.* 7: 115-125, 1979.

Horne, J.A., Moore V.J., Sleep EEG effects of exercise with and without additional body cooling. *EEG. Clin. Neurophysiol.* 60: 33-38, 1985.

Houdouin, F., Cespuglio, R., Jouvet, M., Effects induced by electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compounds and sleep parameters in the rat. *Brain Res.* 565: 48-56, 1991.

Hsu, D.T., Chen, F.L. Takahashi, L.K. Kalin, N.H., Rapid stress-induced elevations in corticotropin-releasing hormone mRNA in rat central amygdala nucleus and hypothalamic paraventricular nucleus: an in situ hybridization analysis. *Brain Res.* 788 (1-2): 305-310, 1998.

Innis, R.B., Snyder, S.H., Distinct cholecystokinin receptors in brain and pancreas. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 (11): 6917-6921, 1980.

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

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

Ivy, A.C., Oldberg, E., Contraction and evacuation of gall-bladder caused by highly purified "secretin" preparation. *Proc. Soc Exp. Biol. Med.* 25: 113-115, 1927.

Ivy, A.C., Oldberg, E., Contraction and evacuation of gall-bladder by a purified "secretin" preparation. J. Am. Med. Assoc. 90: 445-446, 1928.

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

Jouvet, M, The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol.* 64: 165-172.1972.

Jouvet, M, Neuromédiateurs et facteurs hypnogenes. *Rev. Neurol. (Paris).*140: 389-400. 1984.

Jouvet, M, Paradoxical sleep as a programming system. *J. Sleep Res.* 7:Suppl 1, 1-5, 1998.

Kalivas, P.W., Latimer, L.G., y Duffy, P., Behavioral and neurochemical effects of corticotropin-releasing factor in the A10 dopamine region. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 242: 757-763.1987.

Kant, G.J., Pastel, R.H., Bauman, R.A., Meininger, G.R., Maughan, K.R., Robinson, T.N., Wanda, L.W., Covington, P.S., Effects of chronic stress on sleep in rats. *Physiol. Behav.* 57 (2): 359-365, 1995.

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

Kapás, L., Obál, F. Jr., Opp, M, R., Johannsen, L., Krueger, J. M., Intraperitoneal injection of cholecystokinin elicits sleep in rabbits. *Physiol. Behav.* 50: 1241-1244, 1991a.

Kapás, L., Obál, F. Jr., Farkas, I., Payne, L.C., Sarry, G., Rubicsek, G., Krueger, J.M., *Physiol. Behav.* 50: 417-420, 1991b

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

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

King, C., Masserano, J.M., Cood, E., Santos, N.N., Byrne, W.L., Endorphin causes naloxone-reversible hyposomnia in cats. *Sleep Res.* 5: 183-185.1976.

King, C., Masserano, J.M., Cood, E., Byrne, W.L., Effects of beta-endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behavior of cats. *Sleep.* 4(3): 259-262.1981.

Kleitman, N., y Camille, N., Studies on the physiology of sleep. VI. The behavior of decortical dogs. *Am. J. Physiol.* 1932. 100: 474-481.1932.

Koob, G.F., Swerdlow, N., Seeligson, M., Eaves, M., Sutton, R., Rivier, J., y Vale, W., Effects of alpha-fluphanthixol and naloxone on CRF-induced locomotor activation. *Neuroendocrinology.* 39: 459-464.1984.

Kovalzon, V., y Tsibulsky, V., Rem sleep deprivation, stress and emotional behavior in rats. *Behavioral Brain Res.*14: 235-245.1984.

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

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

Kvetnansky, R., Gewirtz, G.P., Weise, V.K., Kopin, I.J., Catecholaminergic-synthesizing enzymes in the rat adrenal gland during exposure to cold. *AM. J. Physiol.* 220 (4): 928-931, 1971a.

Kvetnansky, R., Gewirtz, G.P., Weise, V.K., Kopin, I.J., Synthesis of adrenal catecholamines in rats during and after immobilization stress. *Endocrinology.* 89(1): 46-49, 1971b.

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

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

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

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

Magnes, J., Moruzzi, G., Pompeino, O., Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.* 99:33-37. 1961.

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

Mansbach, R. S., Lorenz, D. N., Cholecystokinin (CCK-8) elicits prandial sleep in rats. *Physiol. Behav.* 30: 179-183, 1983.

Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., et al., Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neurosci.* 8: 831-835, 2000.

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

Martin H.J. The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. En Kandel E, Schwartz J and Jessel T. *Principles on Neural Science.* 3th Edition, Elsevier Science Publishing, pp. 777-791, 1991.

Matsumoto, J., Nishisho, T., Sudo, T., Sadahiro, T. y Miyoshi, R., Influence of fatigue on sleep. *Nature.* 218: 177-178, 1968.

Matsumoto, K., Matsui, T., Kawamori, M., The effects of forced exercise on the sleep of rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 37 (2): 505-509, 1982.

McEwen, B., Stress and hippocampal plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 22:105-122, 1999.

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

McMurray, R. G., Fafrowicz J. F., Berry, M. The endorphin response of woman to sleep loss and exercise. *Aviat Space Environ Med.* 59(2):129-32, 1988.

McMurray, R.G., Hill, D., Field, K., M. Diurnal variations of beta-endorphin at rest and after moderate intensity exercise. *Chronobiol Int.* 7(2):135-42, 1990.

Meerlo, P., Bertrand, J., y Daan, S., Social stress induces high intensity sleep in rats. *Neurosci. Lett.* 225: 41-44, 1997.

Menzaghi, F., Heinrichs, S.C., Pich, E.M., Weiss, F., Koob, G.F., The role of limbic and hypothalamic corticotropin-releasing factor in behavioral responses to stress. *Ann. N Y Acad. Sci.* 697: 142-154, 1993.

Mitsugi, N., Arita, J., Kimura, F., *Neuroendocrinology.*51: 93-96.1990.

Moran, T.H., Robinson, P.H., Goldrich. M.S., McHugh, P.R., Two Brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral action. *Brain Res.* 362: 175-179.1986.

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

Murton, S.A., Tan, S.T., Prickett, T.C., Framton, C., Donald, R.A., Hormone responses to stress in patients with major burns. *Br. J. Plast surg.* 51(5): 388-392, 1998.

Niedermeyer, E., Lopez Da Silva, F., *Electroencephalographic; basic principles, clinical applications and related fields.* Ed. 2^a Edition. Urban and Schwarzenberg. 1987.

Niehoff, D.L., Quantitative autoradiographic localization of cholecystokinin receptors in rat and guinea pig brain using 1251-Bolton-Hunter-CCK8. *Peptides.* 10: 265-274, 1989.

Norgren, R., Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience.*3: 207-213.1978.

O'Connor, P.J., Youngstedt, S.D., Influence of exercise on human sleep. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 23: 105-134, 1995.

Obal, Jr., F., Effects of peptides (DSIP, DSIP analogues, VIP, GRF y CCK) on sleep in the rat. *Clin. Neuropharmacol.*9: 459-461.1986.

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

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

Ondetti, M.A., Pluscec, J., Sabo, E.F., Sheehan, U.T., Williams, N.J., Synthesis of cholecystinin-pancreozimin. I. The C-terminal dodecapeptide. J. Am. Chem. Soc. 92: 195-199.1970.

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

Opp, M.R., Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. Physiol. Behav. 63: 67-74.1997.

Passaro, E. Jr., Debas, H., Oldendorf, W., Yamada, T., Rapid appearance of intraventricular adminisetered neuropeptides in the peripheral circulation. Brain Res. 241: 335-340.1982.

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

Pierce E. F., Eastman N. W., McGowan R. W., Tripathi, H., Dewey W. L., Olson K. G. Resistance exercise decreases beta-endorphin immunoreactivity. Br. J. Sports Med. 28(3):164-6.1994.

Pierce E. F., Eastman N. W., Tripathi, H. L., Olson K. G., Dewey W. L. Beta-endorphin response to endurance exercise:relationship to exercise dependence. Percept. Mot. Skills 77(3pt1):767-70.1993.

Pierce E. F., Eastman N. W., Tripathi, H. L., Olson K. G., Dewey W. L. Plasma beta-endorphin immunoreactivity: response to resistance exercise. J. Sports Sci. 11(6):499-52.1993

Pivik, R., McCarley, R., y Hobson, A., Eye movement-associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep. *Brain Res.* 121: 59-76.1977.

Przewlocka, B., Mogilnicka, E., Lason, W., Van Lujtelaar, E., Coenen, A.M., Deprivation of REM sleep in the rat and the opioid peptides beta-endorphin and dynorphin. *Neurosci. Letters.* 70: 138-142, 1986.

Price, M.L., Curtis, A.L., Kirby, L.G., Valentino, R.J., Lucki, I., Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacol.* 18: 492-502.1998.

Prospéro-García, O., Tilman, O., Drucker-Colín, R., Cerebroventricular infusion of cholecystokinin (CCK-8) restores REM sleep in parachlorophenylalanine (PCPA)-pretreated cats. *Neurosci. Lett.*, 78: 205-210.1987.

Puizillout, J.J., Foutz, A.S., Vago-aortic nerves stimulation and REM sleep: evidence for a REM-triggering and a REM-maintenance factor. *Brain Res.* 111: 181-184.1976.

Radulovic, J., Sydow, S., Spiess, J., Characterization of native corticotropin-releasing factor receptor type 1 (CRFR1) in the rat and mouse central nervous system. *J. Neurosci. Res.* 54: 507-521.1998.

Rampin, C., Cespuglio, R., Chastrette, N., Jouvet, M., Immobilization stress induces a paradoxical sleep rebound in the rat. *Neurosci. Lett.* 126: 133-118.1991.

Riou, F., Cespuglio, R., Jouvet, M., Endogenous peptides and sleep in the rat. II. Peptides without significant effect on the sleep-waking cycle. *Neuropeptides.* 2: 255-258.1982a.

Riou, F., Cespuglio, R., y Jouvet, M., Endogenous peptides and sleep in the rat. III. The hypnogenic properties of vasoactive intestinal polipeptide. *Neuropeptides*.2: 265-277.1982b.

Rivier, C.L., Plotsky, P.M., Mediation by corticotropin-releasing factor (CRF) or adrenohypophyseal hormone secretion. *Annu. Rev. Physiol.* 48: 475-494, 1986.

Rivier, C.L., Rivier, J., Wale, W., Inhibition of adrenocorticotropic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science*. 218: 377-379.1982.

Rojas-Ramírez, J.A., Crawley, J.N., Mendelson, W.B., Electroencephalographic analysis of the sleep-inducing actions of cholecystokinin. *Neuropeptides*.3:129-138, 1982.

Rubistein, E.H., Sonnenschein, R.R., Sleep cycles and feeding behavior in the cat, role of gastrointestinal hormones. *Acta cient. Venez.* 22: 125-128, 1971a.

Rubistein, E.H., Sonnenschein, R.R., Increased REM sleep in the cat after food intake. En: *Proc. of the 25th International Congress of physiological Sciences*. 9: 482, 1971b.

Rubistein, E.H., Postprandial drowsiness. *J. AM. Med Ass.* 222: 703, 1972.

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

Sakai, K., Central Mechanisms of Paradoxical Sleep. *Brain Development*.8:402-407.1986.

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

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

Sakai, K., Executive mechanisms of paradoxical sleep. Arch. Ital. Biol. 126:239-257. 1988.

Sangiah, S., Caldwell, D.F., Reduction of rapid eye movement (REM) sleep by glucose alone or glucose and insulin in rats. Life sci. 42 (15): 1425-1429. 1988.

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

Sarnyai, Z., Neurobiology of stress and cocaine addiction. Studies on corticotropin-releasing factor in rats, monkeys, and humans. Ann. N Y Acad. Sci. 851:371-387. 1988.

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

Schasfoort, E.M.C., De Bruin, L.A. y Korf, J., Mild stress stimulates rat hippocampal glucose utilization transiently via NMDA receptors, as assessed by lactography. Brain Res. 475: 57-63. 1987.

Schwarz L., Kindermann W. Beta-endorphin, catecholamines, and cortisol during exhaustive endurance exercise. *Int. J. Sports Med.* 10(5):324-8,1989.

Schwarz L., Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 13(1):25-36,1992.

Seyle, H., A Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature.*138:22-25, 1936.

Seyle, H., *The stress of life.* McGraw-Hill, New York. 1956.

Shapiro, C.M., Bortz, R., Mitchell, D., Barnel, P., Jooste, P., Slow wave sleep: a recovery period after exercise. *Science.* 214: 1253-1254,1981.

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

Shiromani, P.J., McGinty, D.J., Pontine neuronal response to local cholinergic infusion: relation to REM sleep. *Brain Res.*386:20-31,1986.

Sieber-Dario, J.A., Da Costa-Lopes, R.P., Geraldo-Freitas, C., Aparecida-Paschoalini, M., Marino-Neto, J., Electrographic patterns of postprandial sleep after food deprivation or intraventricular adrenaline injections in pigeons. *Brain Res. Bull.* 39:249-254,1996.

Siegel, J.M., Gordon, T., Paradoxical sleep deprivation in cat. *Science.*148:978-980,1965.

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

Taylor D. V., Boyajian J. G., James N., Woods, D., Chicz-Demet A., Wilson A. F., Sandman C. A. Acidosis stimulates beta-endorphin release during exercise. *J. Appl. Physiol.* 77(4): 1913-8,1994.

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

Tendzegolskis, Z., Viru, A., Orlova, E. Exercise-induced changes of endorphin contents in hypothalamus, hypophysis, adrenals and blood plasma. *Int. J. Sports Med.* 12(5): 495-7,1991.

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

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

Tobler, I., Borbély, A. A., Effects of 20 min forced locomotion on sleep and EEG spectra of the sleep. *En Sleep '90*, Pontenagel Press, Bochum. pp. 102-105, 1990c.

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

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

Westrin, A., Engstrom, G., Ekman, R., Traskman-Bendz, L., Correlations between plasma-neuropeptides and temperament dimensions differ between suicidal patients and healthy controls. *J. Affect Disord.* 49 (1): 45-54, 1998.

Wetzel, W., Balschun, D., Janke, S., Vogel, D., Wagner, T., Effects of CLIP (Corticotropin-like intermediate lobe peptide) and CLIP fragments on paradoxical sleep in rats. *Peptides.* 15: 237-241, 1994.

Wittert, G.A., Or. H.K. Livesey, J.H., Richards, A.M., Donald, R.A., y Espiner, E.A., Vasopresin, corticotropin-releasing factor, and pituitary adrenal responses to acute cold stress in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 (3): 750-755, 1992.

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