

03040

6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO DE NEUROBIOLOGIA

EFFECTOS DE LA LESION EXCITOTOXICA DEL ESTRIADO SOBRE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA DURANTE EL CICLO VIGILIA SUEÑO EN LA RATA ALBINA

290594

T E S I S

Para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)

Presenta:

M.C. JUAN MENA SEGOVIA

Tutor: Dra. M. Magdalena Giordano Noyola

Juriquilla, Qro.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

EFFECTOS DE LA LESION EXCITOTOXICA DEL ESTRIADO SOBRE LA ACTIVIDAD  
ELECTROENCEFALOGRAFICA DURANTE EL CICLO VIGILIA SUEÑO EN LA RATA  
ALBINA

Presenta:

Juan Mena Segovia

Médico Cirujano

Centro de Neurobiología  
Universidad Nacional Autónoma de México

Para obtener el grado de:  
Maestro en Ciencias (Neurobiología)

Tutor:  
Dra. M. Magdalena Giordano Noyola



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

# CENTRO DE NEUROBIOLOGIA

CAMPUS UNAM - UAQ JURIQUILLA  
Km. 15 CARRETERA QRO.-S.L.P.  
JURIQUILLA, QRO. C.P. 76230

Los miembros del jurado de examen certificamos que la tesis elaborada por: Juan Mena Segovia, cuyo título es: "Efectos de la lesión excitotóxica del estriado sobre la actividad electroencefalográfica durante el ciclo vigilia sueño en la rata albina" se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente	Dr. León Federico Cintra McGlone	
Secretario	Dra. María Corsi Cabrera	
Primer Vocal	Dra. María Magdalena Giordano Noyola	
Suplente	Dr. Miguel Condés Lara	
Suplente	Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá	

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Plasticidad Cerebral del Centro de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. Magda Giordano Noyola, con el apoyo de una beca para estudios de Maestría otorgada por el CONACyT y una beca complementaria otorgada por la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM.

*A Icnelia, por estar siempre*

*A mis padres, por el apoyo incondicional*

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Magda Giordano, por su asesoría académica y su visión siempre optimista y equilibrada, al igual que su paciencia y apoyo.

Al Dr. León Cintra por su enseñanza y apoyo técnico, así como a Pilar Durán y Agustín Galván por el tiempo que dedicaron a este trabajo.

A la Dra. María Corsi, el Dr. Miguel Condés y el Dr. Roberto Prado que, como miembros del Comité de Examen, aportaron sus valiosos comentarios y sugerencias para el mejoramiento de esta tesis.

Al Dr. Oscar Prospéro y el Dr. Raúl Paredes por su apoyo y su participación desinteresada en este proyecto.

Al Dr. Alejandro Cravioto y la Dra. Teresa Cortés, así como al departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, particularmente al Dr. Fermín Valenzuela y al Dr. Eusebio Contreras por el apoyo otorgado para poder realizar la Maestría.

A la Unidad de Instrumentación Electrónica por su soporte técnico.

A la Unidad de Análisis de Imágenes.

A Leopoldo Gonzalez, Carmen Mejía, Víctor Pérez, Soledad Mendoza y Pilar Galarza por la ayuda otorgada para hacer posible este trabajo.

Al M.V.Z. José Martín García, encargado del bioterio del CNB, por las facilidades otorgadas.

A mis compañeros de laboratorio, Fernando, Claudia y Verónica.

A mis compañeros de aulas durante la maestría, pero en particular a Hector, Rafa y Eileen por ser cómplices de nuestro pequeño proyecto de los martes en la tarde.

## INDICE

Resumen	i
Summary	ii
Introducción	iii

## CAPITULO I

### GANGLIOS BASALES

1.1. Anatomía	1
1.1.1. Estriado	1
1.1.1.1. Citología	2
1.1.1.2. Neuroquímica	3
1.1.1.3. Conexiones	5
1.1.2. Globo pálido	8
1.1.3. Núcleo subtalámico	11
1.1.4. Substancia Nigra	12
1.2 Fisiología	13
1.3. Disfunción de los ganglios basales	17
1.3.1. Enfermedades neurodegenerativas	17
1.3.1.1. Enfermedad de Huntington	19
1.3.2. Modelos experimentales mediante lesiones excitotóxicas	21



## CAPITULO II

### LOS GANGLIOS BASALES Y SU POSIBLE PARTICIPACION EN LA REGULACION DEL CICLO SUEÑO VIGILIA

II.1. Generalidades	22
II.2. Regulación del sueño y la interacción con los GB	24
II.3 Estudios sobre las alteraciones en el sueño y en el patrón electroencefalográfico en las enfermedades neurodegenerativas que afectan a los ganglios basales	27
II.4 Estudios experimentales que involucran a los ganglios basales en el ciclo sueño vigilia	31

## CAPITULO III

### SECCION EXPERIMENTAL

III.1. Hipótesis	33
III.2. Objetivos	33
III.3. Metodología	
III.3.1. Generalidades	33
III.3.2 Animales	34
III.3.3. Grupos	34
III.3.4. Cirugía	34
III.3.5. Procedimiento	35
III.3.6. Actividad locomotora	35
III.3.7. Estados de vigilancia	36
III.3.8 Análisis histológico	37
III.3.9 Análisis estadístico	40

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

IV.1. Actividad locomotora	42
IV.2. Estados de vigilancia	45
IV.3. Análisis histológico	56

## CAPITULO V

DISCUSION	61
-----------	----

## CAPITULO VI

CONCLUSIONES	71
--------------	----

REFERENCIAS	72
-------------	----

## ABREVIATURAS

AChE	Acetilcolinesterasa
AK	Acido kaínico
ANDEVA	Prueba de análisis de varianza
AVT	Area ventral tegmental
CM	Núcleo centromediano talámico
cps	Ciclos por segundo
CPU	Caudado y putamen
DT	Distonia de torsión
EEG	Electroencefalograma
EH	Enfermedad de Huntington
EMG	Electromiograma
EP	Enfermedad de Parkinson
GB	Ganglios basales
GP	Globo pálido
GPE	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno
LTD	Núcleo lateral dorsal
MOR	Movimientos oculares rápidos
NA	Núcleo accumbens
NADPH	Nicotinamido adenin dinucleótido fosfato
NEP	Núcleo entopeduncular
NST	Núcleo subtalámico
NTPP	Núcleo tegmental pedúnculo pontino
PV	Pálido ventral
RD	Rafe dorsal
SGT	Síndrome de Gilles de la Tourette
SI	Sustancia innominata
SN	Sustancia nigra
SNC	Sustancia nigra compacta
SNR	Sustancia nigra reticulata
TAN	Neuronas tónicamente activas
TO	Tubérculo olfatorio
VLPO	Area ventrolateral preóptica

## RESUMEN

Las lesiones excitotóxicas del estriado han mostrado inducir un incremento en la actividad locomotora espontánea nocturna en roedores (Fibiger, 1978); este incremento ha sido interpretado como el resultado de una pérdida de la inhibición sobre las estructuras de salida de los ganglios basales. Se ha descrito que los pacientes que sufren la enfermedad de Huntington (EH) muestran movimientos coreicos durante la fase de vigilia del ciclo circadiano. Estos movimientos desaparecen durante las fases profundas del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), probablemente como resultado de la pérdida del tono muscular en éste último. Además, los pacientes con EH muestran un ciclo de sueño anormal, con actividad delta irregular y una reducción generalizada de la amplitud del EEG, disminución de la eficiencia del sueño, menor cantidad de sueño de ondas lentas y cambios en la duración de sueño MOR. (Shista y cols., 1974 ; Wiegand y cols., 1991).

Para caracterizar los cambios en los patrones del sueño después de las lesiones excitotóxicas en el estriado, ratas macho Sprague-Dawley fueron implantadas y posteriormente lesionadas, y la actividad locomotora y electrocorticográfica (ECoG) fue registrada durante 4 ó 24 horas antes de la lesión, 7 y 30 días después de la lesión. Los resultados muestran un incremento significativo en la actividad locomotora durante la fase oscura a los 7 días después de la lesión sin encontrarse cambios en la actividad ECoG, mientras que a los 30 días después de la lesión desaparecen los cambios en locomoción y sí se encuentra un incremento en la actividad rápida electrocorticográfica en el grupo experimental, en comparación con el grupo control. Esto puede estar relacionado con un incremento en la vigilia a expensas de sueño de ondas lentas.

## SUMMARY

· Striatal excitotoxic lesions have been shown to induce increased nocturnal spontaneous locomotor activity in rodents (Fibiger, 1978), and this deficit has been interpreted to be the result of a loss of inhibition over output structures of the basal ganglia. Indeed, patients suffering from Huntington's disease show severe choreic movements during the wake phase of the daily cycle. These movements subside during the deep phases of slow-wave sleep and the rapid eye movement (REM) sleep, probably as a result of the loss of muscle tone. In addition, Huntington's disease patients show an abnormal sleep cycle, with irregular delta activity and a generalized reduction of EEG amplitude, diminished sleep efficiency, less slow-wave sleep and changes in duration of REM sleep (Shista et al, 1974; Wiegand et al., 1991).

In order to characterize the changes in sleep patterns after striatal excitotoxic lesions, Sprague-Dawley male rats were implanted, lesioned and their 4 or 24-hour locomotor and ECoG activity recorded during baseline, 7 and 30 days post lesion. Results show a significant increase in locomotor activity during the dark phase 7 days post lesion while an increase in ECoG's rapid activity in the experimental group at 30 days post lesion, in comparison to the control group. This could be related to an increase in wakefulness at the expense of slow wave sleep.

## INTRODUCCION.

Los ganglios basales (GB) son un grupo de núcleos situados debajo de la corteza cerebral cuya función involucra, entre otros procesos, la organización del movimiento a través de un circuito en el cual participan la corteza y el tálamo. El estriado, el principal de este grupo de núcleos, recibe toda la información proveniente de la corteza de forma organizada y la distribuye por proyecciones predominantemente gabaérgicas al resto de los núcleos de los GB. Esta proyección inhibitoria produce una disminución en la inhibición tónica de éstos núcleos que proyectan hacia las estructuras blanco con las cuales mantienen una relación eferente.

El estudio de algunas patologías en el sistema nervioso central ha servido para caracterizar las funciones de las estructuras que están afectando; de esta manera, la enfermedad de Huntington, que se caracteriza por atrofia del estriado y en menor grado de la corteza frontal y parietal, produce un cuadro clínico caracterizado por deterioro en el intelecto y otras funciones mentales superiores y por alteración importante del movimiento. Adicionalmente diversos autores han descrito alteraciones en el patrón de sueño vigilia en pacientes con EH. De acuerdo a esta evidencia, sería posible pensar en que un daño en el estriado podría influir sobre algún factor de la regulación del sueño.

Un modelo experimental de acercamiento al estudio del estriado se basa en las lesiones mediante agentes excitotóxicos que producen muerte celular en el sitio cercano de la inyección, intentando semejar las condiciones patológicas de este núcleo en la EH. Experimentalmente, se ha descrito que este modelo es capaz de generar alteraciones locomotoras así como cambios en la conducta y el aprendizaje del animal. Por esta razón, hemos considerado a este modelo para reproducir las alteraciones en el sueño observadas en humanos antes descritas y como una posibilidad de acercamiento a la integración de las funciones estriatales.

En conclusión, el presente estudio pretende determinar si las modificaciones anatómo-patológicas del estriado mediante una lesión pueden estar modificando el patrón de sueño-vigilia de manera similar a como ocurre en la EH, estableciendo de esta manera una relación funcional entre los ganglios basales y las estructuras reguladoras del sueño.

## CAPITULO I

### GANGLIOS BASALES

#### I.I. Anatomía

Los ganglios basales (GB) son un grupo de núcleos subcorticales (sustancia gris) constituidos por el estriado, el cual a su vez está conformado por los núcleos caudado y putamen (CPU) y el globo pálido (GP), además de dos estructuras en el tallo encefálico, el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia nigra (SN). Estos núcleos están involucrados en el control de las funciones motoras principalmente, aunque también están relacionados con ciertas funciones cognitivas. Además de las estructuras mencionadas, diversas regiones guardan relaciones directas con este grupo de núcleos; estas son, la corteza cerebral, el núcleo accumbens (NA), la sustancia innominata (SI), el tubérculo olfatorio (TO), el núcleo tegmental pedúnculo pontino (NTPP), el tálamo y el cuerpo amigdalóide, entre otros (Parent & Hazrati, 1995a).

#### I.1.1. Estriado

El estriado es el principal núcleo dentro de los GB, y gran parte de su importancia radica en la proyección masiva que recibe de la corteza cerebral. Esta proyección, que se encuentra topográficamente distribuida, constituye la principal vía de entrada de los GB y que, en conjunto con la salida hacia el tálamo, constituyen un circuito neuronal de convergencia / divergencia de la información a través de canales altamente específicos (Chevalier & Deniau, 1990; Heimer et al., 1995).

Funcionalmente se encuentra dividido en una porción dorsal y una porción ventral que, aunque comparten muchas características de citoarquitectura y neuroquímica así como de conectividad aferente, difieren en cuanto al tipo de información que procesan, la topografía particular de eferentes y las subdivisiones por neurotransmisores. La porción dorsal del estriado es la parte principal de este



núcleo. Es rostralmente redondo y angosto en su parte caudal, y recibe entradas de la corteza. Se encuentra limitado por los ventrículos laterales, el núcleo lecho de la estría terminalis y el GP. En los mamíferos superiores el núcleo caudado y el putamen se encuentran separados por la cápsula interna, lo cual no sucede en los roedores, razón por la cual es difícil su diferenciación. El estriado ventral también recibe entradas de la corteza, específicamente de las áreas allocortical, perialocortical y proisocortical. Está formado por las partes ventromediales del estriado, el NA y las células medianas del TO. Sus límites lateral y rostral están formados por la cápsula externa (Heimer et al., 1995; Joel & Weiner, 2000).

#### 1.1.1.1. Citología

El estriado está compuesto por una vasta población neuronal de aproximadamente 2.79 millones de neuronas por hemisferio (Oorschot, 1996), y que consta principalmente de dos tipos neuronales; las neuronas espinosas medianas o neuronas de proyección, que forman un 90 a 95% del territorio estriatal y se encuentran agrupadas en complejos geométricos de redes tridimensionales, y los diferentes tipos de interneuronas (Graybiel et al., 1979).

Las neuronas espinosas medianas, inicialmente descritas por Kemp y Powell en 1971 como interneuronas (cf. Graybiel & Ragsdale, 1983), forman la mayor parte de un grupo de neuronas medianas estriatales, pero que, a diferencia de los otros subtipos (neuronas medianas sin espinas), se caracterizan por tener una densa población de espinas en sus dendritas distales, mas no en sus dendritas proximales. Su cuerpo celular tiene un diámetro de 12 a 20  $\mu\text{m}$ . Sus axones salen de los límites del estriado y proyectan hacia los núcleos de salida de los GB. Sus proyecciones pueden emitir colaterales al GP y SN, y algunas de ellas alcanzan hasta 3 sitios blanco. Todas las neuronas estriatales de proyección son gabaérgicas, pero las que proyectan al GPE son además mediadas por encefalina, mientras que las proyecciones al globo pálido interno (GPI) o núcleo entopeduncular en la rata y SN, lo son por sustancia P y dinorfina. Además de este tipo celular, existe otra población denominada neuronas

grandes o gigantes, las cuales son de mayor tamaño que las espinosas medianas y pueden o no tener espinas dendríticas. Dependiendo de si cuentan con esta última característica, se han considerado como neuronas de proyección (Graybiel & Ragsdale, 1983).

Existen descritos cuatro tipos de interneuronas estriatales, las cuales poseen diferentes características y están clasificadas de acuerdo con su inmunorreactividad. Las células positivas a acetilcolina, también llamadas neuronas tónicamente activas (TAN) son grandes, forman sinapsis simétricas, poseen numerosas colaterales axonales y reciben aferencias del tálamo, de la corteza y de células de proyección estriatal. Las células positivas a parvalbúmina son células medianas (10 a 25  $\mu\text{m}$  de diámetro del soma), con sinapsis simétricas y uniones estrechas entre células, con densa colateralización axonal concentrada proximalmente al campo dendrítico y reciben aferencias de la corteza. Las células inmunorreactivas a somatostatina también son medianas (12 a 35  $\mu\text{m}$  de diámetro), con sinapsis simétricas, numerosas colaterales axonales (principalmente en la matriz) y reciben aferencias provenientes de la corteza. Finalmente, están las células positivas a calretinina (7 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro), que no están bien descritas aún (Kawaguchi et al., 1995).

#### 1.1.1.2. Neuroquímica

El estriado posee una compartimentalización conocida como organización parche/matriz (o estriosomas/matriz), formada por la segregación de neuronas espinosas medianas, las cuales tienen distintos blancos de proyección, aportando aferencias gabaérgicas a neuronas también gabaérgicas y dopaminérgicas. La división parche/matriz del estriado está relacionada con sus conexiones aferentes y eferentes y con la organización laminar de la corteza; existe la teoría de una proyección cortical de la capa supragranular y la capa 5 superficial a la matriz, y de la proyección de las capas 5 profunda y 6, a los parches. A su vez, las neuronas de la matriz, que son en su gran mayoría neuronas de proyección, mandan sus axones a la SN pars reticulata,

mientras que las neuronas de los parches o estriosomas proyectan a la pars compacta de la misma estructura (Gerfen, 1992).

La compartimentalización histoquímica de los territorios del estriado está dada por la distribución de los diferentes neurotransmisores y las enzimas relacionadas con estos. Inicialmente, la técnica de tinción a acetilcolinesterasa (AChE) se utilizó para distinguir la organización parche/matriz. Las zonas de tinción pobre a AChE, en forma de columnas, se encuentran embebidas dentro de una zona rica en AChE; de esta manera se les denominó estriosomas (o parches), que se encuentran formando laberintos tridimensionales a lo largo del estriado, y comprenden entre el 10 y 20% del territorio estriatal en relación con la matriz (Graybiel, 1990).

Por otro lado, la presencia de receptores  $\mu$  a opiáceos en los parches resulta ser inversa a la tinción a acetilcolinesterasa. La inmunorreactividad a encefalina, dinorfina y sustancia P también coexiste con la presencia de receptores opiáceos y las zonas escasas de AChE, los parches. La neurotensina, por su parte, tiene mayor presencia en las mismas regiones que la encefalina, pero sus receptores se expresan en mayor densidad en las zonas ricas a AChE, la matriz. Por el contrario, algunos péptidos se encuentran en mayor concentración en la matriz, tales como la somatostatina, que se encuentra en relación inversa a la sustancia P, y la nicotinamido adenin dinucleótido fosfato (NADPH) diaforasa. La distribución de células colinérgicas inicialmente fue reportada como homogénea, sin embargo, trabajos con inmunohistoquímica para colin-acetiltransferasa muestran que las células colinérgicas se encuentran restringidas a la matriz. La distribución del neuropéptido Y es homogénea en algunas especies, mientras que en otras se encuentra más concentrado en los parches (Semba et al., 1987).

Los receptores dopaminérgicos en el estriado modulan diferencialmente la eferencia de este núcleo. La dopamina actúa en el estriado principalmente a través de los receptores D1 y D2. La segregación de estos receptores en las neuronas estriatales de proyección es responsable de los efectos opuestos que la dopamina ejerce sobre las vías de salida del estriado, tanto en la llamada vía directa como en la indirecta. Las neuronas de proyección al GP que contienen GABA y encefalina tienen receptores

D2, con efecto neto inhibitorio (inhiben la adenilciclasa), mientras que las neuronas que proyectan a la SN reticulata y que contienen GABA además de dinorfina y sustancia P tienen receptores D1 con efecto excitatorio (estimulan la adenilciclasa). La activación de la vía nigroestriatal produce de esta manera diferentes efectos en las vías de salida del estriado (Gerfen, 2000).

### 1.1.1.3. Conexiones

La aferencia principal a los GB es la entrada glutamatérgica de la corteza cerebral al estriado. Otras entradas importantes son las provenientes del tálamo y la SN pars compacta (SNC), y en menor grado del GP, NST, núcleo del rafe dorsal y NTPP (Parent, 1990). Asimismo, las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo que se localizan en el área ventral tegmental (AVT) y en el área retrorrubral envían una importante aferencia dopaminérgica (Smith & Kiehl, 2000).

Prácticamente todas las áreas corticales mantienen una proyección hacia el estriado (Kitai, 1981). De acuerdo a las entradas corticales, el estriado se ha dividido anatómicamente y funcionalmente en tres partes: el estriado motor, el estriado asociativo y el estriado límbico. El estriado motor está representado en el caudado y putamen dorsolateral en primates y estriado lateral en ratas y es inervado por la corteza motora primaria, la corteza premotora, el área motora suplementaria y el área motora postarcuata. El estriado asociativo se encuentra representado por el putamen rostral y gran parte de la cabeza, cuerpo y cola del caudado en primates, mientras que en la rata se ubica en el estriado medial; es inervado por las áreas asociativas de la corteza incluyendo las áreas 8, 9, 10 y 46 de la corteza prefrontal en primates. Finalmente, el estriado límbico está representado por el núcleo accumbens y las partes ventrales del caudado y putamen (estriado ventral en la rata) y recibe proyecciones provenientes de hipocampo y amígdala, así como de áreas prefrontales relacionadas con funciones límbicas y autonómicas (Joel & Weiner, 2000). Es importante notar que si bien hay inervación diferencial también existe sobreposición de las entradas corticales.

Las aferencias corticales provienen de la capa de células piramidales y de las capas 3 y 6. Las células granulares únicamente tienen proyecciones al estriado. La allocorteza (comprendida por las cortezas piriforme, entorrinal y arquicorteza) por su parte proyecta al estriado por medio de colaterales que van al tálamo (McGeorge & Fauli, 1989). De acuerdo a estudios con peroxidasa de rábano, las neuronas estriatales que reciben las entradas excitatorias convergentes de corteza son las neuronas espinosas medianas (Kitai, 1981).

La organización topográfica proveniente de la aferencia cortical genera un nivel de compartimentalización que si bien no delimita regiones estriatales específicas, sí es capaz de regular regionalmente la función del estriado. Las aferencias corticoestriatales están diseminadas en el eje rostrocaudal. Los patrones resultantes de traslape e interdigitación entre las proyecciones corticales en el estriado aportan un complejo problema de mapeo funcional (Gerfen, 1992).

Las proyecciones tálamoestriatales se originan en los núcleos intralaminares y de la línea media, tálamo ventral, núcleos posterior y posterolateral (en la rata) y el cuerpo geniculado lateral. Estas proyecciones poseen una organización topográfica anterolateral y mediolateral y parecen ser ipsilaterales. Además, se ha demostrado que las mismas células talámicas que proyectan hacia el estriado mandan colaterales a la corteza, particularmente las que se originan en el núcleo reticular talámico (Heimer et al., 1995). Por otro lado, el núcleo centromediano talámico (CM), como parte de los núcleos intralaminares, provee otra entrada glutamatérgica hacia el estriado, regulando la actividad de las neuronas espinosas medianas. Es importante hacer notar que el CM recibe una entrada inhibitoria del GPI, que aunque no hace contacto directo con las células que proyectan al estriado, sí puede estar regulando de manera indirecta su salida excitatoria en un circuito cerrado conformado por estos tres núcleos y que puede estar procesando información de tipo sensoriomotora (Parent & Hazrati, 1995a).

Otra proyección aferente importante es la nigroestriatal, proveniente de la SNC, área ventral tegmental (AVT) y área retrorrubral, y de naturaleza

dopaminérgica. La región del estriado relacionada con funciones sensoriomotoras recibe la proyección de la porción ventral de la SNC; la relacionada con los procesos límbicos se encuentra principalmente inervada por el AVT y la región dorsal de la SNC; y, la región asociativa, recibe la inervación de la porción densocelular de la SNC ventral (Smith & Kieval, 2000; Joel & Weiner, 2000).

Finalmente, existe también una proyección serotoninérgica proveniente del rafe dorsal (RD). Se ha observado que las células estriatales que responden a la estimulación del RD también responden con potenciales postsinápticos excitatorios a la estimulación de la corteza sensoriomotora y han sido identificadas como neuronas espinosas medianas (Kitai, 1981).

Las neuronas gabaérgicas proveen la principal eferencia de los GB inervando los núcleos talámicos, el colículo superior y el NTPP (Hauber, 1998). El estriado proyecta masivamente al GP y la SN a través de neuronas en su mayor parte gabaérgicas, dando lugar a las dos principales vías de salida de los GB y manteniendo una organización topográfica (Kitai, 1981). La porción interna del GP y la pars reticulata de la SN proyectan hacia diferentes blancos sobre los cuales ejercen un efecto tónico inhibitorio mediado por GABA (Alexander & Crutcher, 1990). Las proyecciones palidales y nigrales producen inhibición monosináptica sobre las células tálamo-corticales de los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo (Parent et al., 2000).

Las aferencias corticoestriatales aumentan la actividad de las neuronas estriatonigrales, el aumento en la actividad de disparo de las células estriatales deben inhibir a la SNR y al GPI, y por lo tanto desinhibir las neuronas blanco talámicas, coliculares y tegmentales. La actividad estriatal asociada con movimientos induce un silenciamiento fásico de las neuronas tónicamente activas del GPI y la SNR, acompañado de un inicio robusto de disparos en el colículo superior y el tálamo (Chevalier et al., 1985; Deniau & Chevalier, 1985). Por otro lado, la actividad de la corteza sobre neuronas estriatopalidales resulta también en la inhibición de las neuronas palidales gabaérgicas, lo que provoca finalmente la desinhibición del NST.

El NST provee una fuerte acción excitatoria mediada por glutamato sobre las dos estructuras de salida de los GB: el GPI y la SNR. Es considerado como el principal núcleo de relevo en la llamada vía indirecta, la cual actúa en concierto con la vía directa inhibitoria gabaérgica para modular la actividad GPI/SNR. El NST está bajo el control inhibitorio del GPE, pero las neuronas del GPE no proyectan a las áreas del NST que contienen las neuronas de proyección a GPI/SNR (Alexander & Crutcher, 1990) (Fig. 1).

La función de todas estas interacciones busca finalmente encontrar un balance entre la estimulación y la inhibición. La modulación de este balance antagonístico es dado por el sistema dopaminérgico nigroestriatal y por la organización compleja del circuito estriatal intrínseco (Gerfen, 1992).

### 1.1.2. Globo pálido

El GP de los primates está dividido anatómicamente en segmento interno (GPI) y externo (GPE). En los roedores el núcleo entopeduncular (NEP), ubicado entre las fibras de la cápsula interna, es considerado el homólogo del pálido interno de primates en roedores y otros no primates. El GP se extiende de manera continua por debajo de la comisura anterior hacia la base del cerebro en la región del tubérculo olfatorio. Existe una división entre las porciones ventral y dorsal que es difícil de identificar. La porción ventral, que puede ser confundida con la amígdala, mantiene una continuidad con la porción dorsal. Existe una diferencia en cuanto a inmunorreactividad a sustancia P en el pálido ventral, la cual va desapareciendo en dirección dorsal y caudal. La mayoría de las neuronas en GP dorsal son largas y fusiformes o triangulares con ramas dendríticas separadas, largas, gruesas y lisas, que cubren distancias mayores a 1 mm. Las neuronas pequeñas son raras, y se impregnan difícilmente (Heimer et al., 1995).

El GPI, o NEP, proyecta principalmente al tálamo y a la habénula lateral, considerado este último como un relevo límbico, en un circuito mediado por GABA. Otros blancos de proyección son el NTPP y el colículo superior. Su eferencia se

organiza en dos zonas: el grupo central que manda a tálamo y tegmento mesopontino, y la zona periférica proyecta a la habénula. Este núcleo recibe aferencias de hipotálamo y sustancia innominata. Se le considera una interfase entre los GB y el sistema límbico. Por otro lado, el GPI proyecta también al estriado y en menor grado a la corteza cerebral; esta proyección regula la actividad de las células espinosas medianas del estriado. Así mismo, el GPI forma un circuito cerrado con el núcleo centromediano del tálamo (como fue descrito anteriormente), el cual recibe información sensorial y proyecta hacia el estriado (Parent & Hazrati, 1995a).

El globo pálido externo (GPE) tiene una organización neuronal funcional similar a la del GPI. Se encuentra asociado estrechamente tanto anatómicamente como fisiológicamente con el NST en un circuito cerrado, y debido a esto es considerado un relevo entre el estriado y las estructuras de salida de los GB. El GPE proyecta a la mayoría de las estructuras centrales de los GB así como a núcleos relacionados, incluyendo al estriado, GPI, SNR, NST, núcleo reticular del tálamo y el NTPP. La proyección directa de GPE es particularmente masiva y termina en el soma y las dendritas proximales de las células del GPI y la SNR. Esta situación anatómica, en la cual el GPE es capaz de influir sobre la mayoría de los componentes de los GB, le confiere un lugar jerárquico importante en su circuitería. Por otra parte, sus principales aferentes provienen del estriado y el NST, aportando un alto grado de convergencia de estas entradas sobre las neuronas palidales. Las características inhibitorias y excitatorias de estas estructuras no producen efectos inhibitorios o excitatorios completos, sino patrones complejos o alteraciones en los patrones de disparo. Debido a todas estas características, se ha propuesto que el GPE desempeña un papel importante en el procesamiento de la información cortical (Parent & Hazrati, 1995b).



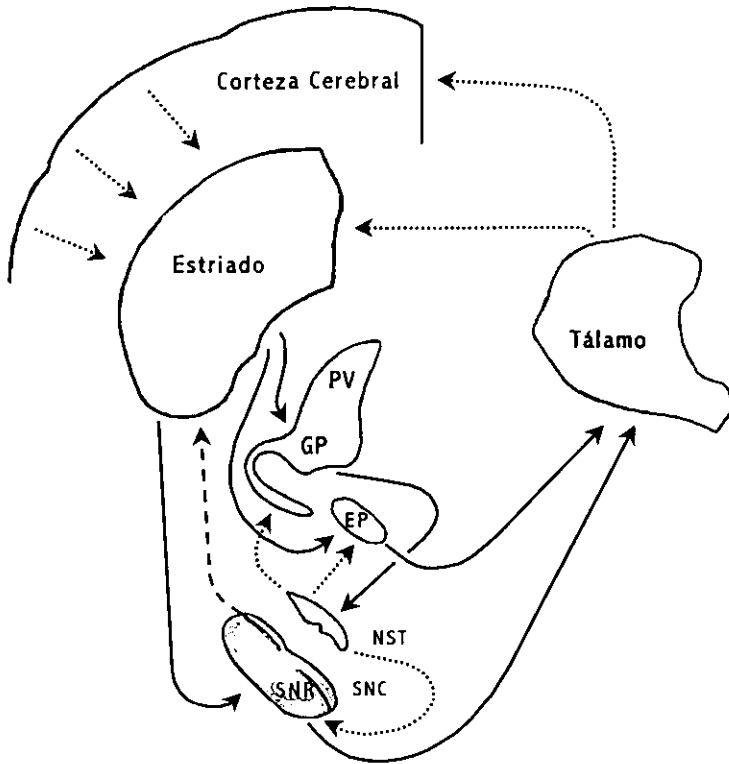


Fig. 1. Esquema que muestra las principales conexiones de los ganglios basales. La situación anatómica de cada núcleo está determinada por el tono en la escala de grises, entre más anterior, más claro el tono con el que está representado. Se muestran las proyecciones gabaérgicas ( — ), glutamatergicas ( ..... ) y dopaminérgicas ( --- ). EP, núcleo entopeduncular (o globo pálido interno); GP, globo pálido (externo); NST, núcleo subtalámico; PV pálido ventral; SNC, sustancia nigra compacta; SNR, sustancia nigra reticulata (J. Mena).

### 1.1.3. Núcleo subtalámico

Es un núcleo pequeño, ovoide, parcialmente encajado en la parte dorsomedial de la base del pedúnculo cerebral, densamente poblado y muy vascularizado. Sus neuronas son de proyección, de tamaño medio, fusiformes o poligonales, con axones largos y con dendritas relativamente largas y delicadas, que contienen un número pequeño o moderado de espinas. Existen dos tipos de terminales axónicas: las que forman sinapsis simétricas (de tipo inhibitorio) y las asimétricas (del tipo excitatorio). No hay evidencia de interneuronas, sin embargo se ha propuesto la existencia de colaterales axónicas de las neuronas de proyección que podrían desempeñar esta función. Las proyecciones del NST son al GP, SN, estriado, corteza, sustancia innominata, NTPP y formación reticular mesencefálica y pontina. El complejo palidal y la SN son los blancos principales. La SNR es un blanco mayor del NST en primates, en menor grado la SNC. Sus fibras terminan a manera de parches, formando sinapsis asimétricas, contribuyendo cada axón a formar más de un parche. La mayoría de las células del NST entran a SNR, pero algunas fibras ascienden por la columna de células dopaminérgicas de SNC a SNR, por lo tanto, el NST puede influir tanto en células dopaminérgicas como no dopaminérgicas. El NST recibe entradas masivas de la corteza y el GPE, y en menor proporción de los núcleos centromediano y parafascicular del tálamo y de otros núcleos del tallo (SN, RD y NTPP). Las proyecciones corticosubtalámicas se originan de toda la corteza (a partir de la capa 5 y colaterales del tracto piramidal) y están bilateralmente distribuidas, manteniendo una organización somatotópica en el NST y proyectando de acuerdo a la distribución de los subterritorios subtalámicos, siendo el sector dorsolateral de predominio sensoriomotor y el ventromedial asociativo. El NST procesa en paralelo información cortical de diferentes tipos y las transmite a GB por canales separados (Parent & Hazrati, 1995b).

#### i.1.4. Substancia Nigra

Localizada en la porción dorsal de la base del pedúnculo cerebral en el mesencéfalo, se divide en una región dorsal, abundante en células (pars compacta, SNC) y una parte central más voluminosa (pars reticulata, SNR), la cual tiene una menor densidad de cuerpos celulares. La SNC (delgada, con una lámina bien definida de células dopaminérgicas) se encuentra adyacente a la parte escasa de células (SNR). La SNR comparte muchas características histológicas con el segmento interno del GP o del NEP en roedores, y ya que ambos representan el lado de salida de los GB, son considerados la misma entidad. La SNR contiene, como el GP, neuronas grandes con largas dendritas lisas. Comparten también similitudes histoquímicas, ya que ambos son densos en sustancia P y EGF e inmunorreactivos a GABA (Hauber, 1998).

Las células dopaminérgicas en el mesencéfalo forman un continuo que incluye la sustancia nigra compacta abundante en células (A9), una agrupación celular localizada medialmente (A10), principalmente en un área referida como área ventral tegmental (AVT), y el grupo celular A8 en el área retrorrubral, que es contigua a la porción caudal de la SNC. Las proyecciones dopaminérgicas ascendentes están caracterizadas por una topografía amplia, medial a lateral, que llega al complejo estriatal completo pero con campos terminales alargados rostrocaudalmente. Existen proyecciones dopaminérgicas adicionales hacia el cuerpo amigdalino, incluyendo la amígdala extendida, los núcleos septales y la corteza cerebral (Joel & Weiner, 2000).

La proyección más importante de la SNC se dirige hacia el estriado a través de la vía nigroestriatal, que es compartida por los grupos celulares A8 y A10. Las fibras de esta vía son delgadas, varicosas y recorren distancias largas. Tanto las fibras provenientes de los grupos A8, A10 como las que nacen en la porción dorsal de la SNC, terminan en la matriz estriatal, mientras que las provenientes de la porción ventral de la SNC, lo hacen en los parches del estriado. Una característica importante de estas terminales dopaminérgicas es que convergen con terminales corticales en las neuronas estriatales, ambas en las mismas espinas dendríticas (Smith & Kieval, 2000).

Las eferencias de la SNR, de naturaleza gabaérgica, son principalmente hacia el tálamo; proyecta al núcleo ventromedial (Deniau & Chevalier, 1985), a la parte magnocelular del núcleo ventral anterior del tálamo, la pars medialis del ventral lateral y pars paralaminaris del dorsal medial, así como al NTPP a manera de parches (Parent & Hazrati, 1995a). La proyección de la SN al colículo superior está involucrada en los movimientos visuales de orientación, fijación visual, conducta de orientación y movimientos sacádicos (Di Chiara et al., 1979).

## 1.2. Fisiología.

El estriado antiguamente fue considerado como un centro al cual se le atribufan funciones cerebrales superiores y sofisticadas tales como los procesos cognitivos. Se consideraba que la forma del núcleo caudado tenía relación con la memoria y la imaginación, de tal manera que si una persona elongaba los “gusanos”, representados por el núcleo caudado, prevenfa la aparición de estas funciones. La visión de este núcleo fue cambiando a lo largo del tiempo; en el siglo XVIII fue considerado como centro receptor de todas las sensaciones, y no fue hasta el siglo XIX cuando se hizo énfasis en la función motora (Divac & Oberg, 1979).

Actualmente, al estriado se le relaciona con diversas funciones motoras tales como la regulación de la postura, la iniciación y el control del movimiento, la ejecución automática de movimientos motores aprendidos y la transformación de una decisión a un movimiento. Por otra parte se ha retomado su participación en diversas funciones cognitivas, tales como la memoria, aprendizaje implícito o de hábito y la elaboración de la estrategia de aprendizaje, teniendo además la capacidad de realizar un alto nivel de integración (Albin et al., 1989; Divac & Oberg, 1979; Divac, 1991; Graybiel, 1998).

La función estriatal ha sido definida como un proceso básico de desinhibición. Los núcleos de salida de los GB, la SNR y el GPI, mantienen una inhibición tónicamente activa sobre los núcleos blanco de proyección de los GB. El aumento en la actividad estriatal produce la inhibición de los núcleos de salida y, por lo tanto,

una desinhibición de las estructuras blanco (Chevalier et al., 1985; Deniau & Chevalier, 1985). Normalmente las neuronas estriatales, cuando el animal se encuentra en descanso, se mantienen en silencio, mientras que las neuronas de la SNR y el GPI emiten un flujo regular y sostenido de impulsos que superan los 100 disparos por segundo. De acuerdo a esto, el incremento en el disparo de las células estriatales debe inhibir a la SNR y el GPI y producir desinhibición en las neuronas talámicas, coliculares y tegmentales, como blancos de los ganglios basales. El aumento en la actividad de estos núcleos no se debe propiamente al efecto de la desinhibición sino más bien a que las células desinhibidas quedan expuestas a una variedad de estímulos excitatorios que determinarán su actividad (Chevalier & Deniau, 1990).

El manejo de la información en los ganglios basales se procesa en vías paralelas y esta se mantiene segregada a lo largo de las proyecciones que unen a la corteza con los ganglios basales y el tálamo; este circuito finalmente desemboca en la corteza frontal. La salida estriatal se procesa a través de dos rutas diferentes, la directa y la indirecta, las cuales son inhibitorias y van en paralelo pero modulan de manera diferente la actividad de los núcleos de salida (NEP o GPI /SNR). La vía directa conecta monosinápticamente las neuronas GABA/Sustancia P estriatales con los núcleos de salida; su activación tiende a desinhibir la fase talámica del circuito. Por el contrario, la vía indirecta pasa primero por el segmento externo del GP a través de las proyecciones estriatales que contienen GABA y encefalina, para llegar finalmente a los núcleos de salida vía el NST, por medio de una proyección excitatoria glutamatérgica. El GPE mantiene un tono alto de descarga espontánea ejerciendo un efecto inhibitorio sobre el NST. La activación de esta vía indirecta tiende a suprimir la actividad del GPE y por lo tanto a desinhibir al NST, aumentando la proyección excitatoria en los núcleos de salida e incrementando la inhibición de sus blancos eferentes dentro del tálamo. Los dos sistemas eferentes estriatales tienen efectos opuestos sobre los núcleos de salida de los GB y por lo tanto sobre los blancos talámicos de salida estriatal (Alexander & Crutcher, 1990).

La iniciación motora está asociada con la inhibición de estos núcleos de salida. Diversos neurotransmisores entran en juego durante la iniciación motora rápida a

cargo del estriado, particularmente la dopamina, a través de la activación de los receptores D2, y el glutamato, mediante la activación de los receptores NMDA. Esta estrecha interacción de los receptores D2-NMDA controla la actividad de las neuronas de proyección estriatopallidales y finalmente la respuesta motora. De acuerdo con evidencia reciente, parecería haber una cierta predominancia de la vía indirecta sobre la directa, al menos en animales. La actividad del globo pálido (específicamente el núcleo entopeduncular) varía en comparación con la actividad de la SNR ante la influencia de GABA y glutamato aportado ya sea por el estriado (vía directa) o por el GPE y NST (vía indirecta), aun cuando ambos son considerados como estructuras de salida de los GB. De esta manera se establece una diferencia funcional entre ambos núcleos. Por otra parte, la actividad del NST sobre el GP, NEP y SNR tiene una importancia fundamental, al grado que su inactivación facilita la respuesta de iniciación motora (Hauber, 1998).

La proyección cortical al estriado procede de casi todas las áreas de la corteza cerebral, razón por la cual es muy vasta y requiere de un alto grado de convergencia, lo cual también se observa en la proyección estriatopallidal. Estos dos niveles de convergencia masiva sugieren que los GB están involucrados en la integración de muchos tipos de información representados en la corteza para planear o seleccionar una acción de todas las posibilidades que se encuentran compitiendo (Berns & Sejnowski, 1998). Esta proyección cortical se encuentra formando cúmulos de laberintos parcialmente interconectados que incluso pueden sobreponerse de manera selectiva y muy precisa, por ejemplo en relación a las áreas motoras y sensoriales en las que se encuentra representada determinada área del cuerpo. La entrada cortical en módulos, y que en el estriado se observan como matriosomas, funcionan formando nuevas asociaciones dentro del estriado y seleccionando qué entradas corticales podrán tener una activación de salida, determinada principalmente por la fluctuación en la actividad de las células estriatales. La convergencia de la información cortical en los matriosomas podría permitir cambios graduales en las relaciones de entrada y salida de poblaciones particulares de neuronas estriatales. Esta naturaleza de amplificación del reordenamiento corticoestriatal, dependiendo de la repetición

de patrones coherentes de entradas corticales particulares, puede subyacer en parte el aprendizaje gradual mediado por los GB. Las interneuronas colinérgicas desempeñan un papel muy importante en este contexto. Tienen la característica de ser tónicamente activas (TAN) y adquieren respuestas condicionadas de manera muy gradual durante el curso del entrenamiento; esto último va de acuerdo con la adquisición lenta del aprendizaje implícito, que tiene su base en las asociaciones que se establecen entre estímulo y respuesta (E-R). Las células TAN pueden brindar una función importante en la adquisición gradual de patrones ER nuevos en las neuronas de proyección estriatal. Esta evidencia sugiere que estas interneuronas pueden jugar un papel importante en la organización motora y que las neuronas de proyección estriatal pueden cambiar gradualmente su patrón de disparo durante el entrenamiento conductual. Es incierto si estos cambios son iniciados en el estriado o en otro lugar, sin embargo, es factible pensar que dichas modificaciones alteran los parámetros de transmisión corticoestriatal (Graybiel, 1998).

Mediante estudios electrofisiológicos se ha identificado que las neuronas del área motora suplementaria y del área motora presuplementaria tienen una codificación selectiva para secuencias de movimientos temporalmente ordenados: Responden selectivamente en relación con secuencias temporalmente correctas de 2 ó 3 movimientos previamente adquiridos, así como en relación con el aprendizaje y la ejecución de una nueva secuencia. Esto no ocurre con la corteza motora primaria ya que ésta responde a simples movimientos sin importar la secuencia temporal. Es posible que esta característica funcional de las áreas motoras suplementaria y presuplementaria represente la codificación de una secuencia de movimientos, es decir, el plan motor. Los GB, que se encuentran en estrecha relación con estas áreas corticales, tienen también esta representación de los patrones secuenciales de movimiento. De manera específica, el núcleo caudado codifica para el plan de movimiento en el tiempo y el espacio, ayuda a formular el plan con base en la representación de la secuencia de metas por alcanzar y contribuye a actualizar el plan y seleccionar el siguiente movimiento. Además, los GB podrían estar involucrados en la construcción de unidades de ejecución de tales representaciones de secuencias que

forman paquetes de información los cuales, una vez aprendidos, pueden ser tratados como entidades en la memoria y esto puede ser lo que defina el comportamiento de tipo automático atribuido a los GB (Graybiel, 1998).

El grupo de Graybiel y cols. proponen que el propósito de tal reordenamiento de la información cortical podría ser la generación de una nueva y más eficiente representación en el estriado orientada a la acción. La formación de estas unidades de ejecución puede estar dada por algunos mecanismos tales como la sintonización gradual de las poblaciones de neuronas estriatales inervadas en forma modular por la corteza, la resonancia espaciotemporal por las interneuronas estriatales y la reconvergencia de la información en los blancos de salida estriatal. Finalmente, existe la hipótesis de que el mismo mecanismo que los GB utilizan al generar patrones motores en tallo cerebral y médula espinal, podrían tener equivalentes en el área cognitiva al influir sobre los generadores de patrones cognitivos en el cerebro anterior. Las funciones de empaquetamiento de la información de los GB podrían también extenderse más allá de las unidades de ejecución motoras, hacia un rango de repertorios de acción.

### 1.3. Disfunción de los ganglios basales

#### 1.3.1. Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades degenerativas en el sistema nervioso central se caracterizan por involucrar el deterioro paulatino de la integridad neuronal, miélnica o tisular, en donde se genera una reacción de fagocitosis y gliosis celular. La mayoría de estas enfermedades comparten un origen de tipo metabólico y clínicamente se caracterizan por un comienzo insidioso, con un curso gradual y progresivo que puede continuar por varios años o incluso décadas. La dificultad diagnóstica radica en la imposibilidad de fijar una fecha de aparición, puesto que las expresiones sintomáticas se dan en etapas tardías dentro del proceso patológico.



Este tipo de patologías se caracteriza por involucrar selectivamente sistemas bilaterales de neuronas relacionadas anatómicamente y funcionalmente. Se ha descrito que ocurre una desaparición tanto de cuerpos celulares como de dendritas, axones y vainas de mielina, llevando esto a una pérdida del tejido y la consiguiente disminución volumétrica con aumento de los compartimentos del líquido cefalorraquídeo (Adams et al., 1997).

La enfermedad de Parkinson es una de estas enfermedades neurodegenerativas que suele hacer aparición a finales de la vida adulta, evolucionando durante 20 años o más. El cuadro clínico, que característicamente mejora con la administración de L-dopa, se identifica por acinesia, temblor en reposo, rigidez, movimientos lentos, fascies en máscara con mirada fija y sin parpadeo, postura desgarrante y marcha festinante. En etapas más avanzadas la rigidez es más intensa y frecuentemente hay presencia de depresión e incluso demencia. El estudio histopatológico se caracteriza por la pérdida de neuronas pigmentadas de la SNC y otros núcleos pigmentados del tallo encefálico, así como la presencia de inclusiones intracitoplásmicas (cuerpos de Lewy) en las neuronas supervivientes. La degeneración a gran escala de este tipo de células trae consigo una deficiencia de dopamina, tanto en el lugar donde se sintetiza, como en las terminaciones sinápticas de la SNC en el estriado (Alexi et al., 2000).

En el síndrome de Gilles de la Tourette, que presenta aparición temprana (entre los dos y los quince años), el cuadro clínico se manifiesta por múltiples tics verbales y motores, de forma crónica, que persisten durante toda la vida, con periodos de remisiones y recaídas. Los primeros signos son motores y se presentan en la cara, y posteriormente dan lugar a los tics fónicos llegando incluso a las expresiones verbales (coprolalia, ecolalia y palilalia). En algunos casos los tics son de naturaleza automutilante, o tics de tipo sensitivo y usualmente hay conductas de tipo obsesivo compulsivo e hiperactividad con déficit de atención. La etiología es hasta ahora desconocida, pero se sugiere que existe un exceso dopaminérgico (Adams et al., 1997).

### 1.3.1.1. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un proceso neurodegenerativo autosómico dominante cuya edad de aparición se da entre la cuarta y la quinta década de la vida, teniendo un curso progresivo de 15 a 20 años y culminando con la muerte del paciente debido a infecciones como complicación por la inmovilidad (Sanberg & Coyle, 1984; Albin & Tagle, 1995; Adams et al., 1997).

Se ha asociado la presentación de la enfermedad con la secuencia de nucleótidos IT 15 en el brazo del cromosoma 4, la cual se caracteriza por tener una repetición del trinucleótido CAG que codifica para una proteína denominada huntingtina (Albin & Tagle, 1995).

Clinicamente, el inicio de la enfermedad es insidioso, encontrando únicamente manifestaciones psiquiátricas, tales como alteraciones del carácter e inestabilidad emocional, irritabilidad, descuido en la higiene y el comportamiento social, impulsividad hasta llegar a una psicosis y depresión. Gradualmente se va haciendo aparente un deterioro en el intelecto con disminución del juicio, de la atención y la concentración. En estas etapas la causa frecuente de consulta médica son las alteraciones en el sueño y en algunos pacientes se llega a diagnosticar esquizofrenia o trastornos bipolares. Posteriormente comienzan a perder las habilidades manuales finas y si se realiza un examen de tipo verbal, la calificación es deficiente hasta llegar a ser ininteligible. Hasta este momento se le puede catalogar como una demencia subcortical (Sanberg & Coyle, 1984; Adams et al., 1997).

En etapas más tardías se hacen evidentes las anomalías en el movimiento. Estas tienen un inicio sutil en manos y cara, y se hacen más evidentes en tanto más músculos afecte, hasta producirse movimientos constantes coreiformes en todo el cuerpo (Sanberg & Coyle, 1984). Por lo general estos movimientos recurren en patrones estereotipados hasta llegar a una etapa de atetosis. Los movimientos voluntarios son iniciados y ejecutados más lento de lo normal, sin embargo es claro que no existe debilidad o ataxia. Su lenguaje es disártrico y explosivo, tienen afectación de la función oculomotora. De manera progresiva, la mayoría de los

pacientes evoluciona a un estado vegetativo. Son incapaces de pararse, caminar o comer, hasta que usualmente una neumonía produce la muerte, si no es que antes han recurrido al suicidio (Adams et al., 1997).

En el estudio patológico se puede observar como signo característico una importante atrofia del núcleo caudado y el putamen, de forma bilateral. De forma moderada existe también atrofia giral en las regiones frontal y parietal. La atrofia del núcleo caudado lleva consigo un aumento en el volumen de los ventrículos laterales. La degeneración comienza en la parte medial del primero y puede extenderse hasta el núcleo accumbens. A nivel celular, las neuronas pequeñas espinosas son las primeras en afectarse con una pérdida de dendritas inicialmente. Esta pérdida celular es suplida por astrocitos fibrosos, tanto en estriado como en corteza cerebral. En esta última las células afectadas se encuentran en las capas 3, 5 y 6, aunque dicha pérdida no resulta ser muy significativa (Harper, 1996).

Ha sido descrito que en la EH existe un aumento en la sensibilidad de los receptores estriatales dopaminérgicos, así como un aumento de noradrenalina en el estriado y el GPE, mientras que existe una disminución en la descarboxilasa de ácido glutámico y colinacetiltransferasa, con la correspondiente disminución de las concentraciones de GABA y acetilcolina. Esto ha propiciado la incursión de antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento sintomático de las alteraciones motoras, pero esta ha resultado fallida (Alexi et al., 2000).

Es poco el control farmacológico exitoso que se ha logrado en estos pacientes. Las alteraciones del movimiento son parcialmente controladas por antagonistas dopaminérgicos o bloqueadores de los receptores a dopamina, aunque esto no constituye aún una posibilidad terapéutica. La disquinesia en estos pacientes tiene la característica de disminuir e incluso desaparecer durante las etapas profundas del sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (Fish et al., 1991).

### 1.3.2. Modelos experimentales mediante lesiones excitotóxicas.

Existen diversos modelos experimentales de la EH generados por el daño celular estriatal mediante agentes excitotóxicos, tales como el ácido quinolínico, el ácido 3 nitropropiónico y el ácido kaínico. Este último, cuyo receptor forma parte de la familia glutamatérgica, va a generar muerte celular por excitotoxicidad mediante citólisis y liberación de deshidrogenasa láctica, siendo un proceso dependiente del calcio extracelular (Coyle et al., 1991).

Existen muchos trabajos en los cuales administran ácido kaínico directamente en el estriado para producir muerte celular intrínseca y aumento en el número de células gliales dejando las fibras de la cápsula interna intactas. Los cambios tisulares ocurren con una latencia de 48 horas a 7 días los más tardíos (Zaczek et al., 1978) (Wuerthele et al., 1978). Los cambios químicos reportados en el estriado incluyen disminución en las concentraciones de acetilcolina y GABA, colinacetiltransferasa y descarboxilasa del ácido glutámico, permaneciendo bajas estas dos últimas hasta por 21 días. Por el contrario, la dopamina permanece inalterada, mientras que la tiroxina-hidroxilasa presenta un aumento importante (Schwarcz & Coyle, 1977). También se han reportado disminución en los receptores a GABA, serotonina y dopamina. De manera secundaria, puede haber degeneración transneuronal del GP y la SNR (Sanberg & Emerich, 1990).

En cuanto a los efectos conductuales en la rata, existe un aumento en la locomoción muy bien descrito que se observa durante la fase oscura del ciclo (Fibiger, 1978). También han sido descritas otras alteraciones tales como aumento en la respuesta locomotora a la amfetamina y a la escopolamina y disminución en la respuesta al haloperidol (Sanberg & Emerich, 1990), deterioros en aprendizaje y memoria y cambios en el comportamiento de comer y beber con la consiguiente disminución de peso (Giordano et al., 1988).

## CAPITULO II

### LOS GANGLIOS BASALES Y SU POSIBLE PARTICIPACION EN LA REGULACION DEL CICLO SUEÑO VIGILIA

#### II.1. Generalidades.

El ciclo sueño vigilia es un proceso fisiológico recurrente que se encuentra determinado por cambios químicos y conductuales, y que produce una condición alternante del organismo que va de un estado de alerta, capaz de responder a los estímulos externos, a un estado no alerta o inconsciente en el cual se encuentra aislado del medio, caracterizado además por el carácter anabólico del metabolismo. La duración del ciclo varía dependiendo de cada especie y es regulado por varios núcleos en el tallo cerebral.

El sueño está dividido en sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño no MOR (o sueño lento). Este último, en los humanos está dividido en cuatro fases dependiendo de la profundidad y las características de las oscilaciones de la actividad eléctrica (voltaje, frecuencia y morfología). Por su parte, el sueño MOR, también llamado sueño paradójico, se caracteriza por la atonía muscular y la actividad onírica. En los animales la actividad eléctrica es muy similar a la que ocurre en vigilia.

Según la clasificación estandarizada del sueño en humanos, este se divide en etapas 1, 2, 3, 4 y de movimientos oculares rápidos. La etapa 1 presenta un voltaje relativamente bajo con una actividad prominente de 2 a 7 ciclos por segundo (cps), características similares a las observadas en sueño MOR. Esta etapa ocurre principalmente en la transición de vigilia a etapas más profundas de sueño, o posterior a movimientos corporales durante el sueño. El mayor voltaje varía entre 50 a 75  $\mu\text{V}$ , aunque suelen aparecer las ondas del vertex de hasta 200  $\mu\text{V}$ . De manera característica, suelen haber movimientos oculares lentos de varios segundos de duración durante la porción temprana de esta fase y el electromiograma (EMG)

muestra un tono muscular más bajo que en la vigilia. A medida que la transición a la etapa 2 se acerca, puede aparecer una actividad de 12 a 14 cps de bajo voltaje. En esta segunda etapa aparecen de manera característica los husos de sueño y complejos K, y carece de ondas de amplitud alta. Los husos de sueño se caracterizan por representar una descarga en ráfaga de las células tálamicocorticales; un complejo K se registra en el electroencefalograma (EEG) como una onda negativa bien delineada la cual es inmediatamente seguida por un componente positivo con duración mayor a 0.5 segundos y ocurre principalmente como respuesta a un estímulo súbito. Las etapas 3 y 4 son propiamente llamadas sueño de ondas lentas (SOL). En el registro EEG se observa una actividad de 0.75 a 3 cps y con gran amplitud (voltaje mayor a 75  $\mu$ V). En la etapa 3 esta actividad se da en por lo menos 20% pero no más del 50% del trazo electroencefalográfico, con frecuentes intervalos de menor amplitud y actividad más rápida, así como la posibilidad de presentación de husos de sueño. La etapa 4 se caracteriza por el predominio de la actividad lenta (mayor al 50% del registro). Finalmente, la etapa de sueño MOR se caracteriza por una aparición de voltaje bajo, con una actividad electroencefalográfica caracterizada por frecuencias mezcladas y, de manera distintiva, por movimientos oculares rápidos episódicos. La actividad alfa (8 a 13 cps) es más frecuente en esta fase que en la etapa 1 y la frecuencia suele ser 1 a 2 cps menor que en la vigilia. Hay ausencia tanto de ondas del vertex como de husos de sueño y complejos K. El EMG muestra un tono muscular menor al de las demás etapas del sueño (Rechtschaffen & Kales, 1968; Niedermeyer, 1999a; Niedermeyer, 1999b).

En la rata, el ciclo sueño vigilia está invertido en relación al ciclo luz oscuridad, puesto que duerme más durante el día y está más activa durante la noche. Se caracteriza por ser polifásico y de duración irregular, con un rango de 30 minutos a 3 horas. Las fases del sueño no MOR se limitan únicamente a dos; la primera se compone por ondas lentas de 2 a 3 cps con un rango de voltaje de 100 a 200  $\mu$ V, mientras que en la segunda, la actividad tiene menor frecuencia y mayor amplitud (1 a 3 cps con un voltaje de 200 a 300  $\mu$ V). El sueño MOR se caracteriza por tener un

ritmo theta rítmico con una frecuencia de aproximadamente 7 cps y con voltaje de 50 a 150  $\mu$ V (Corsi-Cabrera, 1983).

## 11.2. Regulación del sueño y la interacción con los GB.

El cerebro durante la vigilia mantiene en el electroencefalograma, de manera relativamente constante, un ritmo rápido y de bajo voltaje que variará en su frecuencia dependiendo del estado de alerta del sujeto. Desde los trabajos de Moruzzi y Magoun en los años 40 (cf. Hobson, 1999) se ha implicado a la formación reticular en el mantenimiento de este estado de activación. La importancia de la vigilia radica en la integración de la entrada sensorial a partir de los múltiples receptores, la capacidad de dirigir la atención, mantener la actividad telencefálica y modular la salida motora (Hobson, 1999).

El inicio del sueño a partir de la vigilia está determinado por una serie de factores que conllevan la sincronización de la actividad eléctrica cerebral. Diferentes estructuras nerviosas superiores entran en un modo oscilatorio funcional, producido por potenciales rítmicos inhibitorios y excitatorios dentro de amplios conjuntos neuronales, que se unen en ondas cerebrales con grandes amplitudes y bajas frecuencias. El cerebro pasa de un estado alerta, capaz de integrar señales externas, a un estado en el cual permanece relativamente aislado del ambiente exterior.

Las células talámicas, siendo las intermediarias entre la aferencia de las entradas sensoriales y la corteza cerebral, sufren influencias inhibitorias, permaneciendo en un estado de baja respuesta y por lo tanto quedando reducida su función de transferencia hacia las células piramidales de la corteza, que adoptan el patrón de actividad de las células tálamo-corticales. Este circuito tálamo-cortical ha sido identificado como blanco de muchos sistemas relacionados con los diferentes estados de activación. Durante la vigilia, las células tálamo-corticales son moduladas por aferencias noradrenérgicas, serotoninérgicas, glutamatérgicas y colinérgicas (estas últimas también presentes durante el sueño MOR). En las fases tempranas del sueño, sufren una inhibición gabaérgica a partir de las neuronas del núcleo reticular del

tálamo, lo que ocasionará en ellas una hiperpolarización por potenciales postsinápticos inhibitorios. La actividad de disparo en ráfaga por parte de las células reticulotalámicas producirá despolarizaciones mediadas por calcio en las tálamocorticales, lo que se traducirá en husos de sueño. Una inhibición mayor por parte de las células reticulotalámicas sobre las tálamocorticales produce su inactivación, por lo que las células piramidales de la corteza oscilan de manera espontánea en un ritmo de 1 a 4 cps. Estas mismas células, las piramidales, son las que posteriormente modificarán su patrón de descarga, aumentando progresivamente su frecuencia de disparo hasta llegar a su máxima actividad durante el sueño MOR. Adicionalmente, se ha demostrado que el núcleo tuberomamilar del área ventrolateral preóptica (VLPO) aumenta su actividad metabólica durante el sueño no MOR (evidenciado por la expresión del gen temprano *c-fos*). El VLPO contiene neuronas gabaérgicas que inhiben al núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior, cuya proyección es principalmente histaminérgica hacia la corteza y el tálamo. Adicionalmente, se ha observado que algunos grupos celulares dentro del área preóptica, la banda diagonal del Broca, la sustancia innominata y el globo pálido descargan con mayor frecuencia durante el SOL y se han relacionado principalmente con la sincronización electroencefalográfica (Hobson, 1999).

En el sueño MOR la actividad neuronal produce una excitabilidad cerebral tan alta como en la vigilia, lo cual ha sido demostrado por los registros de la actividad de las neuronas del tallo cerebral al tálamo, las tálamocorticales y otras neuronas corticales de axón largo. Los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos del tallo cerebral han sido identificados como los responsables de los cambios en estas células durante la vigilia y el sueño MOR. El sistema colinérgico del sueño está formado principalmente por los núcleos tegmental pedúnculo pontino (NTPP) y lateral dorsal (LTD) en el tallo cerebral. Estos núcleos, mediante su proyección a tálamo, inducen y mantienen el sueño MOR. Sus conexiones excitan de manera directa a las células tálamocorticales en las cuales producen despolarizaciones de corta y larga duración. Posteriormente, las células tálamocorticales estimulan a las células corticales mediante sus proyecciones glutamatérgicas. Estos núcleos colinérgicos también incrementan su



patrón de disparo durante la vigilia. Su actividad suele preceder por 20 a 60 segundos a los primeros signos electroencefalográficos de desincronización. El nivel de activación y de excitabilidad en el cerebro es muy similar en ambos estados, e incluso la posibilidad de respuesta de las células colinérgicas del tallo y de las tálamocorticales es mayor durante sueño MOR. La diferencia radica en la imposibilidad de procesar estímulos sensoriales durante este tipo de sueño. Asimismo, una de las características del sueño MOR es la atonía muscular, la cual es controlada por la región ventral del locus coeruleus. Las proyecciones de este núcleo viajan en el tracto tegmento reticular lateral para hacer sinapsis con las neuronas de los núcleos magnocelular y paramediano en el bulbo raquídeo. Las neuronas de estos núcleos proyectan a las motoneuronas de la médula espinal, a través de las interneuronas espinales, produciendo potenciales postsinápticos inhibitorios mediados por glicina (Steriade, 1992).

El sistema tálamocortical, como ya se mencionó en el capítulo anterior, recibe entonces una importante entrada de la SNR y el GPI por lo que es considerado un blanco importante para los núcleos de salida de los GB, a la vez que está involucrado en la activación cortical característica de la vigilia y el sueño MOR. Sin embargo, no existe aún la evidencia de que la actividad de la SNR o el GPI puedan estar desempeñando un papel importante sobre la sincronización cortical. Ha sido demostrado, sin embargo, que estos núcleos cambian su actividad en las distintas fases del ciclo de sueño. En un estudio realizado detectando los cambios en el flujo sanguíneo cerebral en humanos a través del ciclo sueño vigilia, se encontró que el estriado presenta cambios en su actividad, siendo más evidentes en las transiciones entre los diferentes estados, particularmente de vigilia a SOL y de SOL a MOR (Braun et al., 1997). Adicionalmente, unos años antes se reportó la fluctuación en la expresión de genes tempranos a lo largo del ciclo circádico en diferentes áreas del cerebro, incluido el estriado, e implicando en éste último una activación rítmica y espontánea (Grassi Zucconi et al., 1994). Otro estudio reciente demuestra cambios en la actividad de los núcleos de salida de los GB, manifestándose ésta diferencialmente entre las fases del ciclo de sueño vigilia (Urbain et al., 2000).

La función estriatal ha sido clásicamente descrita como un proceso de desinhibición de los núcleos blanco que reciben proyección de los GB. Particularmente en su relación con el tálamo, la activación del estriado es capaz de aumentar la actividad basal del núcleo ventromedial del tálamo (Deniau & Chevalier, 1985), el cual se piensa que está involucrado en la activación cortical por su amplia proyección hacia la corteza cerebral, en particular la corteza sensoriomotora (Steriade, 1992; Braun et al., 1997).

Sin embargo, la relación entre los ganglios basales y el sueño ha sido poco estudiada y no se ha propuesto una teoría que determine su naturaleza. Un tipo de evidencia indirecta acerca de la existencia de esta relación es el que en algunas enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington (EH), que afectan predominantemente a los ganglios basales, se ha visto que se manifiestan alteraciones en el patrón de ciclo sueño vigilia. En el siguiente apartado se describirán los estudios que han documentado estas alteraciones.

### 11.3 Estudios sobre las alteraciones en el sueño y en el patrón electroencefalográfico en las enfermedades neurodegenerativas que afectan a los ganglios basales.

Los estudios de la actividad eléctrica cerebral en pacientes con movimientos anormales, particularmente con EH, inician desde principios de la década de los años 40 y han dado lugar a los estudios actuales que se tienen acerca del sueño y sus anormalidades. En 1941, Gibbs y Gibbs (cf. Scott et al., 1972) son los primeros en describir cambios electroencefalográficos en la EH, y siete años más tarde, Hill (1948) complementa dichos hallazgos reportando en sus resultados una ausencia de actividad rítmica en descanso y disminución de actividad alfa al igual que del voltaje, por lo cual concluye que estos fenómenos son causados por la atrofia en la corteza y ganglios basales. En el mismo año, Patterson y cols. (cf. Scott et al., 1972) publican un artículo en el cual hablan de la predicción de la EH a partir de estudios

genéticos y electroencefalográficos. Los resultados de Hill son confirmados posteriormente por varios autores (Adams, 1959; Margerison & Scott, 1965; Scott et al., 1972; Sishta et al., 1974) quienes describen en estos pacientes una línea plana durante la actividad alfa que se encuentra entre los 10 mV y la línea isoeletrica, confirmando el diagnóstico de EH en un estudio neuropatológico postmortem.

En el estudio que realizan Scott y cols. en 1972, más completo que los anteriores, se especifica que estas alteraciones no son propias de la EH, sin embargo sí de las enfermedades que presentan movimientos coreoatetósicos, y mencionan que es improbable encontrarlas en otras patologías neurológicas; además, demuestran que el voltaje del EEG disminuye progresivamente sin regresar a la actividad basal normal.

En 1974, Shista y cols. describen una actividad delta irregular y una disminución en la amplitud general del EEG conforme la enfermedad va llegando a su etapa final. Establecen como línea plana un ritmo alfa menor a  $20\mu\text{V}$ , y reportan su coexistencia con ondas pobremente formadas e irregulares, habiendo ausencia de una frecuencia continua dominante.

Los estudios propios de sueño comienzan a principios de la década de los 80 con los trabajos de algunos autores (Mano y cols. 1982 citado en Silvestri et al., 1990; Hansotia et al., 1985) a raíz de observaciones clínicas y con los antecedentes de los trabajos de Friedlander y Tassinari. Friedlander (1952) había descrito de manera general y un tanto errónea que el temblor ocasionado por la enfermedad en los ganglios basales desaparece durante el sueño y pocos años mas tarde, Tassinari y cols. (1965) reportan que “el temblor y los movimientos coreoatetósicos desaparecen con las fases Ia y Ib” (*sic*) (que corresponderían a las fases ligeras del sueño), lo cual sería corregido hasta 1981 por Spire y cols. (Spire et al., 1981), quienes sustentan que sólo persisten en un 20% en las fases 1 y 2. En estos estudios la atención se enfocó en la capacidad del sueño para disminuir los movimientos anormales y este fenómeno fue reportado tanto en la EH como en otros padecimientos disquinéticos, tales como EP, síndrome de Gilles de la Tourette (SGT), distonía de torsión (DT) (Fish et al., 1991; Autret et al., 1994), síndrome de Meige, blefaroespasmo, coreoacantocitosis

amiotrófica, síndrome de Marinesco-Sjogren, hemibalismo vascular, síndrome del pie tónico, disquinesia familiar orobucal idiopática, distonía nocturna paroxística, mioclonus nocturno, síndrome de las piernas inquietas (Silvestri et al., 1990) y neuroacantocitosis (Silvestri et al., 1995). En todos estos padecimientos se encontraron cambios en el patrón de los movimientos anormales durante las fases del sueño, y si bien algunos no cedían, por lo menos todos disminuían ya sea en su frecuencia, duración o intensidad.

Fish y cols. reportan en 1991 que los movimientos anormales pueden aparecer durante el sueño en los pacientes con EH, EP, SGT y DT pero siempre en las mismas circunstancias, esto es, posterior a un despertar, en el cambio de una etapa profunda de sueño a una ligera o en la fase 1 del sueño, siendo muy raras en la fase 2 y sueño MOR, y estando prácticamente ausentes en las etapas profundas, fases 3 y 4. Los movimientos suelen estar asociados con evidencia electroencefalográfica de despertar, y están inversamente relacionados con los husos de sueño y las ondas lentas. Las características de la disquinesia entre las diferentes patologías guardan una relación directa, teniendo prácticamente el mismo número de movimientos anormales y siendo estos más breves y fragmentados y de menor amplitud que los movimientos típicos de la vigilia. Por otro lado, existe también cierta relación con los movimientos normales durante el sueño en cuanto al momento en que estos se presentan. Fish y cols. (1991) concluyen que el sueño puede estar actuando como un silenciador cerebral común para todos estos tipos de movimiento, inactivando las salidas hacia los músculos.

De esta manera, se podía aseverar que el sistema del sueño estaba influyendo directamente sobre el sistema motor y su salida; sin embargo, no se podía hablar aún de una relación mutua, es decir, si los núcleos involucrados en el sistema motor, íntegros o lesionados, podrían modificar el patrón de sueño.

A raíz de las consultas periódicas de los enfermos con Parkinson y Huntington, los médicos clínicos pudieron integrar al cuadro sintomatológico lo que los pacientes referían como falta de descanso al dormir. Hansotia y cols. en 1985 realizaron estudios polisomnográficos, basados en el trabajo previo de Shista y cols. (1974) en 6

pacientes con EH tanto leve como moderada, encontrando que si bien en la etapa temprana de la enfermedad no habían cambios en el sueño, estos sí estaban presentes en una etapa avanzada, presentado dificultad para iniciar y mantener el sueño, disminución en la eficiencia del sueño (menor al 70%), y una disminución en las fases 3 y 4, correspondientes al sueño de ondas lentas.

Las alteraciones que presentan los pacientes con EH van de acuerdo con la progresión de la enfermedad. En las etapas tempranas las alteraciones parecen ser escasas, sin embargo, a medida que la patología avanza, al igual que otros síntomas, los cambios en sueño se vuelven más evidentes debido a su fragmentación gradual aun sin alterarse el tiempo total del periodo de sueño. Comparando el ciclo de sueño vigilia de estos pacientes con los controles se puede observar un aumento en la latencia de inicio del sueño así como eficacia reducida ocasionada principalmente por un mayor número de despertares y mayor tiempo en vigilia durante el periodo de sueño. El número de cambios entre las diferentes fases permanece igual que en los controles. El porcentaje de sueño en las fases 1 y 2 no es diferente, sin embargo, hay una reducción importante en el sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y un aumento en la latencia para el inicio de este tipo de sueño (Wiegand et al., 1991a; Wiegand et al., 1991b). Asimismo, ha sido reportado un aumento en la densidad de husos de sueño durante la fase 2 del sueño (Emser et al., 1988) y su coexistencia con una actividad electroencefalográfica de baja amplitud (Silvestri et al., 1995).

En cuanto al sueño MOR, son varios los autores que coinciden en que no sufre cambio alguno independientemente del estadio de la enfermedad (Spire et al., 1981) (Emser et al., 1988; Wiegand et al., 1991a) aunque otros autores han reportado resultados más variables (Askenasy, 1981; Iakhno, 1985; citados en Wiegand, 1991; Silvestri et al., 1995). Sin embargo, sí existen diferencias en la frecuencia y velocidad de los movimientos oculares rápidos durante el sueño MOR (Starr, 1967; Oepen et al., 1981).

Las alteraciones del sueño observadas en la enfermedad de Parkinson comparten algunas características con aquellas observadas en la EH, tales como problemas para iniciar el sueño y mantenerlo, presencia de movimientos

(particularmente temblores) durante las fases 1 y 2 del sueño (asociado con despertares) y desaparición de estos en el sueño de ondas lentas (Fish et al., 1991; Chokroverty, 1996), así como otras alteraciones particulares como un aumento en la latencia de sueño MOR y reducción en los husos de sueño y en la cantidad de sueño MOR (Wiegand et al., 1991a).

#### 11.4. Estudios experimentales que involucran a los ganglios basales en el ciclo sueño vigilia.

En uno de los primeros estudios reportados al respecto, Villablanca (Villablanca, 1972) describe el efecto de la resección quirúrgica del estriado y de la corteza cerebral en gatos. Además de los efectos motores, los cuales se manifestaron en actividad motora persistente durante el primer mes después de la cirugía, encontró efectos notorios en el sueño caracterizados por una disminución tanto del SOL como del sueño MOR. Al comparar sus resultados con los de un trabajo anterior de Jouvet en 1962 en el cual se realizó la resección únicamente de la corteza cerebral y se observó que el sueño MOR no se alteró mientras que el SOL sí sufrió una disminución considerable, Villablanca llega a la conclusión de que el estriado influye en la regulación del sueño MOR.

En otro trabajo publicado unos años más tarde y en el cual se lesiona electrofóticamente al núcleo caudado y se observan los cambios en el ciclo de sueño, se reporta un incremento en la cantidad de sueño MOR debido a un aumento en el número de episodios del mismo de uno a tres días después de la lesión, sin haber mayores modificaciones en las cantidades de vigilia y SOL (Corsi-Cabrera et al., 1975).

Recientemente se ha reportado también un estudio en el cual se realizan lesiones unilaterales con ácido kaínico y se observan los cambios tanto en locomoción como en sueño; estos parámetros son evaluados entre el día uno y el día catorce después de la lesión. Los resultados indican un aumento tanto en la vigilia como en la actividad locomotora que son más notorios en los primeros días y que se

van desvaneciendo hasta desaparecer al cuarto día. Los autores concluyen que los efectos observados se deben al carácter excitatorio del ácido kaínico y no al efecto mismo de la lesión (Vataev & Oganessian, 2000).

Hasta ahora la evidencia experimental que implica al estriado en los procesos que regulan el ciclo sueño vigilia es escasa. Otros estudios se han enfocado sobre el papel de los núcleos de salida de los GB, tanto SNR como GPI, y de su posible influencia gabaérgica sobre la actividad de las estructuras involucradas en la regulación del sueño. De aquí surgen trabajos como el de Strecker (Strecker et al., 1998) que demuestra la importancia de la aferencia gabaérgica sobre el núcleo tegmental pedúnculo pontino (NTPP) al inducir vigilia utilizando un antagonista GABA-A. Por otro lado, Datta y Siwek (1997) demuestran sobre este mismo núcleo que la activación de sus células colinérgicas mediante glutamato puede inducir la vigilia o el sueño MOR, dependiendo de la dosis administrada.

Otros estudios recientes retoman la importancia del papel del GABA en el control del ciclo de sueño (Gauthier et al., 1997); dependiendo del sitio en el cual se administró este neurotransmisor, es capaz de modificar los estados de vigilancia aumentando vigilia o sueño MOR (Nitz & Siegel, 1997; Xi et al., 1999).

## CAPITULO III

### SECCION EXPERIMENTAL

#### III.1. Hipótesis.

Las lesiones en el estriado con ácido kaínico aumentarán la locomoción y producirán cambios en el patrón electroencefalográfico de sueño vigilia de la rata.

#### III.2. Objetivos.

1. Describir los efectos producidos por la lesión excitotóxica del estriado en el ciclo sueño vigilia, mediante el estudio del electrocorticograma (ECoG) en la rata.
2. Describir si los cambios observados en el ciclo sueño vigilia corresponden con las alteraciones locomotoras producto de las lesiones excitotóxicas del estriado.

#### III.3. Metodología.

##### III.3.1. Generalidades.

El presente estudio fue desarrollado en dos fases experimentales entre las cuales la única diferencia fue la duración de los registros polisomnográficos; estos se desarrollaron o a lo largo de las 24 horas (primera fase), y limitados únicamente a 4 horas (segunda fase). Los datos que arrojaron los registros de 24 horas se usaron para delimitar las horas del ciclo circádico que presentaban una variación entre las diferentes condiciones experimentales de los animales y realizar de esta manera los registros de 4 horas. Los registros de actividad locomotora que se detallan más adelante fueron llevados a cabo siempre durante 24 horas.



### III.3.2. Animales.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de 90 días de edad, con acceso libre a la comida y el agua, en ciclo alternante de 12 horas de luz y 12 de oscuridad, alojados en cajas individuales.

### III.3.3. Grupos.

En la primera fase del presente estudio se formaron dos grupos, el control y el experimental. En esta fase se llevaron a cabo los registros de actividad locomotora y polisomnográficos de 24 horas. Los animales fueron implantados con cánulas bilaterales dirigidas al estriado anterodorsal y con electrodos bipolares en la corteza occipital y músculos dorsales del cuello. Al grupo experimental se le administró una inyección de ácido kafínico (AK) (5nmols/0.5µl) a través de las cánulas. Los animales del grupo control fueron implantados de la misma manera que los experimentales, pero sin la administración del agente excitotóxico. En la segunda fase, se formó un nuevo grupo experimental que fue sometido a un registro polisomnográfico basal (previo a la lesión) para ser utilizado como su propio control. En la primera fase, se implantó a un total de 40 animales (incluidos tanto del grupo control como del experimental), mientras que en la segunda fase se implantaron 12 animales. Sin embargo, estas cantidades en el número de animales no reflejan el número de registros útiles obtenidos.

### III.3.4. Cirugía.

Se anestesió a los animales con una mezcla de ketamina (70mg/kg) y xilazina (6mg/kg). Para la implantación bilateral de cánulas se realizaron trepanaciones con la ayuda de un microscopio estereoscópico en las siguientes coordenadas: AP= +1.5mm a partir de bregma, L= +/- 2.6mm, DV= -4.5mm (Paxinos & Watson, 1986). Las cánulas, fabricadas de metal inoxidable, se fijaron al cráneo con acrílico dental. Para

la implantación de electrodos bipolares se trepanó el hueso occipital en las coordenadas: AP 0 a partir del punto cero que marca el aparato estereotáxico (David Kopf) y L=+3.0mm. Además se colocaron electrodos bipolares flexibles en los músculos dorsales del cuello y otro electrodo en el cráneo como tierra. Adicionalmente a éste último, fueron fijados otros tres tornillos para asegurar el casco de acrílico. A todos los animales se les permitió una semana de recuperación después de la cirugía antes de comenzar el primer registro.

### III.3.5. Procedimiento.

Una semana antes de la cirugía, los animales fueron habituados a las cajas de registro de actividad locomotora por veinte minutos en tres días no consecutivos y desde un día antes del registro en el caso del ECoG. Los animales fueron registrados en tres tiempos: un registro basal (7 días después de la cirugía y sin ningún tratamiento), un segundo registro 7 días después de la administración intraestriatal de AK (5nmols/0.5 $\mu$ l a través de las cánulas administrados en un periodo de 5 minutos) y un registro final después de 30 días de dicha administración. Este procedimiento se llevó a cabo en las dos fases del experimento. Los animales control de la primera fase fueron registrados a los mismos tiempos que los experimentales tomando como referencia la fecha de la cirugía. Se evaluó la localización de la lesión en todos los animales previamente al análisis estadístico.

### III.3.6. Actividad locomotora.

Para medir la actividad locomotora se utilizó el sistema Digiscan (Omnitech, Columbus, OH). Cada monitor consiste en una caja de acrílico (40 x 40 x 30 cm) rodeada por dos niveles de celdas que emiten rayos infrarrojos. Las celdas detectan las interrupciones de dichos rayos ocasionadas por el movimiento del animal dentro de la caja de acrílico y determinan la distancia recorrida (expresada en centímetros) durante determinado periodo de tiempo (en el caso de este estudio, durante 24

horas) y el número de movimientos verticales. La información es almacenada por medio de una computadora con el programa correspondiente (Sanberg et al., 1985).

Todos los registros se iniciaron a las 10 de la mañana, al inicio de la fase de oscuridad, y se concluyeron sin interrupciones 24 horas después. Dentro de cada caja de acrílico la rata contaba con agua y alimento suficientes para el tiempo de registro. Todos los animales con los que se realizó el segundo registro al día 30, contaban previamente con el primer registro al día 7. El número de registros de actividad locomotora se completó una vez que el número de animales con registros fue de ocho. Se evaluaron los dos parámetros antes mencionados, la distancia total recorrida (expresada como centímetros por unidad de tiempo) y el número de movimientos verticales.

### III.3.7. Estados de vigilancia.

En la primera fase, se registraron hasta cuatro animales de manera simultánea, colocando a cada animal en una cámara sonoamortiguada de 38 x 38 x 114 cm, la cual estaba iluminada por una lámpara fluorescente blanca. El día anterior al registro, cada animal fue unido al conector de los cables del polígrafo para permitir que se adaptara a las condiciones de registro en el interior de la cámara; los cables se unieron a un dispositivo especial que permitió su libre giro (SlipRing de 9 terminales AirFlyte). El agua y alimento se proporcionó *ad libitum*, la temperatura ambiente se mantuvo a 22-24°C y se empleó un ciclo alternante de 12 horas de oscuridad y 12 horas de luz, con luz de las 22 :00 a las 10 :00h. Los animales fueron habituados previamente al ciclo invertido de luz oscuridad por al menos dos semanas antes del primer registro. Todos los registros se iniciaron en la fase de oscuridad (actividad). Los registros de 24h de duración de ECoG y electromiograma (EMG) se obtuvieron en un polígrafo GRASS Modelo 7D de 8 canales.

En la segunda fase, se registraron hasta dos animales de forma simultánea dentro de cajas de acrílico de 40 x 40 x 30 cm, con iluminación general del cuarto de registro. Los cables se unieron directamente al animal no menos de una

hora antes de comenzar cada registro. El agua y alimento se proporcionó *ad libitum*, con temperatura ambiente de 22-24°C y se empleó un ciclo de luz normal de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, con luz de las 8 :00 a las 20 :00h. Los registros de 4h de duración iniciaron tres horas después del inicio de la fase de luz (fase de reposo). Al igual que en los registros previos, se utilizó un polígrafo GRASS Modelo 7D de 8 canales.

Los registros se obtuvieron en hojas de papel poligráfico que avanzaba a una velocidad de 2.5 mm por segundo. El criterio para calificar los estados de vigilancia fue el siguiente: se consideró como vigilia a la actividad electroencefalográfica desincronizada, de alta frecuencia y baja amplitud, con la presencia de actividad tónica muscular en el EMG; se consideró como sueño de ondas lentas la actividad predominantemente de baja frecuencia y mayor amplitud, con una disminución de la actividad tónica muscular; y se calificó como sueño MOR aquella actividad de alta frecuencia y baja amplitud, acompañado por la supresión de la actividad EMG (Fig. 2).

Posteriormente, se contabilizó el tiempo total en cada estado a partir del número de épocas, cada época tuvo una duración de 12 segundos, y con dichos datos se hicieron las comparaciones entre grupos y entre estados, tomando como parámetros el tiempo invertido en cada estado de vigilancia expresado en minutos y el porcentaje de tiempo de cada una con respecto al 100% del registro.

Finalmente, se realizó el conteo del número de episodios totales de cada estado de vigilancia en los registros de 4 horas, así como la duración promedio de los episodios, expresándola en segundos.

### III.3.8. Análisis histológico.

Al término de los experimentos, en todos los animales se realizó una perfusión transcardiaca con solución salina y paraformaldehído al 4%. Posteriormente se diseccionó el cráneo del animal para obtener su cerebro y finalmente se hicieron cortes de 50  $\mu\text{m}$ , previa congelación, con un microtomo. Todos los cortes se procesaron con la

técnica de Nissl, y en algunos de ellos adicionalmente se realizó histoquímica para acetilcolinesterasa.

Para la técnica de Nissl se colocaron los cortes en portaobjetos previamente gelatinizados. Una vez que los cortes se secaron, se pasaron por cloroformo y alcoholes en diferentes diluciones para la deshidratación del tejido. En un paso intermedio, fueron teñidos con violeta de Cresilo y finalmente incubados en xilol cubiertos con resina. Esta técnica permitió observar la localización del área de la lesión mediante la identificación de los cuerpos celulares dañados.

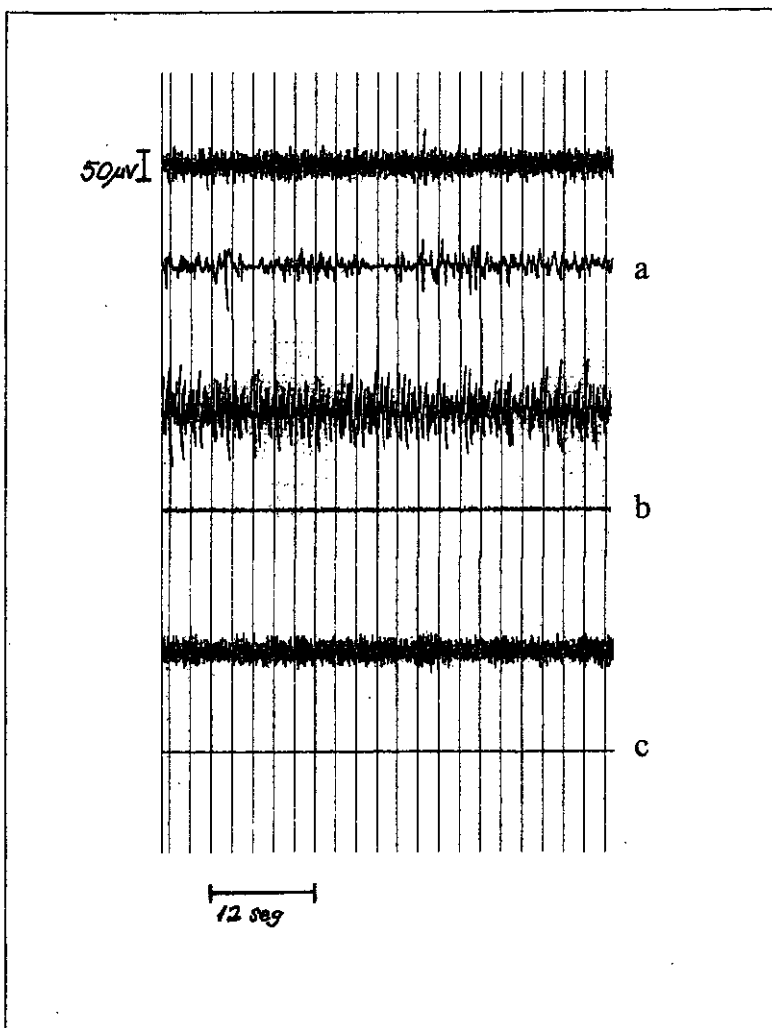


Fig. 2. Muestra de los tres diferentes trazos electroencefalográficos cuyas características sirvieron para calificar los estados de vigilancia, que corresponden a (a) vigilia, (b) sueño de ondas lentas y (c) sueño MOR. En cada uno de los ejemplos se muestra en el trazo superior el registro de corteza, y en el trazo inferior el electromiograma.

Para la técnica de acetilcolinesterasa, los cortes fueron incubados por flotación en una solución base con sulfato de cobre, glicina, acetato de sodio y agua destilada, a la cual se añadió etopropazina como inhibidor de colinesterasas no específicas y acetiltiocolina iodada, el sustrato de la enzima degradadora de acetilcolina. Después de una noche de incubación, los cortes presentaron un precipitado blanco en las zonas en donde se encontraba la enzima. Dicho precipitado se forma a partir de la tiocolina liberada en unión al cobre con el que contaba la solución base. Posteriormente, se induce una reacción con sulfito de sodio para hacer visible a los precipitados y, después de varios lavados para eliminar los restos del sulfito, se montan en portaobjetos, se dejan secar, se deshidratan los tejidos mediante alcoholes en diferentes diluciones y xilol, y se cubren con resina. Esta técnica permitió observar las áreas en donde existía acetilcolinesterasa, particularmente las fibras nerviosas que la contenían (Suellen et al., 1984).

### III.3.9. Análisis estadístico.

Los datos de actividad locomotora obtenidos al día 7 y 30 de ambos grupos se analizaron con una prueba de análisis de varianza (ANDEVA) de medidas repetidas de 3 vías (grupo, día y hora) para las dos diferentes medidas que se obtuvieron, distancia total recorrida y número de movimientos verticales. Para medir la correlación entre las curvas circádicas de cada estado de vigilancia y determinar si las curvas se modificaban entre las tres diferentes condiciones se realizó una prueba de correlación de pares modelando la serie de puntos de cada curva por una serie de Fourier. Para determinar el tiempo empleado en cada estado de vigilancia a lo largo de las tres condiciones diferentes, así como el número de episodios de cada estado de vigilancia y la duración de estos, se realizó un ANDEVA de medidas repetidas de una vía (cada estado de vigilancia en sus tres registros) y se realizaron comparaciones planeadas de cada estado de vigilancia en sus tres mediciones. Para la prueba

ANDEVA se consideró como significativo un valor de  $p$  menor a 0.05. En el caso de las pruebas de correlación se obtuvieron los diferentes valores.



## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### IV.1. Actividad locomotora.

Los resultados encontrados son como a continuación se describen. Únicamente el parámetro de distancia total recorrida mostró diferencias significativas entre grupos ( $F(1,14) = 7.01$   $p < 0.02$ ) y horas ( $F(23,322) = 14.33$   $p < 0.001$ ), aunque en el número de movimientos verticales se observó un incremento en el grupo experimental que no fue significativo (figura 3). Para ambos parámetros hubo una interacción entre el grupo y la hora del registro ( $F(23,322) = 14.33$  y  $30.11$   $p < 0.05$ , respectivamente). Para el número de movimientos verticales también hubo una interacción significativa entre grupo, día y hora de registro ( $F(23,322) = 1.74$   $p < 0.05$ ) y sin embargo el análisis de efectos simples no detectó diferencias significativas entre grupos entre ninguno de los días.

La distancia total recorrida (Fig. 4) mostró en el registro del día 7 posterior a la lesión un importante aumento en la actividad locomotora en el grupo experimental durante la fase de oscuridad del ciclo, siendo significativamente diferente en comparación con el grupo control ( $F(1,14) = 9.01$   $p < 0.05$ ). Por el contrario, en la fase de luz ambos grupos se comportaron de manera similar.

Hacia el día 30 posterior a la lesión, mientras que el registro de los animales control permaneció sin cambios, el de los animales lesionados mostró una disminución en la actividad locomotora durante la fase de oscuridad en comparación con el registro anterior, observándose una tendencia a regresar a la línea basal de actividad del grupo control. En este registro no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

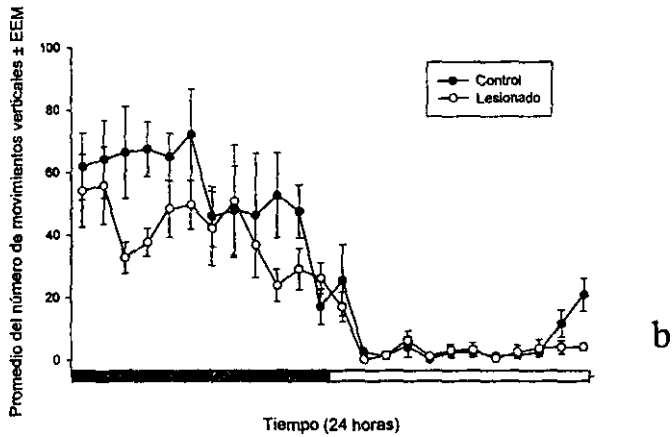
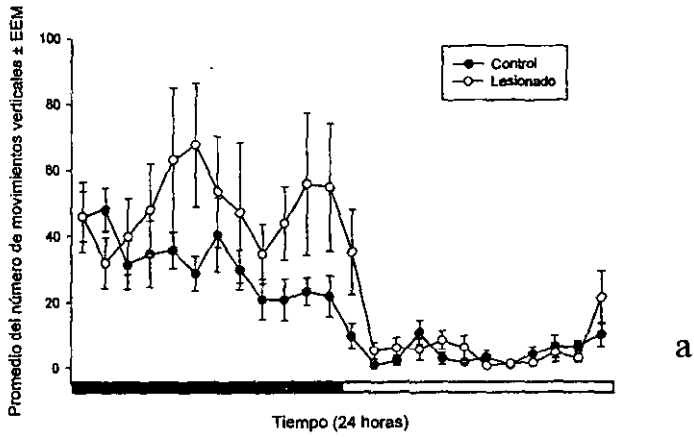
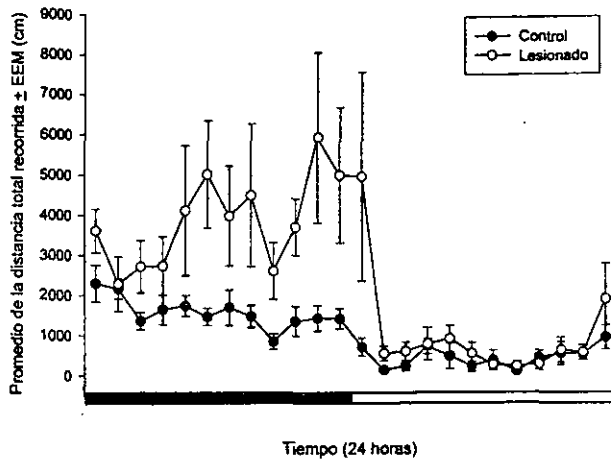
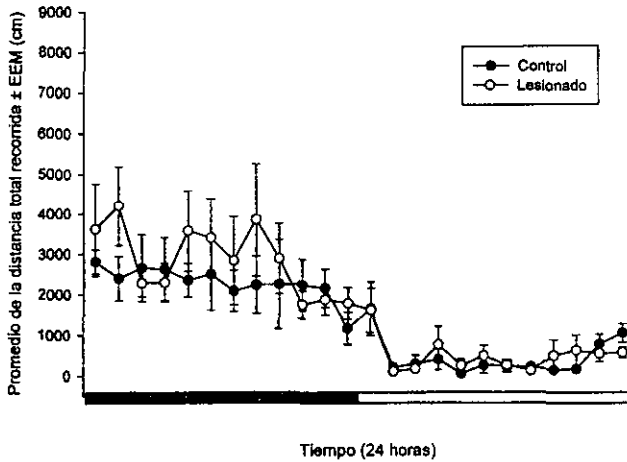


Fig. 3. Actividad locomotora medida como número de movimientos verticales durante el ciclo de 24 horas, mostrando al grupo control (círculos negros) ( $n=8$ ) y al grupo experimental (círculos blancos) ( $n=8$ ) a los días 7 (a) y 30 (b) después de la lesión con AK ( $5\text{nmols}/0.5\mu\text{l}$ ). Se observó un incremento en el número de movimientos verticales en el grupo experimental a los 7 días después de la lesión que no llega a ser estadísticamente significativo.



a



b

Fig. 4. Actividad locomotora medida como distancia total recorrida durante el ciclo de 24 horas, mostrando al grupo control (círculos negros) (n=8) y al grupo experimental (círculos blancos) (n=8) al día 7 (a) y 30 (b) después de la lesión con AK (5nmols/0.5µl), encontrándose diferencias significativas entre los grupos al día 7 después de la lesión (ANDEVA F(1)=9.01, p<0.05).

## IV.2. Estados de vigilancia.

En la primera fase de los experimentos, los registros se llevaron a cabo durante 24 horas comenzando a las 10 de la mañana en ciclo invertido luz oscuridad, tal como fue mencionado. El número de animales implantados en esta fase fue de 40 y se obtuvieron un total de 90 registros. De estos registros se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron con dos criterios; primero, el de tener una señal óptima en el ECoG en por lo menos un 85% del registro, y segunda, que perteneciera a animales con lesiones bilaterales circunscritas al área de interés, es decir, al estriado anterodorsal. Debido principalmente a dificultades técnicas que impidieron obtener una señal óptima, el número de registros que se pudieron analizar se redujo a 12, de los cuales 3 pertenecen al grupo control y 9 al grupo experimental; estos sirvieron como base para delimitar las horas que servirían posteriormente para los registros de cuatro horas, en la segunda fase del estudio.

En la figura 5 se muestran los registros del grupo experimental en los tiempos basal, 7 y 30 días después de la lesión, graficándose el porcentaje del tiempo total en cada estado de vigilancia. Se pueden apreciar las curvas circádicas correspondientes a la vigilia y el sueño de ondas lentas, las cuales se mantienen a lo largo de los tres registros. De esta gráfica se desprende el hallazgo de las variaciones en vigilia y SOL entre los registros basal y 30 días, lo cual puede ser mejor apreciado en la figura 6, donde se muestran los registros de un animal del grupo control y de un animal del grupo experimental en estas dos condiciones. El propósito de esta gráfica es mostrar las variaciones en la arquitectura del sueño antes y después de la lesión, así como los tiempos equivalentes para el animal del grupo control. De esta manera se puede observar en los registros del animal del grupo experimental que existe una diferencia en las cantidades tanto de vigilia como de SOL tendiendo a disminuir este último en el registro perteneciente al día 30 posterior a la lesión con respecto al basal y siendo más evidentes las diferencias en las primeras horas de la fase de luz, tal como muestra la gráfica mencionada.

Estas diferencias entre la fase de luz y la fase de oscuridad se hacen notorias en la figura 7 en donde los mismos datos de la figura 5 se separaron por periodos de 12 horas y se añadieron los datos pertenecientes al grupo control correspondientes solamente a la fase de luz, ya que en la fase de oscuridad no se encuentra diferencia con el grupo experimental. De esta forma es posible observar que los porcentajes de sueño y vigilia no se modifican durante la fase de oscuridad ni durante la fase de luz de los animales control a lo largo de las diferentes condiciones, mientras que en la fase de luz de los animales del grupo experimental en el registro del día 30 después de la lesión hay una diferencia importante en las cantidades de vigilia y SOL.

Para descartar la posibilidad tanto de una modificación en las curvas circádicas de cada estado de vigilancia como de que estas tuvieran algún desfase producido por la misma lesión y por esta razón se explicaran estos cambios en los estados de vigilancia entre las fases de luz y oscuridad, se realizó un análisis de correlación de pares entre las curvas de los diferentes estados y bajo las tres diferentes condiciones modelando la serie de puntos de cada curva por una serie de Fourier (figura 8). En los casos de vigilia y SOL en las diferentes condiciones (vigilia basal versus 7 días y basal versus 30 días, y SOL basal versus 7 días y basal versus 30 días) se observó una correlación positiva con valores que oscilaban entre 0.6 y 0.85, descartando así una modificación en la ciclicidad de cada estado de vigilancia. La correlación de las curvas de sueño MOR (MOR basal versus 7 días y basal versus 30 días) variaron entre 0.3 y 0.45. Adicionalmente, para descartar un desfase de las curvas, se realizó un análisis para comparar en qué punto de inicio del registro se obtenía el valor mayor en correlación desplazando los puntos de la curva en el plano horizontal y calculando iterativamente la correlación entre cada par de curvas. En todos los casos el valor más alto lo dio el punto en donde ambos registros iniciaron, por lo que dedujimos que no existe desfase entre las curvas.

Una vez habiendo delimitado el momento del ciclo en el cual eran más evidentes los cambios en los estados de vigilia y SOL, se decidió que en una segunda fase se realizarían registros ECoG en este periodo particular, el cual coincidía con las horas de mayor presentación de SOL, la quinta hora después de iniciada la fase de

luz. De esta manera, los siguientes registros se realizaron de cuatro horas de duración enfocados en este momento particular del ciclo, tomando como punto medio la quinta hora a partir del inicio de luz. Así, los registros comenzaron tres horas después del inicio de la fase de luz y terminaron cuatro horas después.

En la figura 9 se muestran los promedios del tiempo total del registro expresado en minutos (cuatro horas) en el día basal y a los días 7 y 30 después de la lesión de 8 de los 12 animales que cumplieron los criterios para ser incluidos. Se puede observar que la cantidad de vigilia va aumentando progresivamente en los registros subsecuentes al basal, en relación inversa con el tiempo usado en SOL, presentando la mayor diferencia entre el día basal y el día 30 después de la lesión. El sueño MOR parece no variar de manera importante entre los registros, que aunque en el registro intermedio parece disminuir, en el último registro se comporta de manera similar al basal. Con base en estos resultados, se contabilizó la cantidad total de minutos en cada estado de vigilancia y se realizó una prueba ANDEVA de medidas repetidas de una vía para comparar las cantidades de cada estado de vigilancia en los registros a los días 7 y 30 después de la lesión con respecto al registro basal. La vigilia resultó ser diferente a lo largo de las tres condiciones ( $F(2,14)=6.13$   $p<0.05$ ), y las comparaciones entre condiciones determinaron que las diferencias encontradas se limitan al día basal contra el día 30 posterior a la lesión ( $F(1,7)= 11.96$   $p<0.05$ ). En cuanto al SOL, este también fue diferente a lo largo de los tres días de registro ( $F(2,14)=7.64$   $p<0.05$ ), sin embargo, las comparaciones muestran que las diferencias ocurren tanto entre los registros basal contra 30 días, como 7 contra 30 días (en ambos casos  $p<0.05$ ). Finalmente, el sueño MOR no varió significativamente a lo largo de los registros, aunque al realizar una comparación planeada entre los registros basal y 7 días después de la lesión, se observó que hubo una diferencia significativa ( $p<0.05$ ).

Adicionalmente se contabilizó el número de episodios de cada estado de vigilancia durante las cuatro horas de registro y la duración promedio de estos. Para analizar estos datos se realizó también un ANDEVA de medidas repetidas de una vía. En ninguno de los casos hubo un efecto significativo. Sin embargo, en cuanto al

número de episodios se realizó una prueba comparada entre el registro basal y el registro del día 30 después de la lesión que resultó ser significativo ( $F(1,7)=6.39$   $p<0.05$ ), indicando que existen un mayor número de episodios de vigilia en este último, tal como se observa en la figura 10, y lo cual no se observa en ninguna otra condición.

En cuanto a la duración promedio de los episodios de cada estado de vigilancia, que tampoco es significativa para el ANDEVA, al igual que en el caso anterior se realizó una prueba comparada entre todos los registros de cada estado de vigilancia entre sí. En la figura 11 se observa como el SOL se ve más afectado que los otros estados de vigilancia mostrando una disminución con respecto a los registros anteriores, lo cual también sucede con la vigilia pero en menor grado. Las diferencias entre el SOL del día basal en comparación con el del día 30 después de la lesión resultan ser significativas ( $F(1,7)=40.23$   $p<0.001$ ). De la misma manera que con el número de episodios, el sueño MOR no varía de forma importante.

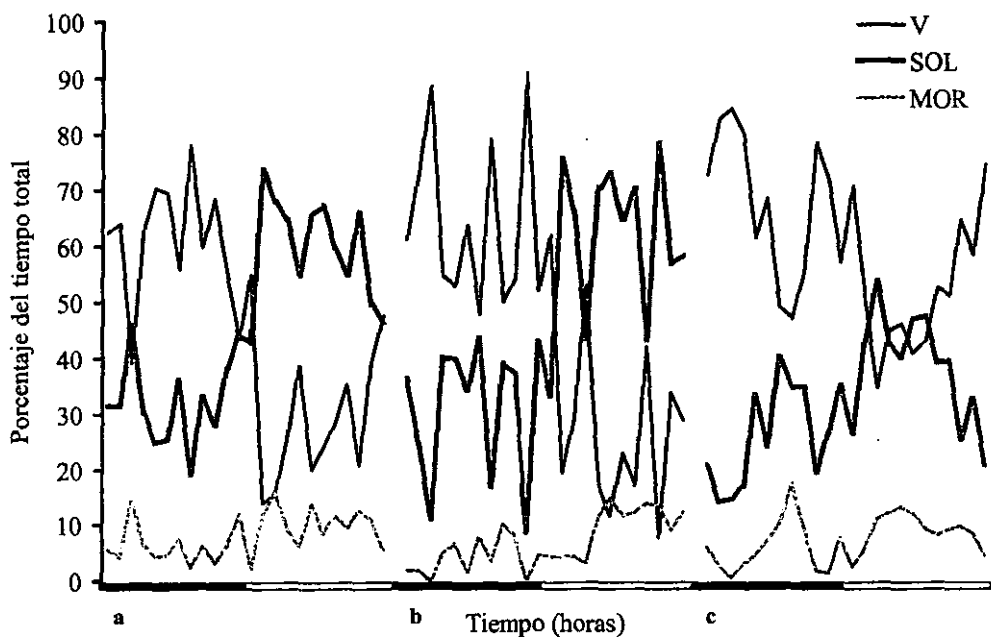


Fig. 5. Porcentaje del tiempo transcurrido en cada estado de vigilancia a través del ciclo de 24 horas. Se muestran los registros basal (a), antes de la lesión (n=4), (b) 7 días después de lesionar el estriado con ácido kaínico (5nmols/0.5μl) (n=2) y (c) 30 días después de la lesión (n=3) (V = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas, MOR = sueño de movimientos oculares rápidos).



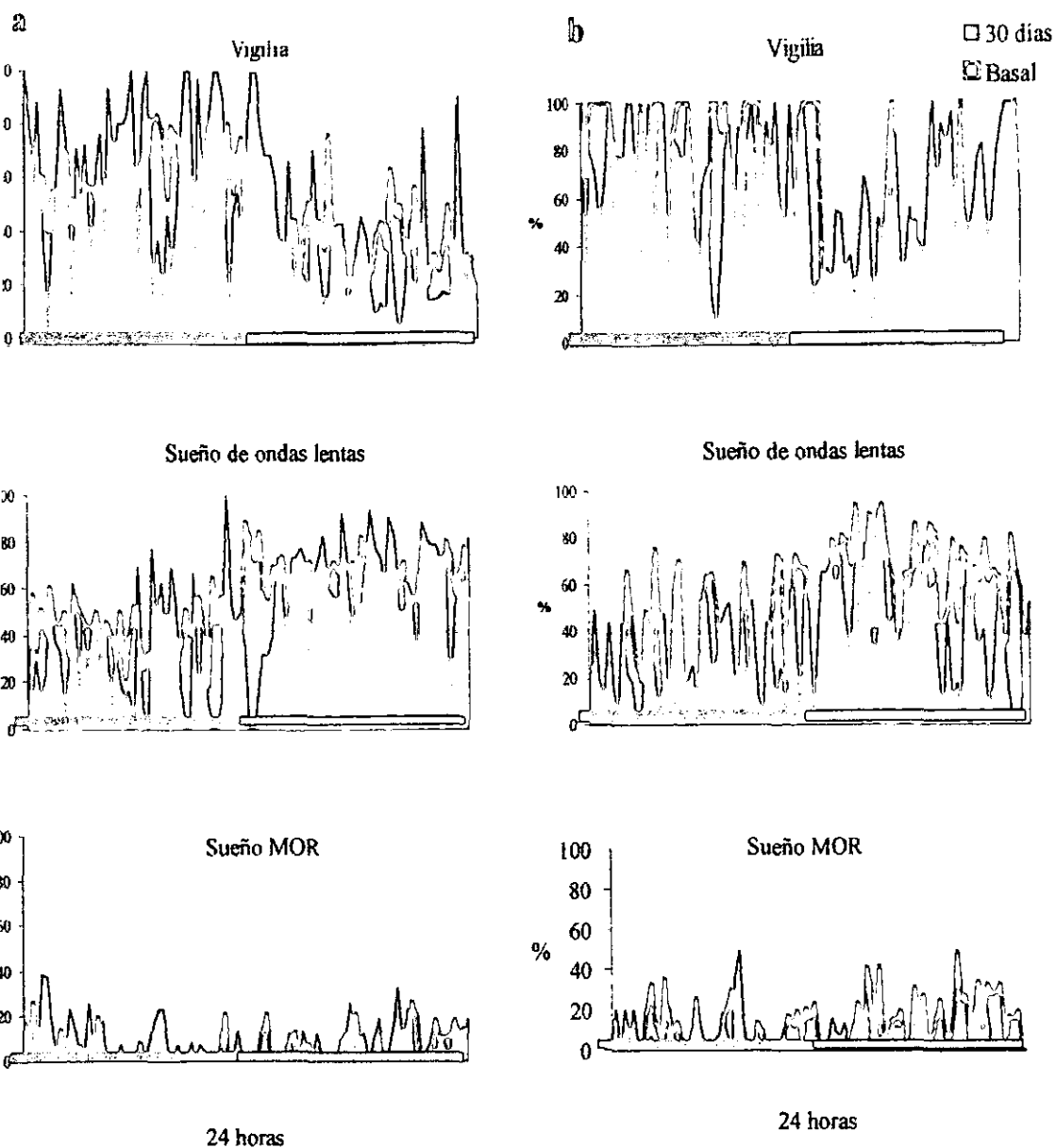


Fig. 6. Registros representativos de un animal de cada grupo, control (a) y experimental (b), para mostrar la arquitectura del sueño a lo largo de un registro de 24 horas. Se muestra en color oscuro el registro basal mientras que en línea punteada se aprecia el registro del día 30 después de la lesión, con el objeto de hacer notar las diferencias entre ambos registros.

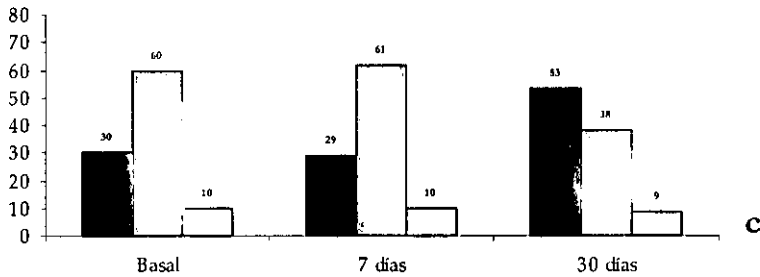
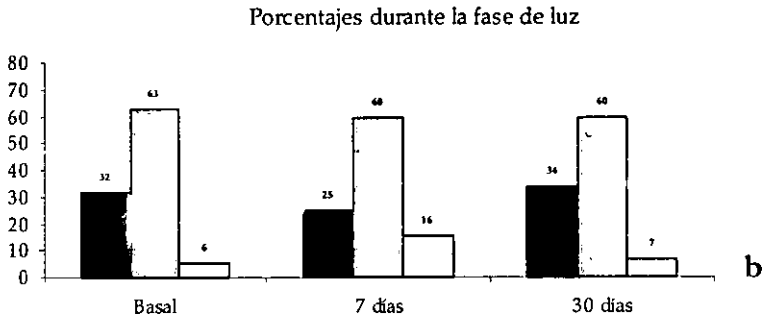
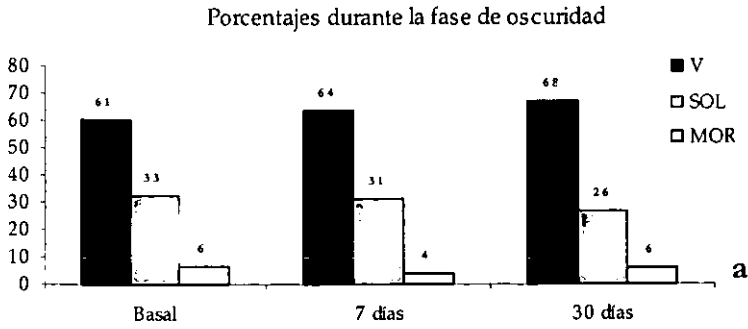


Fig. 7. Porcentajes del tiempo transcurrido en cada estado de vigilancia a través de un registro EEG de 24 horas, separando las 12 horas que corresponden a la fase de oscuridad y las 12 horas que corresponden a la fase de luz en animales controles y experimentales, donde (a) representa al grupo experimental en la fase de oscuridad, que se comporta de manera similar al grupo control (datos no mostrados) (n=9), (b) representa al grupo control fase de luz (n=3), y (c) al grupo experimental en fase de luz (n=9) (V = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas, MOR = sueño de movimientos oculares rápidos).

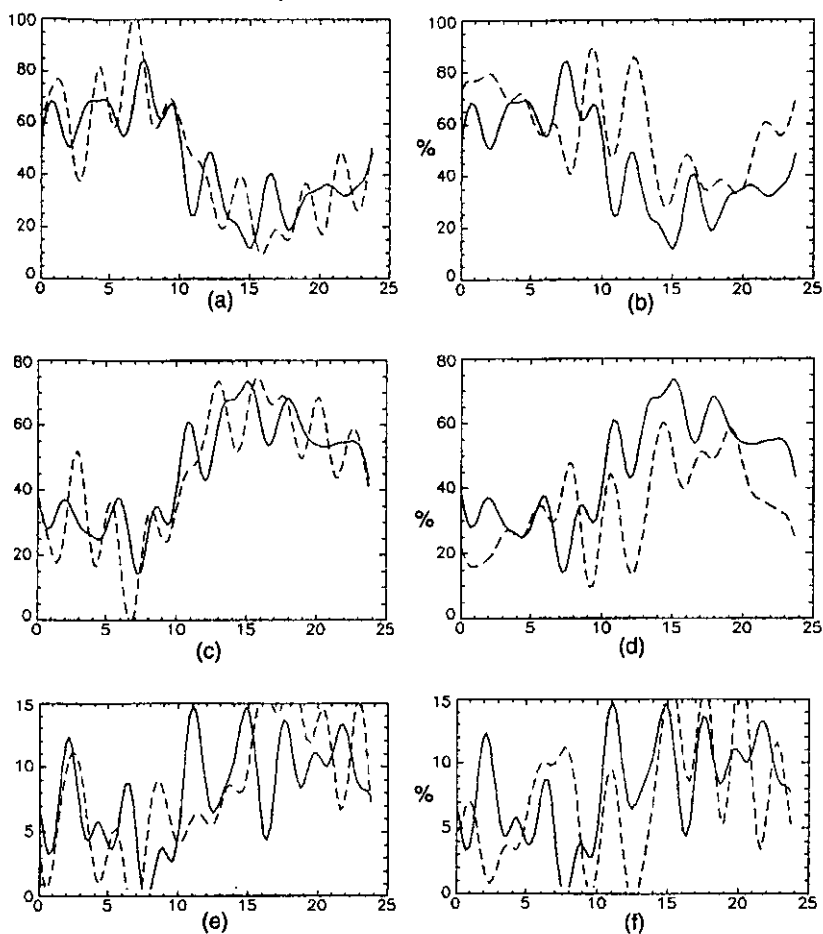


Fig. 8. Se muestran las curvas circádicas de cada estado de vigilia a través de las 24 horas del registro. Estas gráficas muestran la correlación entre las diferentes curvas, siendo así (a) vigilia basal contra 7 días, (b) vigilia basal contra 30 días, (c) SOL basal contra 7 días, (d) SOL basal contra 30 días, (e) sueño MOR basal contra 7 días y (f) sueño MOR basal contra 30 días. Las curvas de los registros basales en las diferentes condiciones se muestran siempre en línea continua.

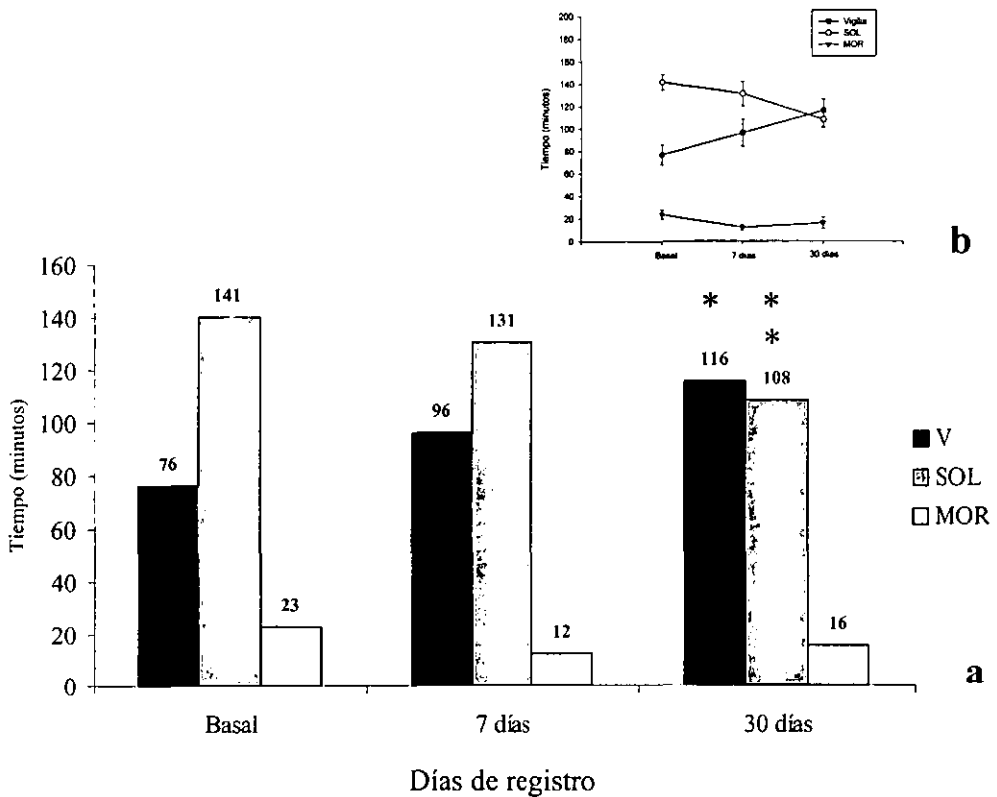


Fig. 9. Promedio del tiempo transcurrido en cada estado de vigilancia del grupo experimental a través de un registro ECoG de 4 horas expresado en minutos, obtenidos en tres diferentes condiciones: basal (n=8), 7 días (n=8) y 30 días después de la lesión con AK (n=8). (a) Se observan diferencias significativas entre la vigilia de los registros ECoG basal contra 30 días después de la lesión (\*) ( $p < 0.05$ ) así como SOL basal y 7 días contra 30 días después de la lesión (\*\*) ( $p < 0.05$ ). En la gráfica (b) se muestran los mismos valores que en (a) con sus errores y evidenciando los cambios a lo largo de las tres condiciones (V = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas, MOR = sueño de movimientos oculares rápidos).

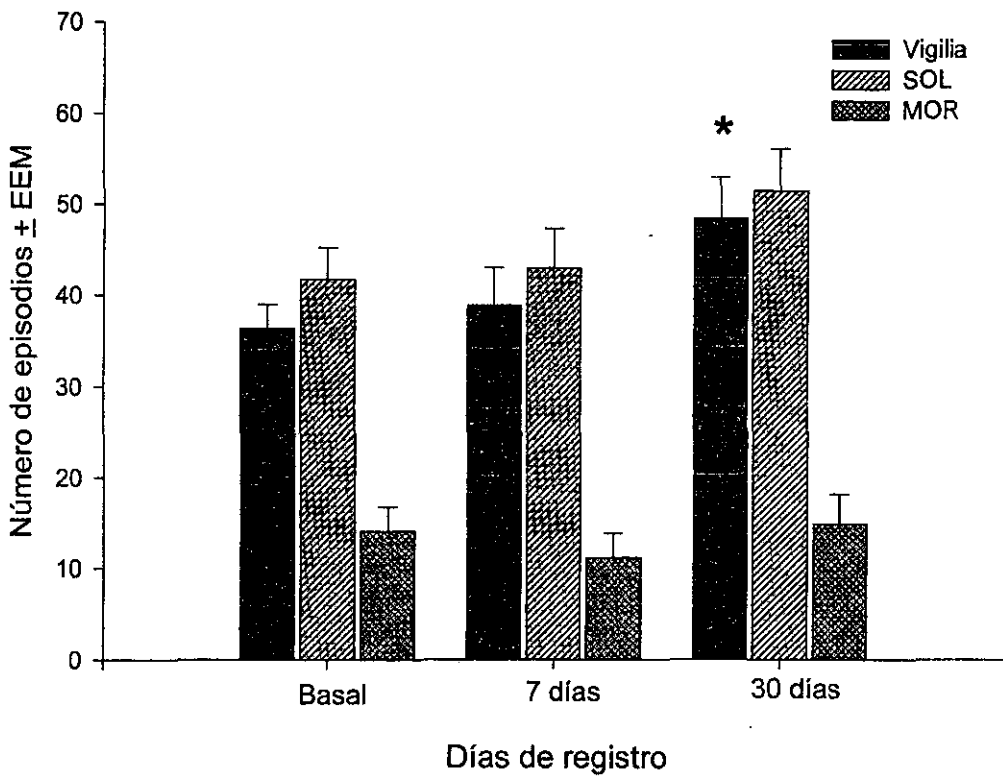


Fig. 10. Se muestran los promedios del número de episodios por cada estado de vigilancia de cada una de las condiciones. Se encuentra una diferencia significativa entre el número de episodios en la vigilia del registro de 30 días (\*) con respecto al registro basal ( $p < 0.05$ ).

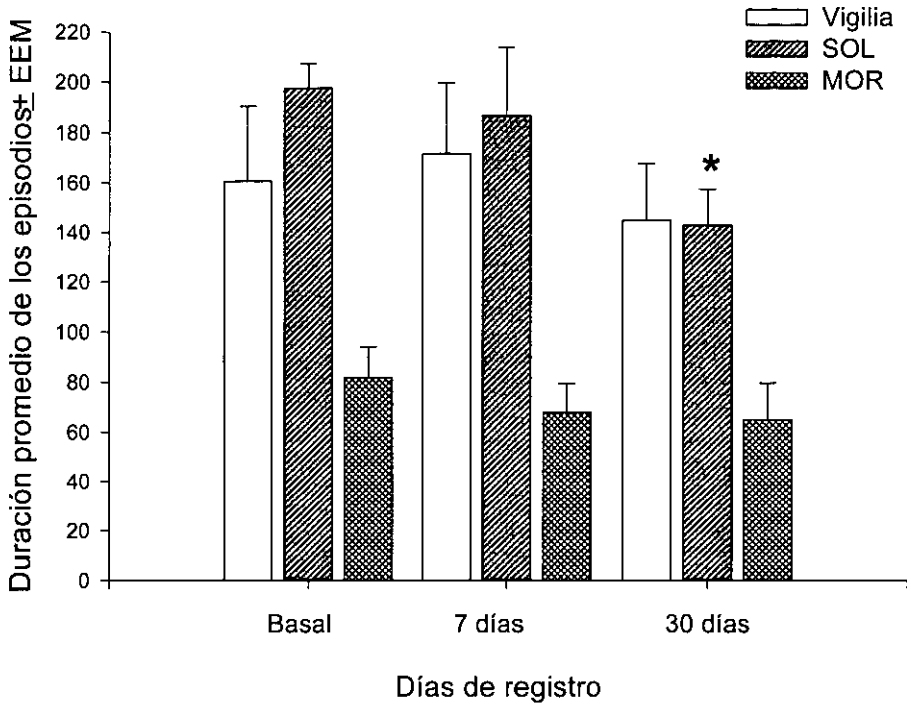


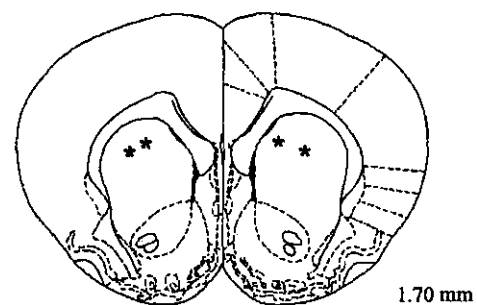
Fig. 11. Se muestran los promedios de la duración de los episodios en cada estado de vigilancia de cada una de las condiciones. Se encuentra una diferencia significativa entre la duración de los episodios en el SOL del registro a los 30 días (\*) con respecto al registro basal ( $p < 0.05$ ).

### IV.3. Análisis histológico.

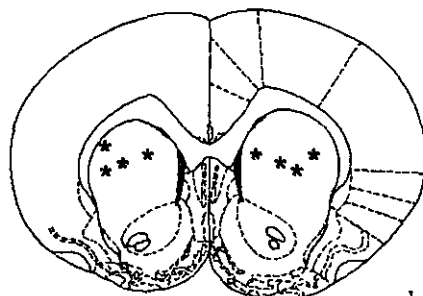
En todos los cerebros incluidos en el análisis estadístico se localizaron las puntas de las cánulas en el estriado anterodorsal (Fig. 12). El tamaño de la lesión llegó a variar entre los diferentes animales del grupo experimental, pero siempre quedó circunscrita al estriado. Se corroboró que el daño no hubiese llegado a la región del hipocampo, encontrando este dato negativo en el 100% de los casos.

En algunos animales se realizó la técnica histoquímica para visualizar acetilcolinesterasa, con el propósito de observar y estudiar con más precisión el área estriatal aunque no los cuerpos celulares en ésta; se muestran en las siguientes páginas algunos cortes representativos. En la figura 13 se pueden apreciar dos cortes del mismo animal perteneciente al grupo control, que únicamente fue implantado con cánulas. El corte superior fue utilizado para técnica de Nissl y el inferior para acetilcolinesterasa. Estos cortes pueden compararse con los de la figura 14 que pertenece a un animal del grupo lesionado. De la misma manera, se muestran las dos técnicas utilizadas. Aunque los cortes no corresponden exactamente al mismo nivel anteroposterior, es evidente la dilatación ventricular de los animales lesionados que se mantiene a todos los niveles del estriado.

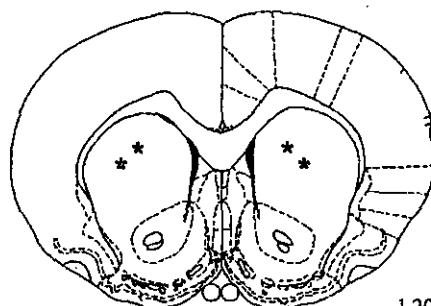
La figura 15 muestra el área de la lesión con mayor detalle en dos diferentes aumentos (20x y 40x). Se puede apreciar en estas fotografías la arquitectura normal del estriado así como el arreglo parche matriz (*a*), lo cual se pierde después de la lesión (*b*). A mayor aumento puede observar la morfología normal de las células estriatales (*c*), y es evidente como ésta se altera, produciendo picnosis, o incluso gliosis, y con una importante pérdida de cuerpos celulares (*d*). Otro cambio adicional observado fue la presencia de infiltrados celulares.



1.70 mm



1.60 mm



1.20 mm

Fig. 12. Esquema que muestra al estriado en el plano anteroposterior y la situación de las cánulas a tres diferentes niveles con respecto a Bregma de los 8 animales de la segunda fase incluidos en el análisis estadístico (tomado de Paxinos & Watson, 1986).



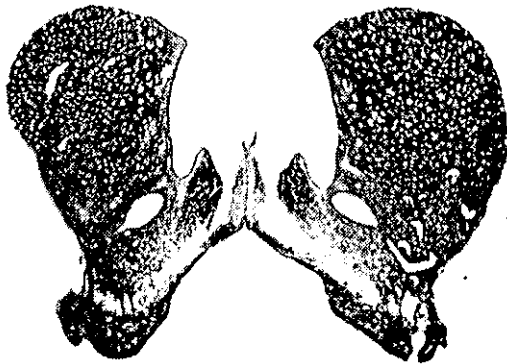
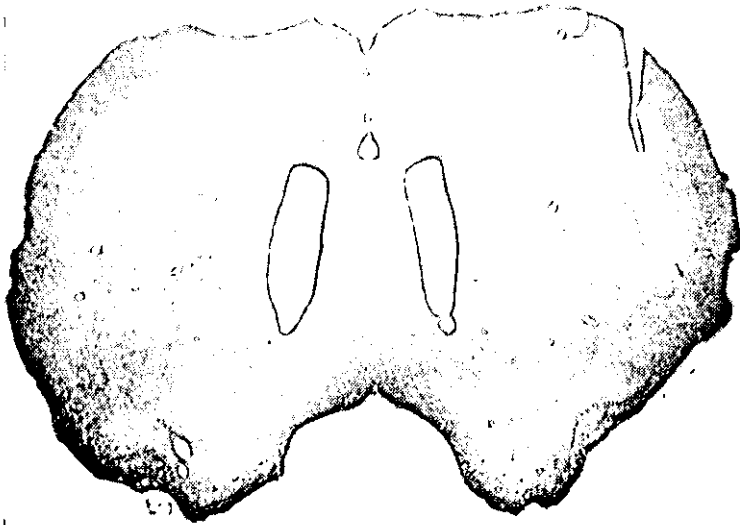


Fig. 13. Fotomicrografías mostrando cortes coronales (50µm) del cerebro de un animal perteneciente al grupo control. En la fotografía superior fue utilizada la técnica de Nissl, mientras que en la inferior se realizó histoquímica para acetilcolinesterasa.

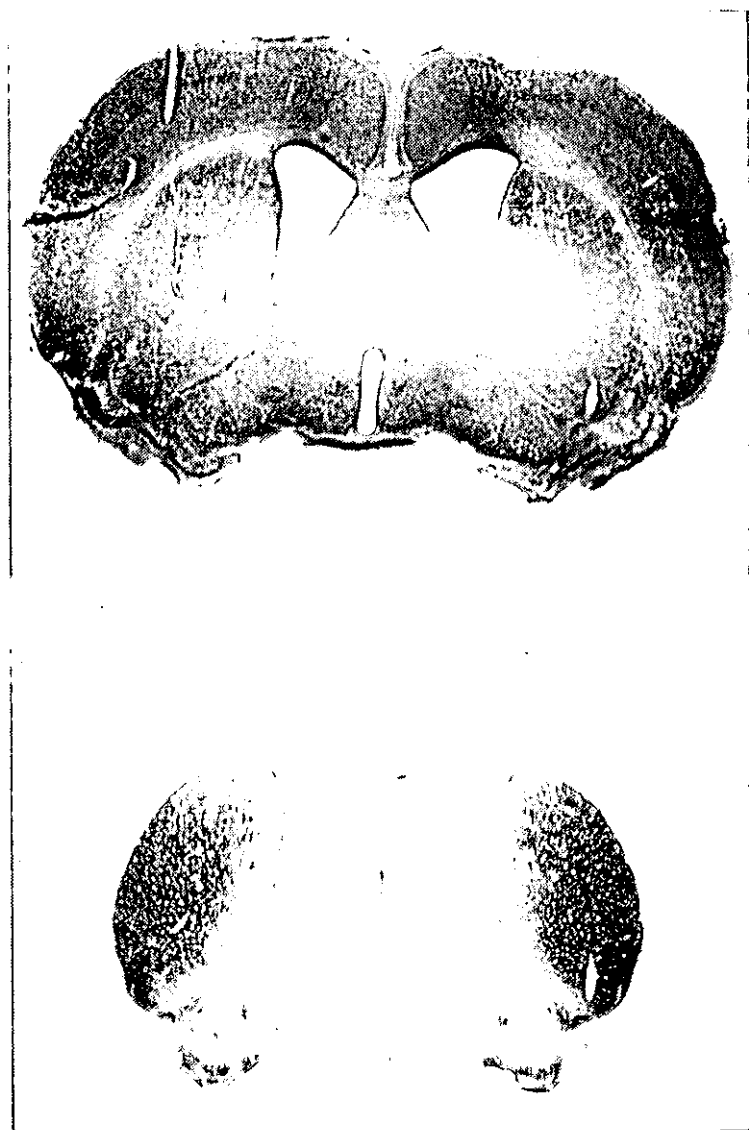


Fig. 14. Fotomicrografías mostrando cortes coronales (50µm) del cerebro de un animal perteneciente al grupo experimental. En la fotografía superior fue utilizada la técnica de Nissl, mientras que en la inferior se realizó histoquímica para acetilcolinesterasa.

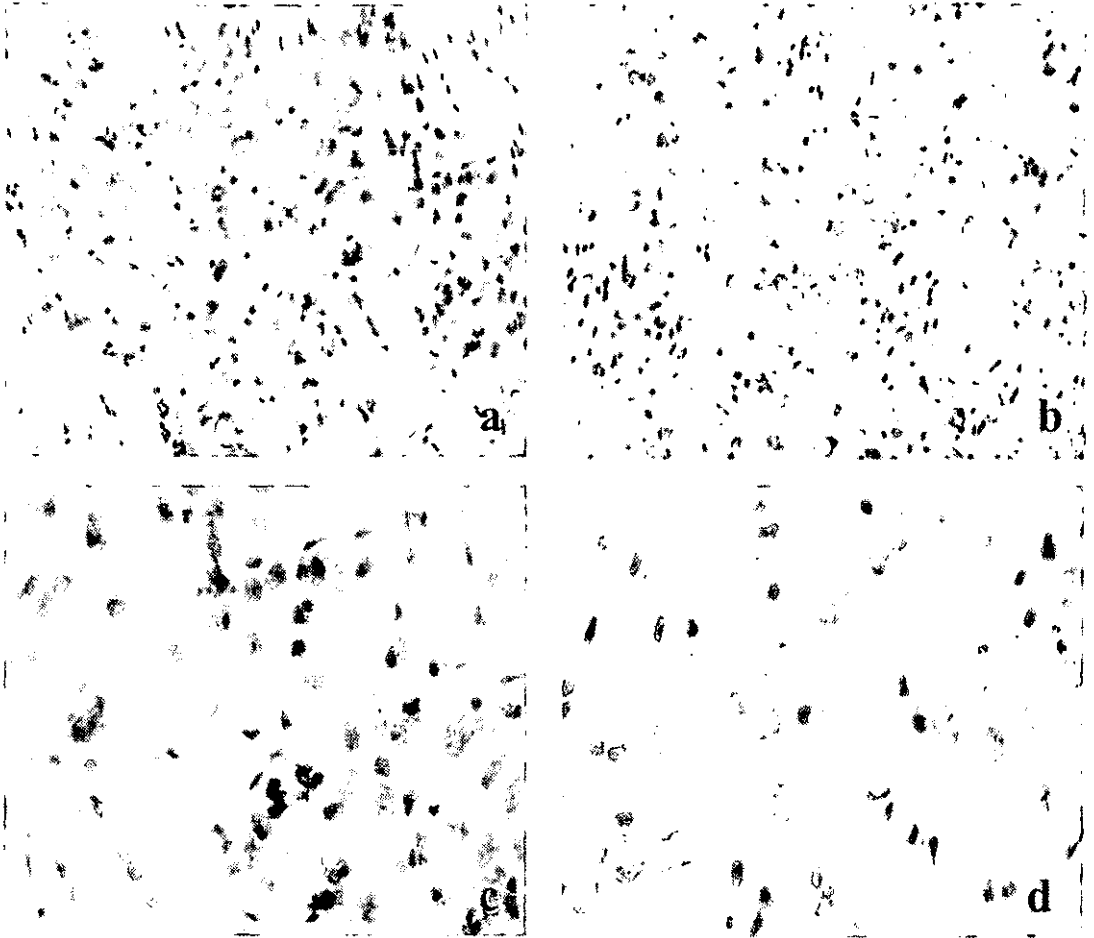


Fig. 15. Micrograffas que muestran las poblaciones celulares estriatales en los animales control (*a* y *c*) y los animales lesionados con ácido kaínico (*b* y *d*). Las fotografías superiores fueron tomadas con un aumento 20x, mientras que las inferiores son a 40x. Es evidente la pérdida de células en el estriado lesionado.

## CAPITULO V

### DISCUSION

Los resultados presentados confirman la hipótesis que fue planteada al comenzar este estudio. Por un lado, las alteraciones observadas en la locomoción apoyan los resultados descritos por Fibiger en 1978 mostrando un aumento importante en la actividad motora 7 días después de la lesión y durante la fase de oscuridad del ciclo circádico. Esta actividad se encuentra disminuida cuando se vuelve a registrar a los animales al día 30, regresando prácticamente a la normalidad. La actividad vertical, aunque muestra un aumento que corresponde al incremento de la actividad motora observada al día 7, no es significativamente diferente. Por otro lado, los registros electrocorticográficos en el ciclo sueño vigilia en la fase de luz del día 30 nos muestran un aumento en la vigilia a expensas de sueño de ondas lentas (SOL), siendo aparentemente independientes de los cambios observados en la actividad locomotora (debido al día y a la fase en que se presentan cada uno de estos cambios). Es notorio, en primer lugar, que en el día 7 después de la lesión no existan cambios en el sueño a pesar de existir una hiperactividad motora, y en segundo lugar, que los cambios en el sueño se produzcan hasta el día 30, cuando el sistema dañado aparentemente estaría en proceso de recuperación ya que los cambios en la actividad motora desaparecen.

En un inicio los registros fueron realizados a lo largo de 24 horas; uno de los propósitos era correlacionar la actividad motora con el ciclo de sueño a lo largo del ciclo circádico. Diversas dificultades técnicas impidieron cumplir dicho propósito, tales como la falta de una señal óptima para registro de ECoG, el desprendimiento del electrodo de registro en el cráneo del animal, que difícilmente duraban los 40 días requeridos para todos los registros, y la muerte de los animales producida por el agente excitotóxico, el ácido kaínico, que llevaba un patrón estacional de decesos difícilmente eludible. Aún así, se pudo recuperar un número mínimo indispensable de esos registros para analizar los resultados de manera preliminar y poder orientar los

siguientes registros, pertenecientes a la segunda parte del estudio, hacia un momento específico del ciclo circádico. Aún con los pocos registros obtenidos, estos permitieron determinar si existía una afectación circádica o una afectación restringida a un momento particular del ciclo. De esta manera, aunque el número de animales en esos registros no fue suficiente para dar datos concluyentes, sí lo fue para identificar los cambios y poder planear registros más específicos.

Con estos datos entonces, se pudo identificar un cambio importante en las cantidades de vigilia y SOL durante la fase de luz que, como se observó posteriormente, fue más evidente en las primeras horas después del cambio de fase, pero tan importante como para modificar las cantidades del total de la fase de luz. Los controles de esta primera parte del estudio se utilizaron para descartar que dichos cambios estuvieran determinados por la edad del animal, aún cuando no existe en la literatura algún dato que explique un cambio tan dramático en tan corto plazo de tiempo, esto es, 30 días. Por otro lado, podía existir la posibilidad de que hubiera un desfaseamiento de la ciclicidad de los estados de vigilia en la rata, y que se estuviese traduciendo en los cambios observados; para esto se realizó el análisis de correlación que mostró que las curvas circádicas no varían en su forma entre las diferentes condiciones experimentales, que no existe una inversión del ciclo circádico y que no hay tampoco desfaseamiento, ya que, aún desplazándolas en el plano horizontal para buscar el mayor valor de correlación, este coincidía con el momento en que todos los registros comenzaban.

Hasta entonces se procedió a realizar los siguientes registros, pertenecientes a la segunda etapa del estudio, y que se encuentran limitados a las horas de la fase de luz que muestran diferencias entre las tres condiciones del grupo experimental. Debido a que la mayor diferencia observada en los registros de 24 horas del grupo experimental se lograba al comparar el registro basal contra el registro de 30 días después de la lesión y que además no se observaron variaciones entre los tres diferentes registros de los animales del grupo control, se prescindió de este último grupo para que el registro basal sirviera como control para observar las variaciones

en un mismo animal. De esta manera, al realizar estos registros, se confirmaron los resultados observados en la primera etapa.

Otros parámetros adicionales ayudaron a delimitar las características de los cambios observados. El número de episodios en cada estado de vigilancia así como la duración de estos apoyaron los datos obtenidos en el conteo del tiempo usado en cada estado de vigilancia. En el primer caso, se observó un número mayor de episodios de vigilia en el registro a los 30 días después de la lesión con respecto al basal, lo cual se correlaciona con el mayor tiempo total en vigilia antes mencionado. Esto indica que, como confirman los datos de la duración de episodios, el incremento en el tiempo total de vigilia se da por un incremento en el número de episodios y no en la duración de estos. Por otro lado, el SOL muestra principalmente una disminución en la duración de sus episodios, lo cual también se correlaciona con la disminución del tiempo total empleado descrita en los resultados. Sin embargo, el número de episodios del SOL aunque aumenta hacia el día 30 después de la lesión, no lo hace de manera significativa. Esto podría deberse a que el aumento en el número de episodios de vigilia lleva consigo un aumento también en el número de episodios de SOL, debido a que ambos se complementan a lo largo del ciclo sueño vigilia. De esta manera, con estos datos podría concluirse que el sueño es más fraccionado hacia el día 30 después de la lesión en comparación con el registro basal.

El propósito principal de estos experimentos fue determinar si existe una relación entre los ganglios basales y el ciclo de sueño vigilia. La evidencia que existe acerca de esta posibilidad es, en primer lugar, la observación de que pacientes con la enfermedad de Huntington (EH), en la cual se ve afectado el cuerpo estriado de manera preponderante, presentan anomalías en el ciclo de sueño. Asimismo, se han detectado anomalías similares en otras enfermedades neurodegenerativas que afectan a otros núcleos de los ganglios basales. Sin embargo, así como sucede en estas otras enfermedades, la EH involucra a múltiples factores dentro del cuadro de la patología general que ocasionarán trastornos a niveles diferentes. Es difícil por esta misma razón adjudicar cierta función o la pérdida de ésta a una estructura dañada en particular. Concretando, el estriado se encuentra dañado en estos pacientes, un

núcleo por demás importante para la función motora y otras funciones cognitivas, pero no se le puede relacionar con las alteraciones en el sueño únicamente con la evidencia de la afectación que ha sido descrita en estos pacientes.

Existen algunos trabajos experimentales que han buscado definir esta relación. En 1972, Villablanca encuentra una reducción permanente en el sueño después de remover la corteza y el estriado. La actividad locomotora de los gatos lesionados aumentaba de manera importante, manteniéndose elevada hasta el primer mes, cuando comenzaba a disminuir de forma progresiva. En este trabajo se observó una reducción del tiempo total de sueño, una disminución del 50% del SOL y una reducción del 90% del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), lo cual sucedía gradualmente hasta llegar a un nivel estable hacia el segundo mes. Anteriormente, Jouvet en 1962 (cf. Villablanca, 1972) había extirpado la corteza cerebral encontrando la misma disminución de SOL, pero no de sueño MOR, por lo cual Villablanca llega a la conclusión de que el estriado está involucrado en la regulación del sueño MOR. Afirma que el insomnio que observa en el primer mes puede deberse a un efecto indirecto de la hiperactividad motora, pero el hecho de que ésta disminuya hacia el segundo mes mientras que la falta de sueño continúa, sugiere que el insomnio es un fenómeno primario.

En 1975, Corsi-Cabrera y cols. realizan un estudio en la rata en el cual se lesiona el núcleo caudado mediante electrólisis y se observan cambios en el ciclo sueño vigilia. Estos autores miden los cambios en un periodo corto de tiempo, partiendo desde el primer día después de la lesión. Los cambios que describen son radicalmente diferentes a los encontrados en nuestro trabajo: ellos muestran que existe un aumento muy importante en el sueño MOR, sin existir cambios importantes en vigilia y SOL. Las diferencias inmediatas que se desprenden entre ambos trabajos es, por un lado, el tipo de lesión, y por otro, el tiempo de recuperación de los animales.

Las lesiones generadas por electrólisis difieren de las lesiones por agentes excitotóxicos en su especificidad, ya que destruyen por igual cuerpos neuronales y fibras de paso. Por el contrario, las lesiones con agentes excitotóxicos, en este caso el

ácido kaínico, son más limitadas si se controla la dosis mediante una curva dosis respuesta previa (los análisis histológicos así lo demuestran en un estudio previo no publicado) y afectan primordialmente a los cuerpos celulares intrínsecos sin afectar las fibras de paso.

En cuanto al tiempo para iniciar los registros después de la lesión, consideramos necesario para nuestro trabajo permitir un tiempo mínimo de recuperación entre la cirugía o lesión y los primeros registros, con el propósito principal de depurar los efectos agudos de la lesión. Existen trabajos en los que demuestran que la degeneración de las neuronas intrínsecas del estriado después de la administración intraestriatal de ácido kaínico se lleva a cabo dentro de las primeras 48 a 72 horas, y que cambios secundarios como la atrofia axonal debida a pérdida de los sitios postsinápticos y las alteraciones en las características neuroquímicas de los procesos neuronales que permanecen, ocurren de manera gradual (cf. Zaczek et al., 1978). Wuerthele y col. (1978) además describen que la actividad de las enzimas estriatales descarboxilasa de ácido glutámico y colin acetiltransferasa se ven afectadas hasta al día 7 posterior a la lesión. Los mecanismos de lesión entre los métodos electrolíticos y excitotóxicos son diferentes, y no es la intención compararlos, pero sí argumentar la importancia de ofrecer al cerebro un tiempo mínimo de recuperación en la lesión por AK.

Otro factor importante que se debe tomar en cuenta entre los trabajos de Corsi-Cabrera y el nuestro, es el sitio anatómico de la lesión. Mientras que en el primer trabajo las lesiones se circunscribían a la región medio-medial del estriado, nuestras lesiones se situaban en la porción anterodorsal del mismo núcleo. Ha sido descrito anteriormente en este trabajo la división funcional que tiene el estriado (ver capítulo I), lo cual obliga a pensar en que las conexiones que mantiene con las estructuras reguladores de sueño (por ejemplo, el NTPP) pueden estar de igual manera segregadas en las múltiples divisiones del territorio estriatal.

En cuanto al trabajo reportado por Villablanca es importante hacer notar las similitudes entre sus resultados y los que se han expuesto aquí. Lo que más llama a la atención son los tiempos en los cuales sus animales experimentales llegan a un nivel



de estabilidad en cuanto al ciclo sueño vigilia. Podemos especular acerca de que el sistema está sufriendo un reajuste que tarda aproximadamente un mes en lograr que los cambios se produzcan de manera definitiva o que por lo menos se independicen de la hiperactividad motora observada. Los resultados de actividad locomotora coinciden con los que hemos encontrado, así como los descritos por Fibiger y col. en 1978 (quien de manera particular describe el aumento en la locomoción durante la fase oscura después de una lesión estriatal); la actividad tiende a regresar a la normalidad después de un mes de haber lesionado el estriado. Es notorio que, al igual que el reporte de Villablanca, los trastornos en sueño se presentan de manera independiente a la actividad locomotora.

Más recientemente, Vataev y cols. (2000) presentan un trabajo en el cual realizan lesiones unilaterales en el estriado con AK y miden los cambios tanto en locomoción como en el ciclo sueño vigilia en un periodo restringido del ciclo de 24 horas y durante los primeros días después de la lesión. A partir del primer día encuentran una alteración importante en el patrón de sueño ya que los animales difícilmente duermen, además de que se encuentran inmóviles y sin ingerir agua ni alimento. Estas condiciones en la conducta del animal se van modificando al paso de los días para hacerse evidente un aumento en la locomoción. El patrón de sueño se va regularizando al paso de los días hasta hacerse normal al cuarto día posterior a la lesión; el principal cambio reportado es aumento en la vigilia con la consiguiente disminución del SOL. De esta manera, reportan que el ciclo sueño vigilia al séptimo día después de la lesión es normal comparado con los animales control, e incluso extienden tal conclusión hasta el día 14, que es el último día en que registran a los animales. Es importante hacer notar la coincidencia de resultados al séptimo día, en donde ni ellos ni nosotros encontramos diferencias en comparación al control o al basal, según sea el caso. Sin embargo, ellos culminan el estudio antes de las fechas en que nosotros encontramos las diferencias importantes. Tal vez de haber continuado los registros por 15 días más, podrían haber encontrado los mismos resultados que se reportan en este trabajo. De cualquier forma, Vataev y cols. concluyen que los

efectos observados en el ciclo de sueño vigilia se deben a la hiperexcitación del ácido kaínico sobre las células estriatales, lo cual produce una desinhibición talámica.

La evidencia experimental hasta ahora descrita, aunque llega a diferir entre los trabajos presentados, sí fortalece la hipótesis de que el estriado de alguna manera está relacionado con las estructuras generadoras del sueño. Aunado a esto, se deben tomar en cuenta todos los datos que se observan en el sueño de los pacientes con EH y otras enfermedades que afectan a los ganglios basales.

En todas las patologías que se revisaron anteriormente existe una salida anormal de los sistemas motores que se traduce finalmente en movimientos anormales que sólo ceden durante las fases de sueño profundas. En el caso de la EH, la salida inhibitoria del estriado está alterada, lo cual puede producir una desinhibición del tálamo para responder a cualquier estímulo y generar una entrada excitatoria aumentada en corteza, la cual dará mayor respuesta motora de salida (Reiner et al., 1988). Durante el sueño debe existir, en algún punto de esta vía, un filtro selectivo para los movimientos anormales (que posiblemente pueda ser común a otras patologías del sistema motor) más que un filtro general para el movimiento ya que, según refiere Fish (1991), los pacientes disquinéticos sí presentan los movimientos normales durante el sueño lento.

Este filtro puede conceptualizarse como un sistema regulatorio que impida la comunicación entre los núcleos motores subcorticales y la médula espinal, y que posiblemente esté relacionado con el sistema de sueño lento debido a la asociación directa entre la ausencia de movimientos anormales y los signos electroencefalográficos del sueño lento.

En el otro sentido, la evidencia presentada indica que el ciclo de sueño vigilia es afectado en diversas enfermedades neurodegenerativas que inciden de manera predominante sobre los ganglios basales. Los estudios experimentales antes descritos también han encontrado alteraciones en este ciclo. Es entonces razonable pensar en una conexión funcional entre los sistemas de control motor y de generación del sueño (aunque la razón de su existencia resulte ser incierta) y que al estar dañada la

integridad de los primeros como sistema pueda modificar el funcionamiento de todo aquello con lo cual tenga relación, sea de manera directa o indirecta.

Asimismo, en un estudio en el cual se mide la expresión de diferentes genes tempranos en varias regiones del cerebro a lo largo del ciclo circádico, se observa que en el estriado existe una fluctuación caracterizada por una expresión mínima de *c-fos* y *c-jun* en las primeras horas de la fase de oscuridad del ciclo, que se incrementa gradualmente hasta llegar al punto máximo al final de dicha fase, mientras que durante la fase de luz el nivel de expresión se mantiene aun por debajo del mínimo expresado en fase de oscuridad (Grassi Zucconi et al., 1994). Braun y col. (1997) realizan un estudio del flujo sanguíneo cerebral durante el ciclo de sueño vigilia y reportan que existe un importante cambio en los ganglios basales que se hace más evidente en las fases de transición entre vigilia y sueño, y entre SOL y sueño MOR. Estos autores hacen énfasis en la importancia de la conexión que tienen los GB con los núcleos intralaminares del tálamo (la entrada de estos núcleos al estriado es tan importante como la de corteza cerebral). Los GB proyectan a los núcleos ventral anterior y ventromedial del tálamo, los cuales proyectan extensamente a toda la corteza, considerándose elementos centrales del sistema tálamocortical (la estimulación de estos núcleos produce desincronización del EEG). De esta manera, la disminución en la actividad inhibitoria del estriado, a través de la vía indirecta, produce sobreinhibición de los núcleos de salida de los ganglios basales, lo cual deja al tálamo libre para responder a cualquier estímulo (ver Reiner, 1988). Siendo este el mecanismo por el cual se pretende explicar la hiperactividad, puede extrapolarse a una desinhibición de los núcleos ventral anterior y ventromedial del tálamo que permitirían un aumento en la actividad de las células tálamocorticales con el consiguiente aumento en la actividad desincronizada y disminución en la actividad sincrónica del EEG, lo cual, en principio, puede ir de acuerdo a los resultados obtenidos.

Sin embargo, existe también otra hipótesis que se debe considerar. El núcleo tegmental pedúnculo pontino (NTPP) tiene una población colinérgica involucrada en la generación, transducción y mantenimiento de las ondas PGO mediante una

proyección que actúa sobre las neuronas tálamicocorticales de los núcleos ventrolateral y ventromedial (Steriade, 1992). Esta proyección colinérgica puede también tener un papel importante en la elevación rápida y transitoria del nivel de vigilancia por su respuesta fásica a un estímulo nuevo y desconocido (Kayama & Koyama, 1998). De hecho, han sido descritos dos tipos de células colinérgicas, las que están activas durante vigilia y sueño MOR, y las que únicamente están activas en sueño MOR (cf. Strecker y col., 1998). El NTPP guarda relación aferente con los ganglios basales mediante proyecciones gabaérgicas (Parent & Hazrati, 1995a; Heimer et al., 1995; Rye, 1997) teniendo éstas la capacidad de modular su actividad. Strecker y cols. (1998) realizaron un trabajo en el cual observan que la administración de bicuculina (antagonista gabaérgico) sobre las neuronas colinérgicas es capaz de incrementar la vigilia y disminuir el SOL y el sueño MOR. De acuerdo a esto, y siguiendo el mismo mecanismo a través de la vía indirecta de proyección de los GB, la entrada gabaérgica al NTPP podría estar siendo afectada en las lesiones estriatales.

Se han expuesto aquí dos mecanismos posibles por los cuales el ciclo sueño vigilia esté siendo afectado tras la lesión del estriado. Cualquiera de las dos direcciones promete aportar algún dato acerca de la interacción funcional entre el sistema motor y el que regula el ciclo sueño vigilia. Sin embargo, es difícil aún especular acerca de la importancia funcional de esta interacción. Una posibilidad es que se trate de una relación directa con los núcleos regulatorios del sueño o particularmente con aquellos relacionados con la activación cortical, lo cual iría de acuerdo con la naturaleza de su fisiología. Las diferentes funciones que han sido relacionadas al estriado, mencionadas previamente en la introducción, tienen que ver no sólo con la función motora sino, tal como describe Graybiel, con complejas funciones que involucran la integración de una gran cantidad de la información y finalmente se traducen en la organización y la planeación de una secuencia de metas con el propósito de refinar el plan motor. De esta manera, se ha propuesto que el mismo sistema que utiliza el estriado para almacenar la información, esto es, en unidades de ejecución, puede estar representado en la realización de tareas cognitivas debido a su estrecha relación con la corteza prefrontal. Al igual que en estos procesos

de atención y aprendizaje, el plan motor requiere ciertas condiciones básicas para su funcionamiento. Una de ellas es, sin lugar a dudas, contar con un cerebro alerta. Sería entonces una posibilidad pensar en que los ganglios basales deben asegurar de alguna forma su funcionamiento al tener la capacidad de regular la actividad de las estructuras que contran la vigilia.

Otra posibilidad es, sin embargo, que esta relación se dé de manera secundaria a la organización de cada sistema, una participación pasiva de los ganglios basales que es capaz de afectar la homeostasis del sistema de sueño, paralelamente al mecanismo que subyace la generación y el mantenimiento de este.

## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES

1. Existe un aumento en la actividad locomotora evidente al día 7 después de la lesión, durante la fase de oscuridad.
2. Existe un aumento en la vigilia a expensas del sueño de ondas lentas 30 días después de la lesión y durante la fase de luz. El sueño MOR no muestra cambios.
3. El incremento en vigilia y decremento en el sueño de ondas lentas son independientes de las alteraciones locomotoras, puesto que se presentan en días y fases distintas.
4. Con base en toda esta evidencia, es posible afirmar que la lesión excitotóxica en el estriado afecta al patrón del ciclo sueño vigilia, y que estos cambios se modifican temporalmente, esto es, varían de acuerdo al tiempo de evolución de la lesión.

## REFERENCIAS.

- Adams, A. 1959. Studies of the flat electroencephalogram in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 11, 35-41.
- Adams, R. D., Victor, M. & Ropper, A. H. 1997. *Principles of neurology*. : McGraw Hill.
- Albin, R. L. & Tagle, D. A. 1995. Genetics and molecular biology of Huntington's disease. *Trends in Neurosciences*, 18, 11-4.
- Albin, R. L., Young, A. B. & Penney, J. B. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12, 366-75.
- Alexander, G. E. & Crutcher, M. D. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13, 266-71.
- Alexi, T., Borlongan, C. V., Faull, R. L., Williams, C. E., Clark, R. G., Gluckman, P. D. & Hughes, P. E. 2000. Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Progress in Neurobiology*, 60, 409-70.
- Autret, A., Lucas, B., Henry, F., Saudeau, D. & de Toffol, B. 1994. Influence du sommeil sur les mouvements anormaux de la veille. *Neurophysiologie Clinique*, 24, 218-26.
- Berns, G. S. & Sejnowski, T. J. 1998. A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 108-21.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G. & Herscovitch, P. 1997. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain*, 120, 1173-97.
- Corsi-Cabrera, M. 1983. *Psicofisiología del sueño*. México, D.F.: Trillas.
- Corsi-Cabrera, M., Grinberg-Zylberbaum, J. & Arditti, L. S. 1975. Caudate nucleus lesion selectively increases paradoxical sleep episodes in the rat. *Physiology & Behavior*, 14, 7-11.

- Coyle, J. T., Murphy, T. H., Puttfarcken, P. S., Lyons, E. W. & Vornov, J. J. 1991. The non-excitatory mechanisms of glutamate induced neurotoxicity. *Epilepsy Research*, 10, 41-8.
- Chevalier, G. & Deniau, J. M. 1990. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neurosciences*, 13, 277-80.
- Chevalier, G., Vacher, S., Deniau, J. M. & Desban, M. 1985. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Research*, 334, 215-26.
- Chokroverty, S. 1996. Sleep and neurodegenerative neurologic disorders. In: *Sleep disorders II*, pp. 807-26.
- Datta, S. & Siwek, D. F. 1997. Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *Journal of Neurophysiology*, 77, 2975-88.
- Deniau, J. M. & Chevalier, G. 1985. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Research*, 334, 227-33.
- Di Chiara, G., Porceddu, M. L., Morelli, M., Mulas, M. L. & Gessa, G. L. 1979. Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Research*, 176, 273-84.
- Divac, I. 1991. The basal ganglia: a role in mediation of motor equivalence. In: *The Basal Ganglia III* (Ed. by Bernardi, G., Carpenter, M. B., Di Chiara, G., Morelli, M. & Stanzione, P.), pp. 495-7. New York: Plenum Press.
- Divac, I. & Oberg, R. G. E. 1979. Current conceptions of neostriatal functions. History and an evaluation. In: *The Neostriatum* (Ed. by Divac, I. & Oberg, R. G. E.), pp. 215-30. Oxford: Pergamon.
- Emser, W., Brenner, M., Stober, T. & Schimrigk, K. 1988. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 235, 177-9.
- Fibiger, D. 1978. Kainic acid lesion of the striatum: a pharmacological and behavioral model of Huntington's disease. In: *Kainic acid as a tool in neurobiology* (Ed.



- by McGeer, E. G., Onley, J. W. & McGeer, P. L.), pp. 161-76. New York: Raven.
- Fish, D. R., Sawyers, D., Allen, P. J., Blackie, J. D., Lees, A. J. & Marsden, C. D. 1991. The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. *Archives of Neurology*, 48, 210-4.
- Friedlander, W. J. 1952. Alteration of basal ganglion tremor during sleep. *Neurology*, 2, 222-5.
- Gauthier, P., Arnaud, C., Gandolfo, G. & Gottesmann, C. 1997. Influence of a GABA(B) receptor antagonist on the sleep-waking cycle in the rat. *Brain Research*, 773, 8-14.
- Gerfen, C. R. 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in Neurosciences*, 15, 133-9.
- Gerfen, C. R. 2000. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci*, 23, 564-70.
- Giordano, M., Hagenmeyer-Houser, S. H. & Sanberg, P. R. 1988. Intraparenchymal fetal striatal transplants and recovery in kainic acid lesioned rats. *Brain Research*, 446, 183-8.
- Grassi Zucconi, G., Menegazzi, M., Carcereri De Prati, A., Vescia, S., Ranucci, G. & Bentivoglio, M. 1994. Different programs of gene expression are associated with different phases of the 24h and sleep-wake cycles. *Chronobiologia*, 21, 93-7.
- Graybiel, A. M. 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13, 244-54.
- Graybiel, A. M. 1998. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of Learning & Memory*, 70, 119-36.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W., Jr. & Moon Edley, S. 1979. Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Experimental Brain Research*, 34, 189-95.

- Graybiel, A. N. & Ragsdale, C. W. 1983. Biochemical anatomy of the striatum. In: *Chemical neuroanatomy* (Ed. by Emson, P. C.), pp. 427-504. New York: Raven Press.
- Hansotia, P., Wall, R. & Berendes, J. 1985. Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology*, 35, 1672-4.
- Harper, P. S. 1996. *Huntington's disease*. UK: Saunders.
- Hauber, W. 1998. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Progress in Neurobiology*, 56, 507-40.
- Heimer, L., Zahm, D. S. & Alheid, G. F. 1995. Basal ganglia. In: *The rat nervous system* (Ed. by Paxinos, G.), pp. 579-628: Academic Press.
- Hill, D. 1948. Discussion of the electroencephalogram in organic cerebral disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 41, 242-8.
- Hobson, J. A. 1999. Sleep and dreaming. In: *Fundamental neuroscience* (Ed. by Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L. & Squire, L. R.), pp. 1207-27. San Diego, CA: Academic Press.
- Joel, D. & Weiner, I. 2000. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96, 451-74.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., Augood, S. J. & Emson, P. C. 1995. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences*, 18, 527-35.
- Kayama, Y. & Koyama, Y. 1998. Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness. *European Urology*, 33 Suppl 3, 12-5.
- Kitai, S. T. 1981. Anatomy and physiology of the neostriatum. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 30, 1-21.
- Margerison, J. H. & Scott, D. F. 1965. Huntington's chorea; clinical, EEG and neuropathological findings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 19, 314.
- McGeorge, A. J. & Faull, R. L. 1989. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*, 29, 503-37.

- Niedermeyer, E. 1999a. The normal EEG of the waking adult. In: *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields* (Ed. by Niedermeyer, E. & Lopes Da Silva, F.), pp. 149-173. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Niedermeyer, E. 1999b. Sleep and EEG. In: *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields* (Ed. by Niedermeyer, E. & Lopes Da Silva, F.), pp. 174-188. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Nitz, D. & Siegel, J. M. 1997. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience*, 78, 795-801.
- Oepen, G., Clarenbach, P. & Thoden, U. 1981. Disturbance of eye movements in Huntington's chorea. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 229, 205-13.
- Oorschot, D. E. 1996. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigra nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the Cavalieri and optical disector methods. *Journal of Comparative Neurology*, 366, 580-99.
- Parent, A. 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13, 254-8.
- Parent, A. & Hazrati, L. N. 1995a. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 20, 91-127.
- Parent, A. & Hazrati, L. N. 1995b. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 20, 128-54.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Levesque, M. & Parent, M. 2000. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci*, 23, S20-7.
- Paxinos, G. & Watson, C. 1986. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Academic Press.

- Rechtschaffen, A. & Kales, A. 1968. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Maryland: US Department of Health.
- Reiner, A., Albin, R. L., Anderson, K. D., D'Amato, C. J., Penney, J. B. & Young, A. B. 1988. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 5733-7.
- Rye, D. B. 1997. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep*, 20, 757-88.
- Sanberg, P. R. & Coyle, J. T. 1984. Scientific approaches to Huntington's disease. *CRC Critical Reviews in Clinical Neurobiology*, 1, 1-44.
- Sanberg, P. R. & Emerich, D. F. 1990. Neural basis of behavior: animal models of human conditions. *Brain Research Bulletin*, 25, 447-51.
- Sanberg, P. R., Hagenmeyer, S. H. & Henault, M. A. 1985. Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents. *Neurobehavioral Toxicology & Teratology*, 7, 87-94.
- Scott, D. F., Heathfield, K. W., Toone, B. & Margerison, J. H. 1972. The EEG in Huntington's chorea: a clinical and neuropathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 35, 97-102.
- Schwarcz, R. & Coyle, J. T. 1977. Striatal lesions with kainic acid: neurochemical characteristics. *Brain Research*, 127, 235-49.
- Semba, K., Fibiger, H. C. & Vincent, S. R. 1987. Neurotransmitters in the mammalian striatum: neuronal circuits and heterogeneity. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 14, 386-94.
- Silvestri, R., De Domenico, P., Di Rosa, A. E., Bramanti, P., Serra, S. & Di Perri, R. 1990. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders. *Movement Disorders*, 5, 8-14.
- Silvestri, R., Raffaele, M., De Domenico, P., Tisano, A., Mentò, G., Casella, C., Tripoli, M. C., Serra, S. & Di Perri, R. 1995. Sleep features in Tourette's

- syndrome, neuroacanthocytosis and Huntington's chorea. *Neurophysiologie Clinique*, 25, 66-77.
- Sishta, S. K., Troupe, A., Marszalek, K. S. & Kremer, L. M. 1974. Huntington's chorea: an electroencephalographic and psychometric study. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 36, 387-93.
- Smith, Y. & Kieval, J. Z. 2000. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 23, 528-33.
- Spire, J. P. C., Bliwise, D. L., Noronha, A. B. C. & Roos, R. P. 1981. Sleep profiles in Huntington's disease. *Neurology*, 31, 172.
- Starr, A. 1967. A disorder of rapid eye movements in Huntington's chorea. *Brain*, 90, 545-64.
- Steriade, M. 1992. Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology*, 42, 9-17; discussion 18.
- Strecker, R. E., Porkka-Heiskanen, T., Thakkar, M., Dauphin, L. & McCarley, R. W. 1998. Neuromodulation of the pedunculopontine tegmental nucleus (PPT) in the control of REM sleep as studied by microdialysis. *Sleep*, 21, 22.
- Suellen, A., van Ooteghem, C. & Shipley, M. 1984. Factor affecting the sensitivity and consistency of the Koelle-Friedenwald histochemical method for localization of acetylcholinesterase. *Brain Research Bulletin*, 12, 543-53.
- Tassinari, C. A., Broughton, R., Poire, R., Roger, J. & Gastaut, H. 1965. An electroclinical study of nocturnal sleep in patients presenting abnormal movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 18, 93-100.
- Urbain, N., Gervasoni, D., Souliere, F., Lobo, L., Rentero, N., Windels, F., Astier, B., Savasta, M., Fort, P., Renaud, B., Luppi, P. H. & Chouvet, G. 2000. Unrelated course of subthalamic nucleus and globus pallidus neuronal activities across vigilance states in the rat. *Eur J Neurosci*, 12, 3361-74.
- Vataev, S. I. & Oganessian, G. A. 2000. Effect of uni- and bilateral lesions in the caudate nucleus by kainic acid on the electroencephalogram in the cycle

- wakefulness-sleep in Wistar rats. *Zhurnal Evoliutsionnoi Biokhimii i Fiziologii*, 36, 115-9.
- Villablanca, J. 1972. Permanent reduction in sleep after removal of cerebral cortex and striatum in cats. *Brain Research*, 36, 463-8.
- Wiegand, M., Moller, A. A., Lauer, C. J., Stolz, S., Schreiber, W., Dose, M. & Krieg, J. C. 1991a. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 238, 203-8.
- Wiegand, M., Moller, A. A., Schreiber, W., Lauer, C. & Krieg, J. C. 1991b. Brain morphology and sleep EEG in patients with Huntington's disease. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 240, 148-52.
- Wuerthele, S. M., Lovell, K. L., Jones, M. Z. & Moore, K. E. 1978. A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Research*, 149, 489-97.
- Xi, M. C., Morales, F. R. & Chase, M. H. 1999. Evidence that wakefulness and REM sleep are controlled by a GABAergic pontine mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82, 2015-9.
- Zaczek, R., Schwarcz, R. & Coyle, J. T. 1978. Long-term sequelae of striatal kainate lesion. *Brain Research*, 152, 626-32.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA