

24
236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

PARTICIPACION DE LA TRANSMISION SEROTO-
NINERGICA A LA FORMACION RETICULAR
PONTO-MESENFALICA SOBRE LA ACTIVIDAD
PGO DEL GATO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A
ROCIO VIVAS FLORES

TESIS CON
BARRA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1989



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

	PAGINAS
1. Resumen	1
2. Introducción	3
2.1 Vigilia	4
2.2 Sueño	5
2.3 Sueño de ondas lentas	5
2.4 Sueño paradójico	9
2.5 Actividad Ponto-Geniculo-Occipital (PGO)	12
2.6 Fisiología y Mecanismos de la actividad PGO	13
2.7 Generación de la actividad PGO	15
2.8 Transmisión serotoninérgica y su relación con la actividad PGO	19
2.9 Serotonina y la actividad PGO	28
3. Problema	35
4. Hipótesis	36
5. Objetivos	37
6. Materiales y Métodos	38
7. Resultados	
7.1 Grupo I Microinyecciones de 5-HT en el FTG en animales pre-tratados con reserpina.....	47
7.2 Grupo II Microinyecciones de 5-HT en el FTG en animales con sección parasagital.....	51
7.3 Grupo III Microinyecciones de vehículo en el FTG	55
7.4 Grupo IV Microinyecciones de 5-HT en Ax	60
8. Resumen de resultados.....	66
9. Discusión y conclusiones.....	68
10. Referencias.....	75

1. RESUMEN

La actividad ponto-genículo-occipital (PGO) es un potencial de campo fásico del sueño paradójico (SP). Se ha propuesto que la serotonina (5-HT) inhibe al SP, pero hay reportes contradictorios. Estudios farmacológicos muestran consistentemente una inhibición de la actividad PGO provocada por la 5-HT, pero se desconoce el sitio de acción de este transmisor. El modelo de interacción recíproca plantea que las células serotoninérgicas inhiben a las neuronas generadoras. Esta población se localiza en la parte rostral del campo tegmental gigantocelular (FTG). Por otro lado, se ha propuesto al AX como región generadora de espigas PGO. El presente estudio se realizó con el fin de comparar si el FTG o el área X (AX) son el sitio de acción de la inhibición serotoninérgica sobre la actividad PGO. Se utilizaron 24 gatos en preparación aguda (anestesiados, curarizados y con respiración artificial). Para inducir espigas PGO, se realizó una sección parasagital del tallo cerebral o se administró reserpina (0.75 mg/kg ip.) 12 horas antes. Después se aplicó la microinyección (1 μ l) de 5-HT (10 μ g/ μ l) o de vehículo (1 μ l de salina pH=7.4) en el FTG o en el AX. Se registró la actividad PGO en el geniculado lateral antes (control) y después de la administración de la 5-HT. Se cuantificó la frecuencia de espigas PGO/min en un contador digital.

Los resultados en el control del grupo 1 (reserpina), mostraron un promedio de 36.6 \pm 0.7 (\bar{X} \pm EE) y al aplicar la 5-HT en el FTG fue de 23.3 \pm 3.8 (\bar{X} \pm EE) espigas PGO/min, que corresponde a una disminución significativa ($p < 0.005$) del 36.3% con relación al control. En el grupo 2 (con sección) se observó un control de 23.7 \pm 0.04 (\bar{X} \pm EE) y con 5-HT en el FTG fue de 14.7 \pm 0.3 espigas PGO/min. Esta disminución del 37.9% fue significativa ($p < 0.005$). La latencia en ambos casos fue menor de 5 min. En el grupo 3 (sección) la basal fue de 30.7 \pm 0.6 (\bar{X} \pm EE) espigas/min y con vehículo disminuyó un 5.2%. En el grupo 4 (sección) la basal fue de 26.5 \pm 0.7 (\bar{X} \pm EE) y con 5-HT en el AX fue de 29.6 \pm 0.2 (\bar{X} \pm EE) espigas/min, esto refleja un aumento no significativo del 11.6%. La disminución en

la frecuencia de espigas PGO provocada por la administración de 5-HT en el FTG, sugiere que ésta es la región donde se ejerce el efecto inhibitor de la 5-HT sobre la actividad PGO. Los resultados obtenidos confirman la hipótesis sobre la participación de la 5-HT como un mecanismo que controla la descarga de espigas PGO. Este proceso podría llevarse a cabo en el FTG. La ausencia de cambios en el AX nos permite descartar la participación serotoninérgica de esta región y considerar al AX como una vía de paso que no interviene directamente en la regulación de la actividad PGO, o como un núcleo de relevo que transmita la información desde el puente al tálamo. Es necesario valorar otros sitios donde la 5-HT pudiera tener un efecto inhibitor sobre la actividad PGO como el bulbo, Locus subcoeruleus, Kolliker-Fuse e hipotálamo.

2. INTRODUCCION

El sueño es una función fisiológica que se presenta en forma cíclica. En el ciclo sueño-vigilia, se presentan características electroencefalográficas, fisiológicas y conductuales propias que interactúan sobre la actividad y el reposo. Esto se manifiesta claramente en las especies más evolucionadas del reino animal, observándose patrones electrofisiológicos y de comportamiento diferentes de acuerdo al grupo evolutivo de que se trate (Monnier y Bremer 1980).

La vigilia y el sueño forman parte del ciclo circadiano en el que participa todo el organismo. Mediante el registro electroencefalográfico (EEG), electrooculográfico (EOG) y electromiográfico (EMG), se han podido diferenciar dos tipos principales de sueño, el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR), o sueño paradójico (SP) (Aserinsky y Kleitman, 1953).

Durante el SP se presenta atonía muscular, actividad onírica, movimientos oculares rápidos y actividad ponto-geniculo-occipital (PGO) en el gato, que es un potencial de campo con morfología similar a una espiga, que aparece físicamente antes y durante la fase del SP, por lo que se le ha propuesto como un indicador del mecanismo relacionado con la génesis del SP (Jouvet, 1972 a). Esta actividad se propaga hacia diferentes estructuras corticales y subcorticales del sistema oculomotor, visual y auditivo (Jouvet, 1962). Hay evidencias anatómicas y fisiológicas que han sugerido que las regiones involucradas en los mecanismos generadores de la actividad PGO se encuentran localizados en el tegmento pontino, entre ellas la región dorsolateral de la formación reticular ponto-mesencefálica, denominada por Sakai como área X (AX) (Sakai y col., 1976; Sakai, 1980; Sakai, 1983) y el campo tegmental gigantocelular (FTG), propuesto por Hobson (1974, 1980). En el gato, se han caracterizado: el SOL y SP mencionados anteriormente. En esta especie (*Felis catus*) en condiciones de laboratorio la cantidad de sueño es aproximadamente de 16 horas, con predominancia de sueño diurno. Se ha obtenido electroencefalográficamente, en 24 horas, los siguientes valores

el tiempo de vigilia comprende un tiempo total del 31% y el tiempo empleado en sueño es de 69%, subdividido en un 55% para el SOL y para el SP un 14% (Sterman, 1965).

2.1 VIGILIA

En el gato, la vigilia es un estado fisiológico que tiene un patrón electroencefalográfico, caracterizado por una actividad de bajo voltaje ($< 50 \mu\text{V}$) y alta frecuencia (20-30 cps) (figura 1), aunque en la porción rostral del hipocampo presenta una actividad más lenta, denominada ritmo theta (5-7 cps). Otra característica en el registro electrofisiológico es el alto tono muscular. Conductualmente existen manifestaciones autónomas vegetativas como la relajación pupilar y la contracción de las membranas nictitantes (Jouvet, 1967).

Una serie de experimentos (Moruzzi y Mogoun, 1949; Moruzzi, 1964; Villablanca, 1966) han permitido localizar las posibles zonas del control tónico de la vigilia, en la región hipotalámica posterior y otra responsable del estado de alerta en la sustancia gris central. Se han demostrado conexiones recíprocas de estas dos regiones con la formación reticular, proponiéndose como sustrato anatómico del circuito del despertar que mantiene tónicamente el estado de vigilia, dejando de funcionar al ser bloqueado por los mecanismos inhibidores responsables del sueño (Drementrescu y cols., 1965).

En cuanto a la neuroquímica de la vigilia se ha encontrado que la dopamina, adrenalina, y acetilcolina son neurotransmisores que están involucrados en su mantenimiento. Cordeaus y col. (1963) encontraron que la aplicación tópica de adrenalina en el tallo cerebral de gatos dormidos producen una desincronización eléctrica, acompañada de signos conductuales de despertar. Además la administración de DOPA, precursor de la dopamina y la norepinefrina provoca un aumento en la cantidad de vigilia (Wyatt, 1972).

En general, el aumento de vigilia provocado por cualquier agente que aumente los niveles de norepinefrina va seguido por un rebote de sueño al retirar la droga.

La activación eléctrica cortical se bloquea con la aplicación de atropina, antagonista de acetilcolina (Krnjevic y Silver 1965). La atropina, al igual que la dopamina induce disociación de los signos conductuales y eléctricos de la vigilia. Krnjevic y Silver (1965) encontraron fibras colinérgicas difusas que inervan las capas profundas de la corteza cerebral; haciendo posible que el efecto activador de la acetilcolina dependa de la liberación de la misma a nivel cortical, así se ha propuesto un mecanismo colinérgico responsable de la activación local de la corteza cerebral.

2.2 SUEÑO

A principios de siglo, Pieron (1912) postuló que la producción o inicio del sueño podría deberse a la acumulación de los factores humorales, producidas durante la vigilia. Tomando en cuenta lo anterior Hess (1944), continuó con las investigaciones sobre la producción del sueño estimulando el hipotálamo posterior. Más tarde se propuso que el sueño podría ser el resultado de la disminución de la vigilia, originado de la fatiga del sistema reticular ascendente (Mourizzi y Magoun, 1949), posteriormente con los descubrimientos de Aserinsky y Kleiman (1953), de que la fase de SOL antecede a la actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje, atonía muscular y movimientos oculares rápidos, se ha llegado a concluir que el sueño es un proceso activo de interacción dinámica entre diversas áreas corticales y subcorticales (figura 1). Hasta el momento no se ha podido elaborar una teoría para el sueño debido a que este estado neurofisiológico es un sistema muy complejo.

2.3 SUEÑO DE ONDAS LENTA

El sueño de ondas lentas se conoce también como sueño lento, sincronizado o sueño quieto. En este período, se reduce el gasto energético al mínimo haciendo posible la restauración de energía bajo condiciones de máxima utilización anabólica.

Desde los trabajos de Berger (1929), se han descrito en el humano cambios electroencefalográficos que permiten distinguir el

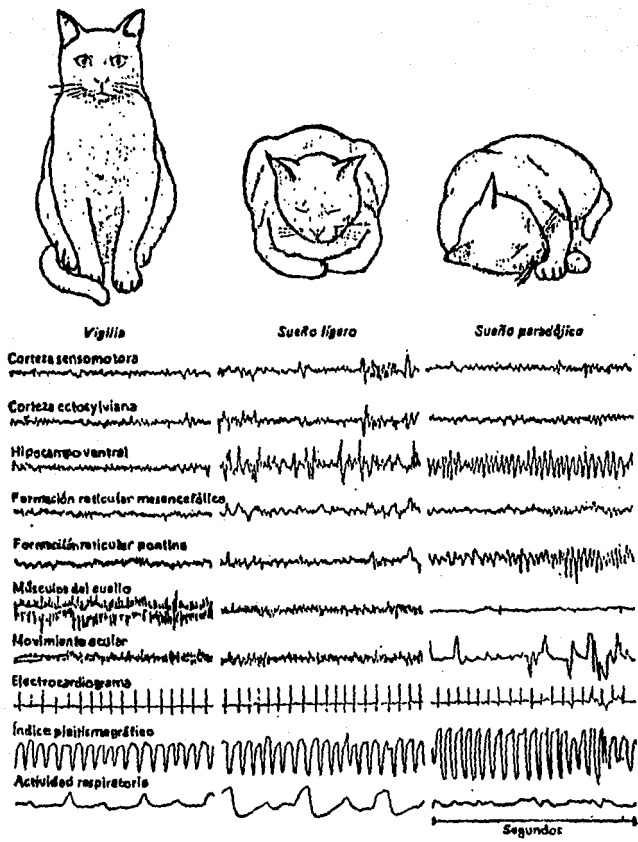


Fig. 1 Representación electrofisiológica y conductual de el ciclo sueño-vigilia del gato. La vigilia al igual que el sueño paradójico se caracteriza por la desincronización de el EEG mientras que durante el sueño ligero se sincroniza. Observese también las diferentes variables como: los movimientos oculares, tono muscular, que se modifican durante las diversas fases de sueño.

SOL y subdividirlo en fases I, II, III y IV.

En el gato, el SOL se caracteriza por una actividad cortical constituida por los husos de sueño, con una frecuencia que varía entre 12 y 18 cps. (Jouvet, 1962) y de alto voltaje (100 a 200 μ v), predominantemente en las regiones frontales; estos husos se encuentran entre mezclados con la actividad lenta y de alto voltaje (2 a 4 cps y 150 a 250 μ v), que se hacen más frecuentes conforme avanza el sueño.

El SOL en los gatos se subdivide en dos fases que son: la Fase I donde aparecen los husos de sueño mezclados con ondas lentas y el tono muscular se estabiliza y disminuye en relación a la vigilia; en cambio para la fase II se observa una actividad delta (0.5-3.5 cps) de alto voltaje, que alterna con husos de sueño. En ocasiones durante SOL se observa la aparición de fenómenos fásicos (actividad PGO), principalmente unos segundos antes de que aparezca el SP. A estos periodos se les conoce como SPOL (Sommeil Phasique a Ondes Lentas) (Thomas y Benoit, 1967). En esta fase el gato adopta una postura típica, semejante a una esfinge, recargado sobre vientre, con la cabeza levantada y los ojos cerrados, conforme avanza el SOL, la cabeza desciende progresivamente hasta tocar el suelo (Jouvet, 1962) (figura 1).

En cuanto a las funciones vegetativas durante el estado del SOL se presentan pequeñas variaciones como: la disminución ligera de la temperatura, así como una reducción en la frecuencia cardíaca y respiratoria, la pupila se contrae (llegando a medir 1 mm en el gato) y las membranas nictitantes se relajan totalmente (Jouvet, 1962).

Por otro lado, en el tallo cerebral, los núcleos del rafe localizados en la línea media, parecen desempeñar un papel importante en la iniciación del sueño lento; ya que la lesión de esta zona produce insomnio (Jouvet, 1972 b). Se ha postulado que cuando se activan los núcleos del rafe, se lleva a cabo un efecto inhibitorio del despertar producido por el sistema reticular activador, permitiéndole al tálamo medial inducir los husos y las ondas corticales lentas. Las lesiones parciales ó totales del rafe (serotoninérgico), conducen a una disminución del sueño

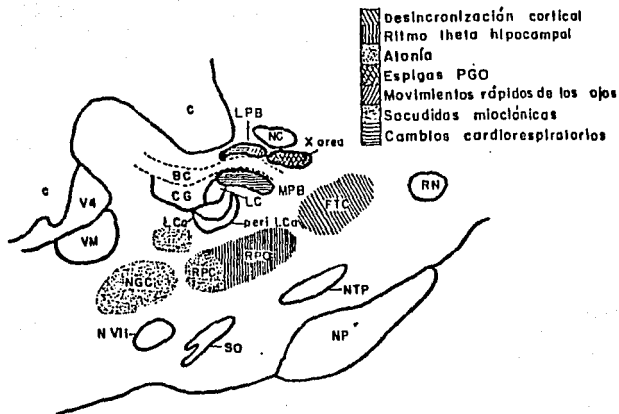


Fig. II Diagrama representativo del tallo cerebral del gato (aproximadamente 3.0 mm lateral a la línea media) que muestra la localización de los grupos celulares involucrados en el control de los eventos del sueño SP con excepción del periaqueductal que es medial al plano de la sección. Cada una de las áreas están localizadas en el plano sagital. BC. brachium conjuntivum; C. cerebelo; CG. sustancia gris central; FTC campo tegmenta central; LC. locus coeruleus; LCa. locus coeruleus alfa; LPB. núcleo parabraquial; NC. núcleo cuiforme; NGC. núcleo gigante-celular; NP. núcleo del puente; NPT. núcleo tegmental lateral parabraquial; MPB. núcleo medial parabraquial; NR. núcleo rojo; RPC. núcleo pontis caudalis; RPO. núcleo pontis oralis; SD. oliva superior; VM. núcleo vestibular medial; V4. cuarto ventrículo.

estrechamente relacionada con bajos niveles de serotonina y ambos aspectos se relacionan con el tamaño de la lesión; neuroquímicamente el SOL se ha relacionado con la serotonina ya que se ha observado (Depoortere, 1988) que cuando se administra la reserpina (depletador de catecolaminas y serotonina) suprime el SOL y el SP durante 12 a 14 horas. Se ha observado que la inyección secundaria de 5-hidroxitriptofano (precursor de la serotonina) restaura el nivel de serotonina cerebral provocando la aparición inmediata del SOL, mientras que la inyección de dopamina posterior a la reserpina conduce a la reaparición del SP. De lo anterior puede deducirse que la serotonina está involucrada en el SOL mientras que el SP parece depender de los catecolaminérgicos (Matsumoto y Jouvet, 1964).

2.4 SUEÑO PARADOJICO

Al sueño paradójico (SP) se le conoce también como sueño activo, desincronizado o con movimientos oculares rápidos (MOR). Aserinsky y Kleitman (1953), describieron el SP en el hombre. Esta fase del sueño va precedida normalmente de un periodo de SOL; con excepción de los recién nacidos, personas privadas de sueño y pacientes narcolépticos en quienes puede presentarse inmediatamente después de un episodio de vigilia (Jouvet y Michel, 1959). Se ha observado que el hombre adulto pasa en SP el 20% del tiempo total de sueño y a medida que avanza la edad, el SP disminuye ligeramente hasta alcanzar un 15% en la senectud. Por otra parte los niños de más de 5 años y los adolescentes tienen una cantidad de SP semejante a los del adulto; pero los niños de 2 a 4 años duermen en SP del 25 al 30 % y los recién nacidos pasan en SP más del 50% de su sueño (Dreyfus-Bisac, 1964).

Aserinsky y Kleitman (1953), describieron la aparición de los periodos de movimientos oculares rápidos a partir del estudio del sueño en niños. Al realizar observaciones en adultos (Aserinsky y Kleitman 1953), aunados al registro polisomnográfico, observaron que los periodos aparecen de manera cíclica 4 a 5 veces durante la noche y se acompañan de una actividad electroencefalográfica

rápida y de bajo voltaje. Señalaron también que un sujeto cuando era despertado durante esta fase reportaba estar soñando (Aserinsky y Kleitman, 1953), mientras que si se le despertaba en otra fase no refería ensoñaciones. Posteriormente, Dement y Kleitman (1957), corroboraron la relación entre la aparición de movimientos oculares rápidos y la actividad onírica.

Dement en 1958, describió el SP en el gato; esta fase del sueño se ha asociado al desarrollo ontogenético del individuo, ya que los animales jóvenes permanecen en esta fase mucho más tiempo que los adultos. Durante el SP se han descrito dos tipos de fenómenos los tónicos y los fásicos. Con respecto a los fenómenos tónicos en el gato, Jouvét y Michel (1959 b) demostraron que durante SP se presenta de una disminución del tono de los músculos antigravitatorios, interrumpida por contracciones fásicas de corta duración, estas sacudidas mioclónicas se asocian temporalmente a los movimientos oculares y a la desincronización del EEG (Cadilhac y cols., 1961; Jouvét, 1962; Lena y Permegliani, 1964). El SP ocupa del 15 al 30% del tiempo total de registro (Jouvét, 1965).

En cuanto a los fenómenos fásicos se pueden mencionar las sacudidas mioclónicas (Jouvét, 1962); los movimientos oculares rápidos (Aserinsky y Kleitman 1955), estos movimientos pueden ser horizontales, verticales u oblicuos y que se acompañan de miosis acentuada, interrumpida en ocasiones por midriasis, además aparecen movimientos de las orejas, vibras y extremidades (Aserinsky y Kleitman 1955) y los potenciales (PGD), descrita más adelante (Jouvét y cols., 1959 a; Mikiten y Nievyi, 1961; Mouret y cols., 1963).

Con relación al sistema vegetativo, (Gassel y col., 1964; Aserinsky 1965) se ha observado que la frecuencia cardíaca y la respiración se vuelven irregulares y con tendencia al incremento, principalmente al inicio y al final del SP. La presión arterial en el gato disminuye entre 15 y 30% y es irregular, con fluctuaciones que coinciden también con los episodios de SP. Se presenta un aumento del 30 al 50% del flujo sanguíneo o un aumento en el metabolismo del cerebro (Kanzow y Krause, 1962). La

temperatura cerebral se eleva y la corporal disminuye.

Por otra parte, en cuanto a los mecanismos generadores del SP, Hobson y col (1974a; 1975) y Hobson y McCarley (1974) proponen que las células del FTG, más que las neuronas del Locus Coeruleos (LC) y subcoeruleos son las ejecutoras del SP. Hobson y McCarley (1974) proponen el modelo de interacción reciproca basado en las observaciones de que las células del LC inactivan las estructuras cerebrales del oscilador del sueño, (Hobson y cols., 1975). La selectividad de las descargas de las células del FTG en el SP, como lo describen Hobson y cols. (1975), parece intrínseca a la idea de un centro pontino de sueño, mientras que la ausencia de tal selectividad como lo reportan McGinty y col. (1974); McGinty (1976), McGinty y Siegel (1977); Siegel y col. (1977) quienes sugieren que la activación del FTG es un epifenómeno que refleja un proceso de activación secundario a la organización neuronal del SP.

Por otro lado se ha propuesto que la región dorsolateral del tegmento pontomesencefálico, esencialmente algunos grupos adyacentes al locus coeruleos (LC), participan en la generación de por lo menos tres manifestaciones del SP: la atonia muscular, generada por las células del peri-locus coeruleos alfa; las espigas PGD, y por las células del AX y del núcleo parabraquial (PBL) y las irregularidades cardiorespiratorias, por las células del complejo parabraquial, las cuales envían proyecciones rostralmente (Sakai y Jouvét, 1980; Sakai, 1985; Siegel, 1988).

Farmacológicamente se ha observado que el SP parece ser el resultado de una sucesión de eventos que incluyen mecanismos serotoninérgicos preparativos y mecanismos catecolaminérgicos de inicio y mantenimiento del mismo. Jouvét (1972 b) menciona que las neuronas serotoninérgicas del rafe anterior están involucradas en el SDL, mientras que las porciones más posteriores (rafe del puente y rafe magnus) pueden tener un papel en el inicio del SP, cuyos mecanismos de ejecución, están localizadas en la región dorsolateral del puente específicamente en el núcleo del LC (Jouvét, 1972), ver figura II.

Se ha mostrado que la actividad unitaria de las neuronas del

rafe se modifican en asociación con las fase del ciclo sueño-vigilia (McBinty y Harper, 1972); también se ha mostrado (Cespuglio y col., 1981) que las neuronas serotoninérgicas están muy activadas durante el SOL y aún más en el SP. Jouvét (1972) sugiere que la serotonina liberada como neurotransmisor durante la vigilia puede estar actuando también como una neurohormona en el sueño, induciendo la síntesis o la liberación de un factor hipnógeno responsable del SP.

2.5 ACTIVIDAD PONTO-GENICULO-OCCIPITAL (PGO)

La ontogénesis de la actividad PGO en el núcleo geniculado lateral (NGL) del gato durante el SP es paralela a la maduración del ciclo sueño-vigilia y de las vías neuroquímicas y neuroanatómicas que funcionan durante los estados de sueño (Chase y Sterman, 1967; Adrien y Roffwarg, 1974; Bower-Anders y col., 1974).

Se ha estudiado el desarrollo ontogenético de las espigas PGO en gatos recién nacidos (Bower-Anders y col., 1974), observándose en el NGL a la tercera semana de vida postnatal, alcanzando una semana después la maduración casi completa en términos de frecuencia, amplitud, duración y formas de ondas. La tercera semana del gato ha sido descrita (Jouvét y Astruc, 1970) como un periodo crítico en el cual el ciclo vigilia-sueño llega a ser semejante al adulto, observándose un número de potenciales PGO en 24 horas muy constante (13,000+/- 1,500).

La actividad PGO es uno de los componentes físicos del SP que ha sido muy estudiado. Esta actividad electroencefalográfica fue descrita en la formación reticular pontina del gato (Jouvét y Michel, 1959 a). Posteriormente se registraron espigas monofásicas en el núcleo geniculado lateral (NGL) (Mikiten y Niebyl, 1961) y en la corteza occipital (Mouret y cols., 1963). Debido a esto las zonas donde mejor se registraron por primera vez, se les dio el nombre de ondas ponto-geniculo-occipital (PGO) (Jeannerod y col., 1965). Subsecuentemente se han registrado, en los núcleos del III, IV, VI y VII pares craneales (Costin y Hafemann, 1970), en el cerebelo (Jeannerod y col., 1965), corteza

auditiva y el núcleo del V par craneal (Roffwarg, 1979) y en las estructuras tálamicas como el núcleo pulvinar, núcleo ventral, posteromedial y núcleo central lateral posterior (Hobson y col. 1969).

Filogenéticamente la actividad PGO ha sido poco estudiada. En el gato es donde ha sido más ampliamente estudiada, y muy poco en la rata, el mono y en el hombre.

En la rata (Cespuglio y col., 1977) y en el cobayo (Pellet, 1974), se han observado que el registro de potenciales PGO de cada especie tiene patrones y frecuencias diferentes. En los primates, se ha visto una actividad similar a las PGO en el NGL de Baubinos (Periachio, 1973), pero no han sido claramente registradas en macacos. Las ondas PGO probablemente están confinadas a la corteza visual primaria y por eso se dificulta su registro, ya que están involucrados problemas de alcance de la profundidad del surco calcarino; sin embargo, a nivel de esta región se han observado ondas corticales del mismo tipo que las PGO del gato, durante el SP en el humano (Salzarulo y col., 1975). Los estudios en humanos con electrodos de superficie y con técnicas de promediación (McCarley y cols., 1983) se han mostrado la presencia de potenciales corticales que preceden a los movimientos rápidos de ojos durante el SP; estos potenciales son similares a los que se presentan en animales, lo que sugiere que la actividad PGO existe en el hombre y puede estar funcionalmente relacionada con los movimientos oculares.

2.8 FISILOGIA Y MECANISMO DE LA ACTIVIDAD PGO

Las espigas PGO aparecen de 30 a 90 segundos antes del inicio de otros componentes del SP, como la atonía muscular y la activación del EEG cortical (Brooks y Bizzi, 1963; Michel y col., 1964; Vimót-Vicary y Jouvét, 1966), normalmente la actividad PGO no aparece durante la vigilia, pero puede presentarse periódicamente durante la fase II del SOL (fase SPOL) (Thomas y Benoit, 1967), en forma aislada y con una frecuencia promedio de 10 potenciales por minuto; durante el SP, las espigas PGO aumentan su frecuencia a 70-90 potenciales por minuto, pudiendo

presentarse aislados (23% del número total), en pares (24%) o en salvas de más de 5 potenciales separados por intervalos de 100 msec o menos (53%). La frecuencia promedio de estos potenciales es constante de una fase de SP a otra y no depende de la duración de dicha fase ni del intervalo entre cada una. El número de potenciales PGO por día parece estar controlado por mecanismos de regulación de largo plazo, debido a que cuando un animal es privado de SP durante tres días, aparecen algunos potenciales durante el SDL (70 en 24 horas) y durante el rebote de SP de los dos días siguientes a la privación, las espigas PGO aparecen durante el SDL y SP con una mayor frecuencia, recuperándose el déficit en un 75-90% del total diario de 13,000 potenciales (Dusan-Peyrethon, 1967). En el gato las espigas PGO son un signo útil y temprano de la iniciación del mecanismo que conduce al SP, indicando que el organismo está entrando en una fase durante la cual la mayoría de las estructuras cerebrales experimentan una variación en su actividad.

La actividad PGO esta directamente relacionada con los movimientos oculares rapidos del SP; cada potencial PGO de la formación reticular pontina corresponde a una contracción fásica del músculo lateral recto del globo ocular (Michel y col., 1964). Los potenciales del movimiento ocular, persisten durante varios días después de la enucleación de los globos oculares (Jeannerod y col., 1965); además, las espigas PGO del núcleo geniculado lateral (NGL) aparecen o coinciden con el movimiento ocular (Kiyono y Jeannerod, 1967).

Se ha observado que en la vigilia existe una actividad similar a las espigas PGO, que acompaña a los movimientos oculares. Brooks y Gershon (1972) encontraron diferencias fundamentales entre ambas, ya que el voltaje de las espigas corticales de la vigilia esta modulado por la iluminación pudiendo incluso desaparecer en la obscuridad. Mientras que durante el SP el voltaje de las espigas PGO no se modifican con cambios en la intensidad de iluminación y permanecen en la obscuridad. Las espigas registradas en la corteza, tanto en la vigilia como en el SP, tienen una deflexión positiva que dura entre 150 y 250

milisegundos seguida una de otra de menor amplitud de polaridad negativa. Las espigas PGD tienen además una deflexión inicial negativa con una duración de 10 a 20 milisegundos, que nunca aparecen en las espigas corticales de vigilia; éstas desaparecen permanentemente después de la sección bilateral del nervio óptico, conservando los movimientos oculares, mientras que las espigas del SP no se modifican. La extracción de los globos oculares, (Michel y col., 1964), la lesión de la retina (Berlucchi y col., 1964), o la curarización (Jouvet, 1965), provocan la desaparición de las espigas de la vigilia (Jeannerod y col., 1965), pero no afectan a las del SP. De acuerdo a esto, Brooks y Gershon (1972) indicaron que las espigas que aparecen en la vigilia son el mismo fenómeno que otros autores han llamado ondas lambda, mientras que las espigas del SP reflejan un fenómeno diferente.

2.7 GENERACION DE LA ACTIVIDAD PGO

Experimentalmente se han obtenido datos que indican que la generación de la actividad PGO depende de un marcapaso pontino: las espigas PGO pontinas persisten durante el SP en gatos con sección pontina crónicos (Jouvet, 1962), la sección prepontina dorsal del tallo cerebral suprime las espigas PGO en el NBL pero no las del puente (Hobson, 1965); la estimulación de la formación reticular pontina durante SP dispara las espigas PGO en el NBL, y la misma estimulación no es efectiva durante el SOL ni durante la vigilia (Brooks y Bizzi, 1963). Las espigas PGO evocadas en el NBL son respuestas del tipo "todo o nada" de acuerdo con la intensidad del estímulo eléctrico (Malcolm y Watson, 1970); en las transecciones del tallo cerebral a diferentes niveles del eje anteroposterior Bello y col. (1987), encontraron que la región generadora de las espigas PGO se encuentra localizada caudalmente al mesencefalo y anterior al bulbo, a nivel pontino (especialmente en la región anterior al VI par de 2 a 3 mm).

Se considera que en el puente se localiza el sitio generador de la actividad PGO, sin embargo existen controversias en cuanto el lugar exacto, ya que se han propuesto diferentes núcleos de la

formación reticular pontina como posibles generadores. Hobson (1974), reportó que las neuronas del FTG presentan descargas en formas de salvas, que parecen o son simultáneas a los potenciales PGO del NGL, proponiendo a estas células como generadoras de la actividad PGO, sugiere además que las células se encuentran inhibidas por impulsos del LC durante la vigilia y el SOL, produciéndose una desinhibición de la descarga del FTG, antes y durante el SP, que da lugar a la aparición de la actividad PGO; se ha sugerido, que estas células se encuentran inhibidas por influencias de impulsos del LC durante la vigilia y el SOL, produciéndose una desinhibición de la descarga del FTG, antes y durante el SP, que da lugar a la aparición de la actividad PGO y otras manifestaciones de SP.

Sakai (1980) observó que la lesión de los núcleos laterodorsal tegmentis, parabraquial lateral y la parte rostral del LC alfa, especialmente la lesión en la región situada por delante de estos dos núcleos, pero por arriba del brazo conjuntivo y por debajo del núcleo cuiforme se suprime la actividad PGO en el NGL y la estimulación eléctrica del AX provoca la aparición de los potenciales de campo en el NGL, que son equivalentes a las espigas PGO con una latencia de 5 a 9 mseg.

Sakai y col. (1985) postularon que las lesiones de la formación reticular pontomesencefálica suprimen completamente la actividad PGO, mientras que la estimulación eléctrica de esta área provoca la aparición de los potenciales PGO con una latencia de 5-9 mseg. A esta región se le propone como la generadora de las espigas PGO y es denominada área X (AX) y se encuentra localizada en la parte caudal del mesencéfalo en la región dorsolateral del brachium conjuntivum y ventral del núcleo cuiforme.

Por otro lado, los estudios de las descargas celulares durante el SP sugieren que el campo tegmental gigante celular (FTG) podría contribuir como zona de disparo para la iniciación del SP (Hobson y col., 1974 a, b; McCarley y Hobson, 1975). La hipótesis de que el FTG constituye el generador del SP aún está sujeta a discusión. Es claro que la generación del SP es más compleja y no puede ser explicada únicamente con la hipótesis

generadora del FTG (Vertes, 1984; Hobson y cols., 1986).

Primero se ha mostrado que la selectividad de descarga neuronal de las células del FTG registradas en animales sin movimiento no está limitada al SP. Es interesante notar que animales en libre movimiento, estas células pontinas descargan en asociación con los movimientos de vigilia, (Siegel y cols., 1977; Vertes, 1977). También se ha mostrado que las lesiones provocado por ácido kaínico en la formación reticular pontina no suprime el SP (Sastre y col., 1981; Druker-Colín y Bernal-Pedraza, 1983). Este hallazgo refuerza la noción de que la población de las células REM-on está anatómicamente distribuida y que sólo lesiones extensas de la formación reticular pontina, pueden eliminar todas las manifestaciones del SP (Jones, 1979).

El hecho de que las células del FTG descarguen selectivamente durante el SP, anula la suposición, de que la población de células del FTG se han los únicos ejecutores o incluso el generador esencial del SP. Este hallazgo también apoya la idea de que el FTG es solo un conjunto de sistemas neuronales motores que pueden estar involucrados en la generación de muchos eventos del SP. La relación entre la descarga del FTG y ciertos movimientos no refuta la sugerencia de que la activación del FTG y otros sistemas neuronales motores puedan estar involucrados en la generación de muchos eventos del SP, especialmente de movimientos oculares rápidos, las contracciones musculares y la actividad PGD (para referencias ver Vertes, 1984; Hobson y col., 1986; Siegel, 1988)

Ya que todos los resultados coinciden en que las células del FTG durante el SP están dramáticamente activadas, numerosos estudios se han realizado para comprender cómo se produce esta activación (Hobson y col., 1986). Desafortunadamente, los mecanismos celulares de la activación del FTG durante el SP no se han explicado bien con el registro intracelular reciente de las características de la membrana de neuronas del FTG, se ha mostrado que se depolarizan antes y durante el SP (McCarley e Ito, 1983; Ito y McCarley, 1984). Además, se ha realizado el registro intracelular de una población en las neuronas en la

región más medial del FTG, que están asociadas a la espiga PGO primaria o ipsilateral (McCarley y col., 1983).

Aunque la lesión con ácido kaínico sugiere que las células del FTG de la formación reticular pontina no son necesarias ni suficientes para iniciar el SP, otros resultados nos muestran que cuando el FTG rostral es estimulado farmacológicamente, parece funcionar como una zona crítica en el disparo de signos electrográficos de SP (Drucker-Colín y Bernal-Pedraza., 1983; Baghdoyan y col., 1984 c) o de la actividad PGO (Díaz y col., 1987).

La crítica a la postulación de que el SP es disparado, por lo menos, por las descargas del FTG se basa en el hallazgo de que las neuronas de esta región disparan durante los movimientos de vigilia y no están selectivamente activadas durante el SP (Siegel y col., 1977; Vertes, 1977). Sin embargo, una observación clave es que el cambio para el disparo de neuronas para el FTG precede por varios minutos a la entrada del SP que se mantiene durante toda esta fase. Esta fase primaria de las descargas del FTG previa a la entrada del SP es difícil de explicar como un simple correlato de la actividad motora fásica, ya que dicha actividad normalmente es poca o no existe durante la transición hacia el SP. No se han reportado cambios similares en la descarga de FTG durante la transición de sueño a vigilia. De lo contrario, después de alcanzar un pico temprano, el nivel de disparo de las neuronas reticulares pontinas cae progresivamente durante la última mitad de cada episodio de SP y esto conduce a un despertar (Hobson y cols., 1986). La latencia tónica es útil para realizar experimentos con el objeto de explorar la posibilidad de un cambio en el nivel de excitabilidad neuronal del FTG del cual origina el inicio del SP (Ito y McCarley, 1984).

Otra razón para continuar considerando la hipótesis de que el FTG rostral es una de las regiones en las cuales pueden ser generado el SP, es que el tegmento pontino anterodorsal es el único sitio reticular del tallo cerebral donde se ha inducido farmacológicamente un estado conductual que asemeja al SP (Baghdoyan y col., 1982; 1984a).

2.8 TRANSMISION SEROTONINERGICA Y SU RELACION CON EL SUEÑO

Desde hace más de 30 años se describió la existencia de la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) en el sistema nervioso central (Twarog y Page, 1953; Amin y col., 1954). Experimentalmente se ha demostrado que la 5-HT y la enzima que la sintetiza están distribuidas en el cerebro (Moore, 1981). Con la ayuda de técnicas de histofluorescencia, inmunocitoquímica (Moore, 1981), y con los métodos de Dahlström y Fuxe (1964, 1965), se ha podido estudiar la distribución y localización de las células serotoninérgicas en el cerebro de rata. La mayor parte de las neuronas que contienen 5-HT en el cerebro se encuentran en los núcleos del rafe, formando una lámina muy delgada (Dahlström y Fuxe, 1964; Aghajanian, 1987, Azmintia, 1987; Jacobs, 1987), estos núcleos serotoninérgicos se distribuyen a lo largo del tallo cerebral en la mayoría de los vertebrados (Parent, 1981, Azmintia, 1987), estos núcleos se han dividido en grupos rostrales y caudales (Dahlström y Fux, 1964; Azmintia 1987). El grupo rostral está constituido por 4 núcleos principalmente: núcleo central superior (B8), el núcleo del rafe dorsal (B6 y B7), el núcleo tegmentis reticularis pontis y adyacente al tegmento mesencefálico (B9) y el núcleo hipotalámico dorsal. El grupo caudal comprende 5 núcleos: el núcleo del rafe oscuro (B2), el núcleo del rafe pallidus (B1), el núcleo del rafe magnus (B3), el núcleo ventricularis (B4), y el quinto núcleo lateral y el núcleo paraigantocelular lateral (NPGL) (ver figura III), todos estos núcleos contienen en sus neuronas diferentes porcentajes de serotonina (ver tabla I), sus proyecciones se resumen en la figura III. La serotonina (una monoamina) es un neurotransmisor que se ha relacionado con el sueño, además de desempeñar muchas otras funciones cerebrales (ver ref. en Juvet 1972b; Cooper, 1982). Los estudios fisiológicos y farmacológicos indican que las monoaminas juegan un papel importante en la regulación del ciclo vigilia-sueño. En particular, las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y las neuronas

TABLA I

GRUPO DE NEURONAS SEROTONINERGICAS EN EL TALLO CEREBRAL DE LA RATA.

GRUPOS CELULARES	DESIGNACION DE DAHSTROM Y FUXE (1964)	% DE 5-HT
Núcleos del rafe pallidus (se extienden a lo largo de la base de la médula).	B1	25-50 %
Núcleo del rafe obscuro	B3	30-40 %
Núcleo paragigantocelular lateral y adyacente al Tegmento	B4	10-30 %
Núcleo del rafe magnus Núcleo del rafe pontino	B5	10-30 %
Núcleo central superior	B8	20-30 %
Núcleo del rafe dorsal	B6, B7	25-50 %
Núcleo del tegmento reticular y adyacente al tegmento	B9	10-20 %

Nomenclatura para los grupos celulares del rafe obtenido de el trabajo de Taber, Brodal y Nalberg (1960).

(La tabla fue obtenida de Moore Y.R., 1981).

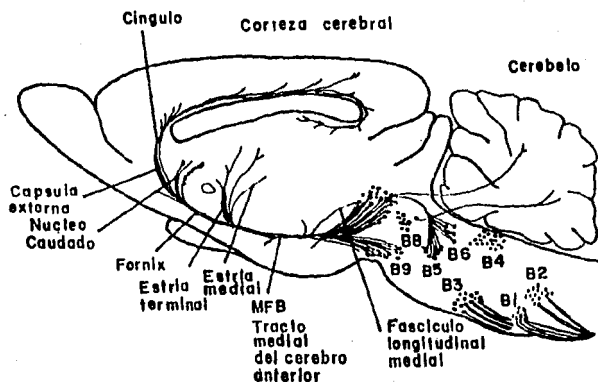


Fig. III Representación esquemática de las vías que contienen 5-HT en el cerebro de ratona.

B1. núcleo del rafe pallidus; B2. núcleo del rafe oscuro; B3. núcleo paragigante celular lateral y adyacente al tegmento, núcleo del rafe magnus; B5. núcleo pontino; B6, B7. núcleo del rafe dorsal; B8. núcleo central superior; B9. núcleo tegmento reticular pontino y adyacente al tegmento. (tomada de Cooper, Bloom., Roth R.H., 1982).

catecolaminérgicas del tegmento pontino dorsolateral, parecen estar involucradas de alguna forma, aunque no exclusivamente en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Se tienen evidencias de que estas neuronas serotoninérgicas actúan en la regulación del sueño de ondas lentas (SOL) (Depoortere, 1988, Dugovic 1989) y que el sistema noradrenérgico está más relacionado con los mecanismos del despertar y en algunos aspectos del SP (Siegel, 1988). Estos sistemas interactúan en el cerebro, no sólo entre ellos, sino con otras monoaminas (Morgane y Stern, 1978).

En estudios más específicos, se mostró que la lesión de la porción caudal del rafe disminuye selectivamente el SP (Jouvet, 1969). Por esta razón Jouvet (1972 a, b) propuso que la región pontina y rafe magnus, pueden estar involucrados en los mecanismos de instalación del SP.

Por otra parte, se ha observado que una forma de disminuir la concentración de 5-HT cerebral consiste en la administración de reserpina y/o paraclorofenilalanina (PCPA). Estas drogas inhiben la recaptura de 5-HT almacenada en las terminales nerviosas o su síntesis respectivamente, dejando sin reserva de transmisor durante algún tiempo. Sin embargo, se observa que la reserpina además de afectar a la 5-HT afecta también a la dopamina (DA) y a la noradrenalina (NA), mientras que la PCPA sólo afecta la transmisión serotoninérgica.

Matsumoto y Jouvet (1964), reportaron que la inyección de reserpina (0.5 mg/kg) en el gato, provoca la aparición continua de espigas PSD, y a su vez suprime el SOL durante un período de 12 a 14 hrs y el SP de 22 a 24 horas.

Por otro lado, se ha visto que la disminución de 5-HT provocada por diferentes condiciones experimentales afecta directamente al SP.

Hoffman y Domino (1969), encontraron que el grado de insomnio se presenta de acuerdo a la dosis de reserpina administrada. En el hombre se ha encontrado que la administración de 1 mg de reserpina por vía oral provoca una disminución de las fases III y

IV, con un aumento del SP debido posiblemente al acortamiento del ciclo. Además, con dosis repetidas se aumenta este efecto (Coutler y cols., 1971; Hartmann, 1966; Tissot, 1965; Hoffman y Dominio, 1969). Este aumento de SP después de la reserpina se ha encontrado en el conejo (Khazan y Sawyer, 1964), y en el mono (Reiter y cols., 1969). Lo anterior sugiere que, el efecto de la reserpina sobre el sueño puede estar dado por la liberación inicial de 5-HT y de noradrenalina (NA). Sin embargo, los efectos persisten aún después de cesar la administración de la droga. Además como ya se mencionó, la reserpina modifica la liberación de NA, dificultando la interpretación de los resultados. No obstante, otros medicamentos que disminuyen los niveles de 5-HT tienen el mismo efecto.

La PCPA tiene una ventaja sobre la reserpina; esta droga interfiere con la síntesis de 5-HT inhibiendo la enzima triptofano hidroxilasa (Valzelli y col., 1983), reduciendo así la 5-HT sin afectar la dopamina ni la NA, aunque existe la posibilidad de que también sea inhibidor de la biosíntesis de adrenalina (Cohen y col., 1983).

La inyección única de PCPA (400 mg/kg ip.) en gatos, no afecta el sueño ni la conducta durante las primeras 24 horas. Esto sugiere que la PCPA no tiene efecto directo. Después de 30 horas de la inyección, se observa insomnio total que puede durar hasta 60 horas. Los patrones normales del sueño no se recuperan totalmente hasta 100 horas después de la inyección (Delorme y col., 1967). Además, se ha encontrado una correlación significativa entre los grados de insomnio y el grado de reducción de la 5-HT cerebral (Jouvet, 1959).

En otras investigaciones se comprobaron los efectos mencionados de la PCPA. Karadzic (1968) inyectó una dosis única de 150 mg/kg en ratas y observó una disminución del 45% del SOL a partir de las 24 horas de la droga, restaurándose el ciclo de sueño a las 72 horas.

Como la PCPA inhibe la síntesis de la 5-HT, es posible res-

taurar los niveles de esta amina administrando 5-HTP, su precursor. Si después de la inyección inicial de 400 mg/kg de PCPA y cuando los gatos han alcanzado el punto máximo de insomnio se inyecta 5 mg de 5-HTP se reinstala el ciclo vigilia-sueño (Delorme y col., 1967) y se incrementa relativamente el nivel de 5-HT y de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (Bobillier y col., 1976). Tabushi y Hiwich (1970), encontraron que al administrar 5-HTP en conejos pretratados con PCPA se incrementa el SOL y se retrasa el inicio del SP. Bert (1972), observó en el Babuino que la PCPA disminuye el sueño del ondas lentas 2 y 3.

Historicamente se ha mostrado que la función de la 5-HT esta asociada con la iniciación y mantenimiento del sueño (ver ref. Jouvét, 1972 b). Es difícil llegar a una conclusión sobre los numerosos datos del efecto farmacológico y el efecto de las lesiones que afectan a la 5-HT y al sueño. Debido ha ésto se han hecho estudios a nivel unitario. En la última década se ha mostrado con estudios de actividad unitaria del rafe (Jacobs y col., 1977, 1987; Cespuglio y col., 1981; Lydic y col., 1987 a,b) que las neuronas serotoninérgicas están más activas durante la vigilia y disminuyen su actividad durante el sueño de ondas lentas y aún más durante el SP.

Se ha propuesto una nueva hipótesis, de que la 5-HT liberada como un neurotransmisor durante la vigilia puede actuar como una neurohormona, a nivel hipotalámico hipofisiario, los factores hipnógenicos pueden ser almacenados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y al alcanzar cierto nivel; de esta forma actuaría activando las regiones pontinas donde se integra el sueño (Jouvét, 1982).

Tomando en cuenta lo anterior para investigar los mecanismos indolaminérgicos del sueño, Sallanon y cols. (1982), administraron PCPA durante o inmediatamente después de la privación del sueño SP. Cuando la PCPA se inyectó durante la privación de sueño SP provocó un revote de SP y una supresión del SOL. Estos resultados sugieren que algún factor inductor del sueño se acumula en el

sistema nervioso central durante la privación de sueño y sugieren la existencia de un factor de SP y de un factor de SOL.

Por otro lado, al aplicar la PCPA al inicio de la privación selectiva de SP, el SOL puede ocurrir durante el primer día de privación, en cambio, el SP no al segundo día tanto el SOL como el SP son suprimidos debido a la administración de PCPA. El rebote de SP que se observa en estas condiciones sugiere que un factor de SP se acumula y se almacena en alguna forma no lábil durante el primer día de privación. Por el contrario, el factor de SOL puede ser sintetizado y utilizado en el primer día de la privación. En el segundo día la ausencia de 5-HT nos permitiría la síntesis de más factor de SOL (Jouvet, 1982). Así, la administración de triptofano, después de la administración de PCPA, incrementó la concentración de 5-HT cerebral restaurando el SOL y el SP (Borbély y col., 1981).

Por otra parte se ha observado que los efectos del L-triptófano y la reserpina sobre la 5-HT son opuestos; la reserpina reduce la cantidad de 5-HT y el L-triptofano la aumenta (Coutler y col., 1971). Sin embargo, en el hombre, ambas drogas incrementan la cantidad de SP. Este efecto inesperado sobre el SP podría explicarse a través de un efecto similar de las drogas sobre las síntesis de 5-HT. El L-triptofano, como precursor de la 5-HT, incrementa su síntesis (Moir y Eccleston, 1968) y la reserpina provoca el mismo efecto, a través del mecanismo contrario al disminuir la cantidad de 5-HT almacenada por medio de retroalimentación, provocando un aumento en su síntesis (Neff y Tozer, 1968).

Estos resultados ha sido corroborados recientemente en las ratas. Nauhaus y col. (1980), inyectaron una dosis única de PCPA (300mg/kg) en ratas y observaron una disminución del SOL y del SP al segundo día, después de un aumento inicial de SOL al primer día. Al tercer día de la inyección se restauraron los niveles basales del sueño sin rebote de SP. A un grupo de ratas se inyectó 5-HTP (150 mg/kg), al día siguiente de la inyección de

PCPA. En este grupo hubo un aumento significativo de SOL y de SP paralelo a un incremento del 38% al 61% de 5-HT cerebral.

Lanoir y col. (1980), han encontrado en ratas alimentadas con una dieta libre de triptófano que, a pesar de una disminución del 50% de 5-HT cerebral alcanzada a los 36 días de la dieta, no se afecta cuantitativamente ni el SOL ni el SP. Los únicos cambios observados en el sueño fueron, la disminución progresiva de los husos del sueño, que llegó a ser total a las 14 semanas. Moja y col. (1984), encontraron en humanos, que la administración crónica de 5-HTP aumenta la fase 4 del sueño y sin afectar significativamente al SOL y al SP.

Posteriormente Jouvét y col. (1988), en un primer estudio en donde inyectaron 5-HTP (5-10 ug), encontraron que la inyección en el tracto solitario, en el bulbo (en la parte dorsal y ventral), y en la formación reticular mesencefálica no suprime el insomnio inducido por la PCPA. Sin embargo, la inyección intrahipotalámica restableció el SOL y SP después de 60 minutos. Tomando en cuenta que el área hipotalámica, (en el área preóptica paramedial) está inervada por terminales serotoninérgicas originadas en el rafe rostral (Bobillier y col., 1976), se postula que el área hipotalámica es el posible blanco del triptófano, y que además de restablecer el nivel de 5-HT en forma localizada, es decir, en las terminales serotoninérgicas, podría llevarse a cabo la restauración del SOL y el SP induciendo directa o indirectamente los factores que desencadenan los mecanismos del sueño (Jouvét, 1988).

En otros estudios realizados en el hombre, se ha encontrado que los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), tanto los hidracílicos como los no hidracílicos, a pesar de conservar altos los niveles de 5-HT producen una disminución o una supresión total del SP (Wyatt y col., 1969). Esta supresión puede durar hasta 15 días siempre y cuando la droga no se suspenda. En la mayoría de los sujetos no hubo rebote de SP, salvo en un caso de depresión psicótica, en el que hubo una compensación moderada.

Recientemente, Cohen y col. (1983), reportaron en humanos que la administración de otros inhibidores de la MAO (corgilina 20-30 mg/día y pargilina 75-90 mg/día), suprimen el SP y reducen el tiempo total de sueño aumentan el estado 2 y posteriormente se observa un rebote.

Por lo que el aumento en los niveles de 5-HT o la disminución de sus metabolitos produce una supresión de SP, esto llevó a Jouvet (1967), a proponer que se trata de un metabolito aminado de la 5-HT, y no la 5-HT misma, el que está involucrado en la aparición del SP.

Farmacológicamente se han determinado diferentes tipos de receptores serotoninérgicos que se han clasificado como 5-HT1 (S1), 5-HT2 (S2) (Peroutka, 1987) y 5-HT3 (S3) (Engel y col., 1986). Experimentalmente se han reportado diferentes efectos en el sueño, usando antagonistas o agonistas de los receptores serotoninérgicos para tratar de conocer como este neurotransmisor (5-HT) interviene en el sueño. La metisergida (bloqueador de los receptores de la 5-HT) utilizada clínicamente para tratar la migraña (Douglas, 1980); se ha pensado que su acción es sobre los receptores S2, aunque puede estar ligado algún receptor S1 en concentraciones nanomolares (Hiner y col., 1986). Se ha observado que la administración de 6 mg diarios de esta droga prolonga la latencia a SP en la primera noche, y por lo tanto disminuye la cantidad del mismo (Mendelson y col., 1975; Depootere y Riou-Merle, 1988), también estos efectos son similares a los producidos por la metergoline, metiotopina, metisergida (antagonistas serotoninérgicos) reducen el sueño de ondas lentas el SP en gatos (Radulovacki, 1982; Sallanon y cols, 1982) y tienen diferentes efectos en la disminución del SP en la rata (ver ref. en Dugovic, 1989).

Se han reportado las respuestas provocadas por la ritanserina, (antagonista S2) la cual inhibe la recaptura de 5-HT (Laysen y col., 1986). Se ha encontrado (Idzikowski y Mills, 1986) que la ritancerina incrementa el SOL y no tiene efecto significativo

sobre el SP. Sin embargo, los agonistas SI como 8-OH-DPAT (8-hidroxi-2-(di-n-propilamina)-tetralin) disminuye el SP, mientras que otros agonistas (buspirona y la metergolina) aumentan significativamente la duración del SOL y del SP (Depoortere y Riou-Meter, 1988).

Todos estos resultados, indican que la 5-HT interviene en los mecanismos del sueño, aunque existen evidencias contradictorias.

2.9 SEROTONIN Y LA ACTIVIDAD PGO

En el gato, la actividad ponto-geniculo-occipital (PGO) es el fenómeno eléctrico fásico cerebral que anuncia y acompaña al sueño paradójico (SP), puede ser alterado predeciblemente por numerosas drogas que actúan sobre las monoaminas del cerebro. Sin embargo, los mecanismos de la actividad PGO aún permanecen sin resolverse.

La primera evidencia de que las espigas PGO pueden ocurrir fuera del SP fue obtenida bajo anestésia con pentobarbital, durante el cual la espiga PGO aislada puede ocurrir periódicamente aún en ausencia total de otros signos de SP (Jouvet y Delorme, 1965; Malcolm y Watson., 1970). Más tarde se reportó que numerosas drogas pueden alterar la aparición de las espigas PGO.

Existen evidencias que relacionan la actividad PGO con los mecanismos serotoninérgicos. La participación, con relación a la actividad PGO, es más consistente que la influencia de este transmisor con el SP. Dement y col. (1973), han propuesto que la serotonina (5HT) interviene en el control de las descargas de espigas PGO.

Según la hipótesis del grupo de Jouvet (1972), la descarga de espigas PGO del puente, del geniculado lateral y de la corteza occipital está controlada por dos mecanismos monoaminérgicos opuestos, un mecanismo excitador de noradrenalina (NA) y otro inhibidor de serotonina (5-HT).

Se ha planteado que las neuronas serotoninérgicas ejercen una influencia inhibitoria sobre la actividad PGO, ya que: 1.- Hay disparos continuos de espigas PGO cuando se disminuyen los niveles de 5-HT después de la lesión del rafé o de la inyección de paraclorofenilalanina (PCPA). 2.- Hay supresión inmediata de espigas PGO por la inyección de triptofano o por inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los cuales aumentan el nivel de 5-HT.

La administración de 0,5 mg/kg de reserpina en el gato suprime el SOL durante 10 o 12 horas y el SP durante 22 a 24 horas; pero además, produce un disparo continuo de espigas PGO durante la vigilia. Las espigas empiezan aparecer a los 40 o 60 minutos de haber inyectado la reserpina y duran aproximadamente entre 50 y 60 horas. Van acompañadas de una actividad cortical rápida y de algunos husos de sueño aislados. La mayoría de las espigas aparecen en forma aislada, o aparecen dupletes y raramente en grupos. La frecuencia de las espigas PGO oscila entre 30 a 40 por minuto (Matsumoto y Jouvet, 1964; Delorme y col., 1965).

Se ha propuesto que los mecanismos neuronales de la generación de las ondas PGO se encuentran bajo inhibición tónica serotoninérgica ya que la depleción de la transmisión serotoninérgica por la administración de reserpina o por PCPA, libera las ondas PGO en la vigilia. Delorme y col. (1965) describieron que la reserpina induce espigas PGO por un período de 48 horas o más. Las ondas que aparecen después del tratamiento con reserpina tienen todas las características de las ondas PGO del sueño, pero aparecen cuando el animal está en vigilia (Brooks y Gershon, 1972).

La secuencia de cambios eléctricos y de comportamiento inducidos por la reserpina, (0.75 mg/Kg i.p.) es algo variable, pero es posible identificar un período de latencia y 5 estados de acción de la reserpina con relación a la actividad PGO. A continuación se describen características de estas etapas (Brooks y Gershon, 1971):

Periodo de latencia.- Durante el intervalo inicial de 70 a 90 minutos después de la inyección de reserpina la conducta de los animales permanece igual y aún no aparece la actividad PGO.

Estado I.- Aparecen las ondas PGO con todas las características de las espigas del SP pero en ausencia de otros eventos eléctricos y conductuales que caracterizan a la fase de SP.

Estado II.- se desarrolla alrededor de 4 horas (3 a 6 horas) después de la inyección de reserpina. Los animales se muestran indiferentes a su medio ambiente. La frecuencia de las ondas PGO-reserpina tiene un patrón relativamente estable de 15 a 25 espigas por minuto. La gran regularidad con que las ondas PGO aparecen durante estos estados sugiere que cuando las influencias serotoninérgicas inhibitoras son removidas, el marcapaso pontino para esta actividad tiene una frecuencia natural de descarga de 15 a 25 ondas por minuto. Este estado dura aproximadamente de 24 a 30 horas.

Estado III.- En esta fase los animales inician la recuperación de los efectos de la reserpina, el patrón regular de las espigas PGO es reemplazado por uno en el cual las ondas son moduladas en frecuencia y amplitud. Esta transmisión ocurre 30 horas (de 24 a 48 horas de aplicada la reserpina) presumiblemente refleja el primer paso en el retorno al sueño.

Estado IV.- Alrededor de las 40 horas (30 a 55 horas) después de aplicada la reserpina el patrón de ocurrencia de las espigas PGO es interrumpido por la aparición de intervalos libres de espigas con duración de un minuto o más. Con frecuencia estos periodos se asocian con una respuesta de orientación a la estimulación externa.

Estado V.- La transición de los estados 4 a 5, ocurre alrededor de las 48 horas (36 a 72 horas) después de aplicada la reserpina, y se caracteriza por un retorno del SP. Los registros se asemejan al de los animales normales, la tendencia de que las espigas PGO aparezcan mucho antes de entrar al SP disminuye y la

recuperación de los efectos de la reserpina se considera completa.

Más tarde, Brooks y Gershon (1972) estudiaron los efectos de la disminución de 5-HT sobre la actividad PGD, por la administración sistémica de reserpina. Encontraron una correlación entre la disminución inicial de 5-HT cerebral y la aparición de la actividad PGD. En un segundo estudio la reserpina fue inyectada en el 4o ventrículo provocando cambios en los potenciales PGD similares a los de la inyección sistémica. En este segundo experimento, los niveles de 5-HT fueron medidos cuando las ondas PGD aparecieron después de la infusión de reserpina, encontrándose significativamente menores en el puente.

Sin embargo, este efecto podría ser provocado también por la acción sobre la 5-HT. Si la inyección de reserpina va seguida de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), es decir si se restauran temporalmente los niveles de 5-HT, se suspende inmediatamente los potenciales PGD (Jouvet, 1984). Los experimentos indican que la reserpina actúa a nivel del tallo cerebral bajo, ya que las espigas PGD aparecen en el núcleo geniculado lateral (NGL) y el giro marginal cuando los niveles de 5-HT están significativamente deprimidos sólo en el puente y los niveles de las estructuras donde se registran estos potenciales se encuentran sin modificación. Brooks y col., (1972a) proponen que estos experimentos revelan el sitio en el cual se lleva a cabo la regulación de las espigas PGD por la serotonina. Por lo tanto, sus resultados sugieren que las neuronas serotoninérgicas actúan sobre alguna estructura del tallo cerebral, ya que existen evidencias que localizan al "marcapaso" que dispara las espigas PGD en la parte dorsolateral del tegmento pontino, entonces las neuronas monoaminérgicas pueden ejercer una influencia inhibitoria tónica directamente sobre estas estructuras (Hobson y col., 1986). Esto desde luego, es consistente con el resultado de la estimulación del marcapaso, que normalmente evoca espigas PGD sólo durante esta fase del sueño.

En la actualidad, todas las drogas que suprimen las espigas PGO reserpina también suprimen las espigas PGO del sueño y desde luego al SP.

Las espigas PGO-reserpina son suprimidas por las siguientes drogas: 5- hidroxitriptofano (5-HTP, 30 mg/Kg), inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), nialamida y pargilina, (Delorme 1974; Brooks y Gershon, 1969), dietil-amida del ácido lisérgico (LSD), metisergida, alfa-metildopa y colimipramina (Firomet y col., 1971); 8-OHDPAT (8-hidroxi-2(di-n-propilamina) tetralin), buspirona, metergoline, triptofano, ciroheptalina y pindolol (Depoortere y Riou-Merle, 1988); algunos efectos de estos agentes serotoninérgicos se muestran en la tabla III. Todos estos datos apoyan el papel inhibitor de la 5-HT sobre los mecanismos de disparo de estos potenciales. Se ha considerado que el efecto químico de las drogas que disparan la actividad PGO comparada con las drogas que las suprimen, apoya las siguientes hipótesis: la 5-HT parece jugar un papel inhibitor en las descargas de las espigas PGO, así como una disminución de 5-HT a nivel del espacio sináptico "abre la compuerta" del efecto disparador (Brooks y Gershon, 1971). Esto podría explicar porque las espigas PGO aparecen continuamente después de la inyección de reserpina, PCPA, o lesiones del rafe. Por otra parte un incremento en la 5-HT "cerraría las compuertas", esto explicaría la desaparición de las espigas PGO después de administrar 5-HTP, cloromipramina y en algunos casos después de IMAO. Por otro lado se acepta que si el LSD y la metisergida actúan específicamente a nivel de los receptores serotoninérgicos (Anden y col., 1968; Boakes y col., 1970, Depoortere y col. 1988), tal hipótesis sería posible. Sin embargo, el hecho de que la disminución de 5-HT pueda ser responsable de abrir la compuerta, no explica el origen de las descargas de las espigas PGO.

En los últimos años se han reportado pocos resultados relacionados con la actividad PGO y la serotonina, sin embargo Tulsob y Boys (1984) mostraron que otra forma de disminuir (40-

70%) los niveles de 5-HT y sus metabolitos es administrando d-anfetaminas (7.5 mg/kg por día o 15 mg/kg ip.) se logra la aparición de las ondas PGO siendo el efecto similar al producido por la PCPA y la reserpina. Posteriormente se ha observado (en el gato) que al inducir la actividad PGO con PCPA, y al administrar 5-HTP por vía sistémica (1 a 2 minutos) o con la aplicación hipotálamica (50-60 minutos) es suprimida esta actividad (Jouvet, 1988), esto parece indicar que la restauración de la 5-HT por el 5-HTP en las terminales serotoninérgicas, de las células "PGO on" (Sakai, 1984), es responsable del efecto inhibitorio ejercido por la 5-HT sobre la actividad PGO (Ruch-Monachon y col., 1976). Posteriormente, Sallanon y col. (1985), administraron 5-HTP en la parte ventrolateral del hipotálamo modificando la actividad PGO, SOL y SP después de 76 minutos. Petitjean y col. (1985) encontraron diferentes efectos del 5-HTP sobre el sueño y la actividad PGO en gatos pretratados con PCPA, observaron que la aplicación del D-5HTP (5 mg/kg ip.) no provoca cambios en la densidad de la actividad PGO; mientras que el L-5-HTP o DL-5-HTP (5mg /kg ip.) disminuyen inmediatamente la actividad PGO. La administración intraventricular o intracisternal de 5-HTP (250 a 1500 ug) restaura variablemente el sueño. Sin embargo, cuando se administra el 5-HTP después del tratamiento de cloranfenicol (el cual suprime selectivamente el SP), suprime las ondas PGO y aumenta ligeramente el SOL sin restaurar el SP, estos resultados sugieren que el 5-HTP es descarboxilado en 5-HT inhibiendo el disparo de la actividad PGO. Tomando así a la 5-HT como un neurotransmisor. Recientemente Kodama y col (1989) con el objeto de relacionar el nivel de 5-HT cerebral y la descarga neuronal del talamo y del hipocampo, así como la frecuencia de la actividad PGO, administraron 5-Metoxi-N,N,-dimetiltriptamina, (5-Me-ODMT, agonista serotoninérgico) después del tratamiento de PCPA, encontrando que la frecuencia de la actividad PGO y la frecuencia de descarga de las neuronas del talamo disminuye significativamente mientras que las neuronas en el hipocampo no

existen variaciones significativas, por tanto el efecto del nivel de 5-HT parece diferir en las dos regiones. Sin embargo la aplicación sola de PCPA produce variaciones en la frecuencia de descarga solo en el tálamo mientras que el agonista serotoninérgico no produce cambios en la frecuencia de descarga en ambas regiones; esto sugiere que el sistema serotoninérgico puede estabilizar o desestabilizar la descarga neuronal cuando la serotonina es inhibida o liberada en diferentes regiones cerebrales.

3. PROBLEMA

Se ha propuesto que la serotonina ejerce un papel inhibitor sobre el sueño paradójico (Morgane y Stern, 1974; Jouvet, 1972; Sallanon y col., 1983., Jouvet, 1984; Lydic y col., 1987). Así mismo es clara la influencia inhibitor de este neurotransmisor sobre la actividad PGD (Brooks y Gershon, 1971; Simon y col., 1973). Hobson y cols. (1986) y Lydic y cols. (1987) propone que el efecto inhibitor de las células serotoninérgicas se ejerce sobre la población de neuronas PGD-on supuestamente colinérgica, (Estas células especialmente se localizan en la formación reticular pontina y en la región peribraquial). Con el fin de probar esta hipótesis, que se desprende del modelo de interacción recíproca para el control del sueño, llevamos acabo el presente estudio, enfocándolo con dos manipulaciones experimentales: Primero, valorar la posibilidad de revertir la actividad PGD inducida por la reserpina o por secciones parasagitales que deaferentan a la formación reticular de la influencia serotoninérgica. Y segundo, comparar el efecto inhibitor de la serotonina en la formación reticular pontina especialmente en el campo tegmental gigantocelular (FTG) (Hobson y cols., 1986) y en la región peribraquial especialmente en el AX (Sakai, 1985), propuestos como estructuras importantes relacionadas con los mecanismos de la actividad PGD.

En ambas regiones se ha propuesto modelos estructurales donde se ha postulado que se lleva acabo el control inhibitor generado por la población de células PGD-off del rafe dorsal serotoninérgico.

4. HIPOTESIS

Si el FTG fuese la estructura donde se ejerce el efecto inhibitor de la serotonina sobre la actividad PGO, al aplicar la serotonina en esta región deberá suprimirse o disminuir la frecuencia de espigas PGO.

Si el Ax fuese la estructura donde se ejerce el efecto inhibitor de la serotonina sobre la actividad PGO, al aplicar la serotonina en esta región deberá suprimirse o disminuir la frecuencia de espigas PGO.

5. OBJETIVOS

- 1) Valorar el efecto de la serotonina aplicada en el FTG sobre la actividad PGO provocada continuamente por la reserpina.**
- 2) Valorar los efectos de la aplicación de serotonina en el FTG, sobre la actividad PGO provocada continuamente por la sección parasagital del tallo cerebral.**
- 3) Valorar el efecto de la microinyección de serotonina en el área X (AX) sobre la actividad PGO provocada continuamente por la sección parasagital.**

6. MATERIAL Y METODO

SUJETOS EXPERIMENTALES

Se utilizaron 24 gatos de 2.0 a 3.0 Kg de peso, los cuales se dividieron en 4 grupos:

Grupo 1.- Animales reserpinizados (6 gatos) en los que se realizaron microinyecciones bilaterales de 5-HT (10ug/1ul) disuelto en salina amortiguada (pH= 7.8). El estado 2 del, síndrome reserpínico (Brooks y Gerson, 1972) nos proporcionó una actividad PGO con una frecuencia estable y duradera. Es pertinente aclarar, que a los animales de este grupo se les inyectó reserpina (0.5 mg/kg ip.) 10 a 12 horas antes del experimento, con el objeto de inducir continuamente la actividad PGO. Por otro lado, con fin de descartar la posible influencia o interacción farmacológica, se indujo la actividad PGO en forma continua sin el uso de drogas, utilizando un modelo no farmacológico como, la sección parasagital del tallo cerebral que ha sido caracterizada previamente (Alvarado y col., 1988).

Grupo 2.- Sección parasagital (8 gatos) con microinyecciones en FTG de 5-HT unilaterales (ipsilaterales a la sección) (10ug/1ul) disuelta con salina amortiguada (pH= 7.8).

Grupo 3.- Sección parasagital (5 gatos) con microinyecciones de vehículo (sol. salina pH 7.2- 7.4)

Grupo 4.- Secciones parasagitales (5 gatos) con microinyecciones en el Area X de 5-HT (10ug/1ul) disuelta con salina amortiguada.

Para registrar la actividad PGO se hicieron las siguientes técnicas quirúrgicas:

TECNICAS QUIRURGICAS

Venodisección y anestesia con previa aplicación de xilocaína local: Se procedió a realizar una venodisección en la cara interna del músculo. Se disectó la vena femoral y se introdujo un catéter para la administración de líquidos (dextrosa al 15% y salina al 0.9%). Además, por esta vía se inyectó uretano (anestésico general) 1.2 gr/Kg i.v. El uretano es un anestésico que no modifica la responsividad farmacológica de las células de la formación reticular (Bradley y col., 1973)

CISTOSTOMIA

Se incidió en la línea media del abdomen y se uso la vejiga, se colocó una sonda vesical para drenar y cuantificar la orina. Se disectó la uretra y se ligó con material de sutura, posteriormente se suturó la herida por capas.

TRAQUEOSTOMIA

Se hizo una incisión en la línea media del cuello, se disectó la tráquea del resto del tejido y una vez expuesta se hizo un corte transversal y uno longitudinal para introducir una cánula endotraqueal que se fijó con material de sutura y se procede a cerrar la sutura. Aparte a través de la venoclisis se inyectó 1 ml de bromuro de pancuronio para inmovilizar al animal y evitar artefactos en el registro. Utilizando una manguera de caucho, se conectó la cánula endotraqueal a la bomba de presión positiva intermitente para mantener la respiración del gato. Este sistema está conectado a un depósito con una solución fisiológica para humedecer el aire, (ver figura IV).

PREPARACION EXPERIMENTAL
CIRUGIAS

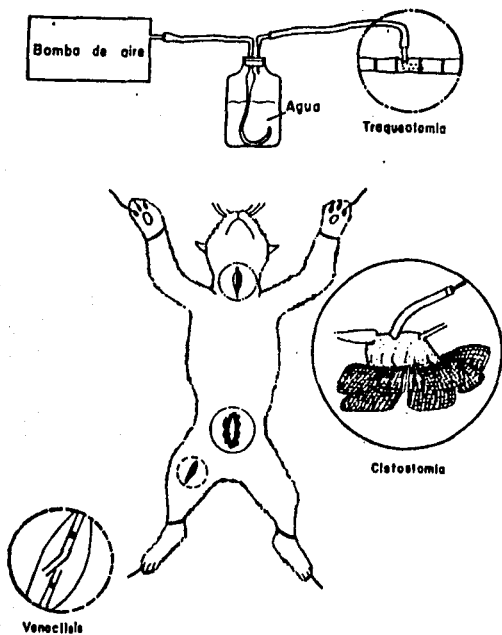


Fig. IV Representación esquemática de las intervenciones quirúrgicas realizadas en el gato para la preparación del experimento agudo.

MONTAJE

Para colocar al animal en el marco estereotáxico, en los (conductos auditivos) se introdujeron, los "lápices" o barras auditivas, que se sujetaron con tornillos a las barras paralelas cuidando de que queden perfectamente centradas y para asegurar una perfecta sujeción se colocaron soportes en la parte inferior de las órbitas y en el paladar (figura V). El aparato estereotáxico permitió la localización de cualquier estructura del encéfalo, utilizando un sistema de coordenadas en tres dimensiones establecidas en un atlas estereotáxico.

SECCION DE MEDULA

Se practicó un corte en la línea media de la nuca a nivel de las vértebras C2-C3. Se disectó el músculo de la región, hasta exponer la columna vertebral. Con ayuda de pinzas gubias, se realiza una laminectomía y se expuso la médula espinal, se secciona y se aísla con golfoam. Se suturó el músculo y la piel.

CRANEOTOMIA

Se rasuró y se lavo la región, se hizo una incisión en la línea media, se retraen los músculos temporales y se limpia el periosteo con un bisturí, se marcaron los sitios donde se realizarán los trépanos. Se implantaron los electrodos bilateralmente en el NGL según coordenadas estereotáxicas (Snider y col., 1961) para el registro de la actividad PGO.

Los electrodos bipolares se construyeron con alambre de acero inoxidable de 200 μ m de diámetro, que está aislado con barniz excepto a 0.5 mm de la punta. La separación entre los polos es de 0.5 mm.

COLOCACION DEL SUJETO AL APARATO ESTEREOTAXICO

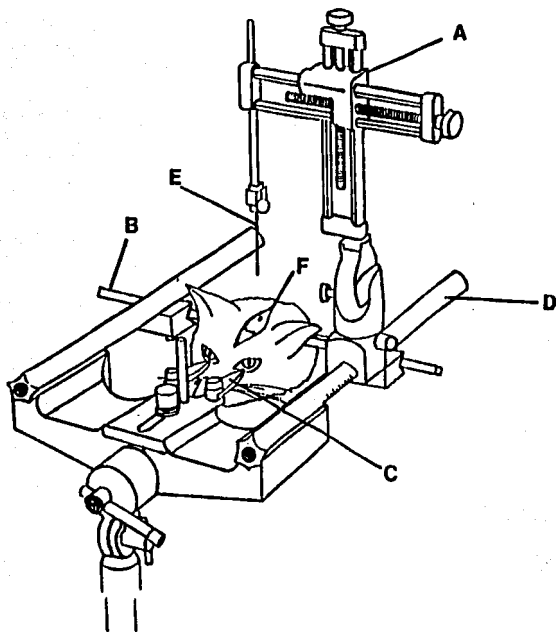


Fig. V a.-Torre estereotáxica
b.-"Lapiz" estereotáxico
c.-Barra de sujeción en
la zona inferior inter-
de la órbita ocular.

d.-Barra estereotáxica
e.-Electrodo ó cánula
f.-Incisión en el cráneo
(trepanación)

SECCION PARASAGITAL DEL TALLO CEREBRAL

Para deaferentar las proyecciones de los núcleos del rafe hacia la formación reticular e inducir, la actividad PGO en forma continua, se realizó una sección (1 mm lateral a la línea media) con una hoja de acero inoxidable en el tallo cerebral suprimiendo así la transmisión serotoninérgica.

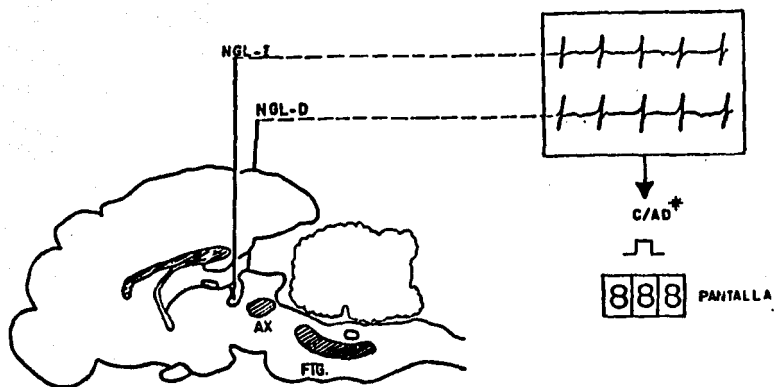
REGISTRO DE LA ACTIVIDAD PGO

Se registró la actividad PGO bilateralmente en el núcleo geniculado lateral utilizando un polígrafo Grass modelo 7B-D; con una velocidad de papel de 2.5 mm/seg. La señal amplificada se pasó a un contador digital para obtener la frecuencia de las espigas PGO por minuto, tanto para la fase pre-inyección (control o línea basal, 1 hora) como para la fase post-inyección (3 horas) (ver figura VI).

SISTEMA DE MICROINYECCION

Para realizar la microinyección bilateral se utilizaron cánulas guía y un microinyector conectado a una microjeringa Halmilton de 10ul. La cánula guía se construyó a partir de una aguja hipodérmica de acero inoxidable (No. 21) con una longitud de 7cm. En el interior de estas cánulas guías se colocaron las cánulas de microinyección de acero inoxidable (No. 27), conectada a una microjeringa Halminton por medio de un tubo de polietileno. La microjeringa se colocó en un micromanipulador en posición vertical. La cánula de inyección sobresalía 5 mm por debajo de la cánula guía, con el fin de evitar lesionar el núcleo de interés y además que las sustancias inyectadas se difundan por capilaridad en el tubo de la cánula guía. Posteriormente, hizo descender el émbolo del micromanipulador. Se inyectó 1 ul de serotonina (10ug/1ul) en el FTG y AX a una velocidad de 0.2 ul/minuto dejando la cánula insertada durante 10 minutos para evitar escurrimientos.

ESQUEMA SAGITAL DEL TALLO CEREBRAL



* Convertidor analógico/digital

Fig. VI El esquema representa las regiones en donde fue registrada la actividad PGD (núcleo geniculado lateral) derecho (NGL) y las zonas sombreadas representan las regiones en las que se hicieron microinyecciones de 5-HT (FTG y AX).

ANALISIS HISTOLOGICO

Al terminar el experimento los animales fueron perfundidos por vía intracardiaca (figura VII) con solución salina para lavar y con una solución de formol al 10% para fijar el cerebro, el cual fue extraído y mantenido en formol al 10 % para posteriormente hacer cortes histológicos de 60-80 micras en un microtomo de congelación, los que fueron teñidos con la técnica de Nissl. Se analizó así la colocación de los electrodos y el lugar donde se realizó la microinyección.

ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados fueron analizados comparando los datos obtenidos antes y después de la administración de serotonina en el FTG; de igual manera se compararon los efectos de las microinyecciones de 5-HT administrada en el área X.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de "t" Student para comprobar si las diferencias observadas fueron significativas.

También se analizó el curso temporal de los efectos sobre la actividad PGD provocados por la microinyección de 5-HT y del vehículo. Todos los resultados fueron analizados de acuerdo con el sitio de inyección cada 10 minutos durante las 3 horas de registro después de 1 hora control.

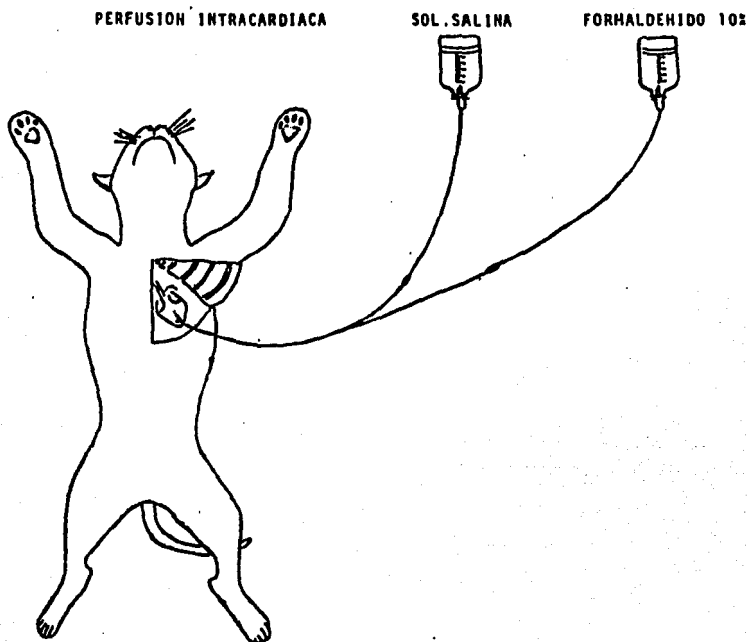


Fig. VII Representación esquemática de la perfusión intracardiaca que se realizó al finalizar el registro electroencefalográfico para conservar el cerebro con el fin de verificar los sitios de la colocación correcta de los electrodos y las canulas de microinjección.

7. RESULTADOS

7.1 Grupo 1. Microinyecciones de 5-HT en el FTG de animales pre-tratados con reserpina.

Estos animales recibieron 1 μ l (10 μ g/ μ l) de 5-HT. En este grupo se valoraron los cambios sobre las espigas PGD-reserpina provocados por la microinyección de 5-HT en el FTG, 1 a 2 mm por delante del VI par. Al registrar la actividad PGD se observó en situación control (1 hora antes de la inyección) un promedio de 36.6 \pm 0.7 (\bar{x} \pm EE), mientras que con la aplicación de 5-HT mostró una disminución en la frecuencia de espigas PGD con un promedio de 23.3 \pm 1.0. (\bar{x} \pm EE).

Tomando como 100% el valor control, se obtuvo un 36.3% de disminución en la frecuencia de espigas por minuto. Al realizar el análisis estadístico la prueba de "t" calculada (t=5.0) resultó una p<0.005, que nos indica que el cambio provocado por la microinyección de 5-HT es significativo (Tabla 1).

TABLA 1 MICROINYECCION DE 5-HT (10 μ g/ μ l) EN EL FTG EN GATOS RESERPINIZADOS

	n	PGD/min (\bar{x} \pm EE)	% de CAMBIO	tc	te	p
CONTROL	6	36.6 \pm 0.7				
5-HT	6	23.3 \pm 1.0	-36.3	5.0	4.03	<0.005

La tabla muestra la disminución de la frecuencia de la espigas PGD por la administración de la serotonina.

n= número de animales; \bar{x} = \pm EE, promedio \pm Error estándar;

% de Cambio, con relación al control que corresponde al 100%; tc, t calculada; te, t esperada.

En cuanto, al curso temporal promedio del porcentaje de cambio observado en la figura 1.0 que muestra el efecto provocado por la inyección de 5-HT. Siendo el valor de 0% para el control y la zona sombreada el error estándar control; se observa que al término de la microinyección hay un decremento en la frecuencia de espigas PGO-reserpina, presentando una disminución inmediata del 11% por debajo de la frecuencia basal, la disminución máxima del 40% se observó a las 2 horas, posteriormente se observaron algunas variaciones en la frecuencia pero sin llegar a valores basales por lo menos durante las tres horas de registro (ver figura 1.0).

En la figura 1.1 se observan los sitios de inyección en el FTG. Todos los sitios de inyección fueron dentro del área del FTG, los gatos recibieron inyecciones unilaterales a nivel de P 5.2 posterior y 6.0 anterior del Atlas de Berman (1968).

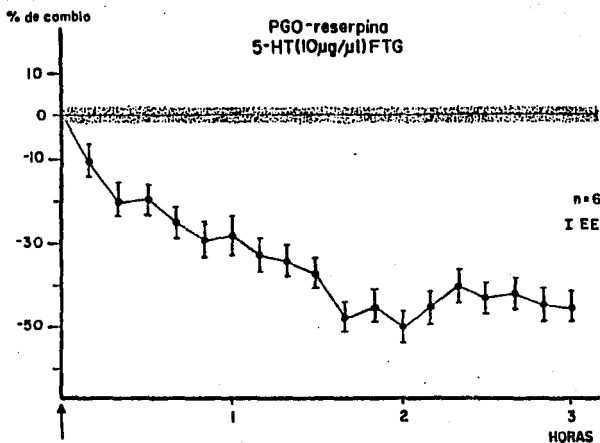


Figura 1.0 Se observa el curso temporal del porcentaje de cambio de la actividad PGO, después de inyectar la 5-HT (10 μ g/ μ l) en el FTG, provocando una disminución inmediata en las espigas PGO-reserpina. El 0% es el promedio del valor control y la zona sombreada es el error estandar control. n = número de sujetos, IEE = error estandar

**RESERPINA
5-HT EN FTG**

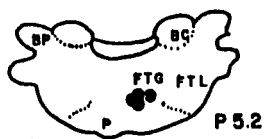


Figura 1.1 Análisis histológico de los sitios de inyección de 5-HT en el FTG.

7.2 Grupo II. Microinyección de 5-HT en el FTG en animales con sección parasagital en el tallo cerebral.

En este grupo se usaron 8 gatos, donde se llevó a cabo una sección parasagital en el tallo cerebral para suprimir la transmisión serotoninérgica en forma localizada a la formación reticular pontina; esto se llevó a cabo con el fin de valorar los cambios provocados sobre las espigas PGO-sección por la aplicación de la 5-HT en el FTG.

En el registro control, antes de administrar 5-HT, durante 1 hora mostró una frecuencia de 23.7 +/- 0.04 (\bar{X} +/- EE) espigas PGO por minuto, después de inyectar la 5-HT registramos durante 3 horas y se observó un cambio en la frecuencia de espigas PGO, obteniendo un promedio del 37.9% de disminución con respecto al valor control. Este cambio, según la prueba de "t" calculada (t= 12.1), es estadísticamente significativo, obteniendo una p < 0.005 (ver Tabla 2). Debe aclararse que para algunos gatos el efecto fue inmediato a la inyección, es decir, con una latencia de 3 minutos, sin embargo en general el grupo II presentó una latencia de 10 min.

TABLA II MICROINYECCION DE 5-HT (10 µg/µl) EN FTG EN GATOS CON SECCION PARASAGITAL

	n	PGO/min (\bar{X} +/-EE)	% DE CAMBIO	tc	te	p
CONTROL	8	23.7 +/- 0.04				
5-HT	8	14.7 +/- 0.03	-37.9%	12.1	4.6	<0.005

La tabla muestra una disminución en el porcentaje de cambio de la actividad PGO al administrar la serotonina.

En la figura 2.0 se muestra el curso temporal del porcentaje de cambio de la actividad PGD, después de inyectar la 5-HT ($10 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) en el FTG, se observó un decremento inmediato del 15% por debajo de el valor control (0%) llegando a un pico máximo de disminución del 54% a las 3 horas y sin haber recuperación de la actividad basal (ver figura 2.0). Es pertinente aclarar que dos de los 8 gatos antes de finalizar la microinyección presentaron una disminución casi a valores de cero.

Los sitios de inyección en el FTG del grupo II se observan en la figura 2.1. Las inyecciones (unilaterales) se hicieron en el FTG observándose que los 8 gatos recibieron 5-HT a nivel P 5.2 a P 7.1 anterior (Atlas de Berman, 1968).

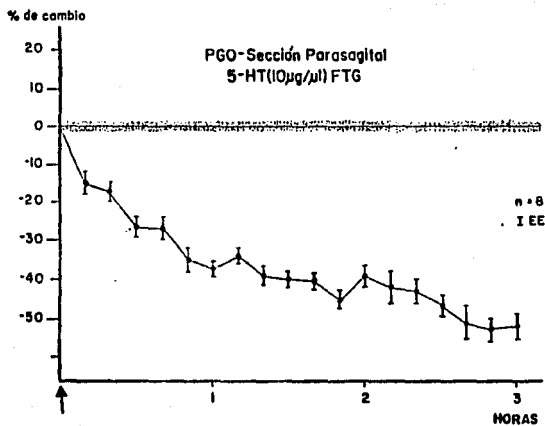


Figura 2.0 La inyección de 5-HT (10 µg/µl) en el FTG, provocó una disminución significativa (< 0.005) en las espigas PGO-sección.

SECCION PARASAGITAL
5-HT EN FTG

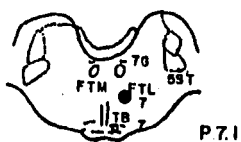
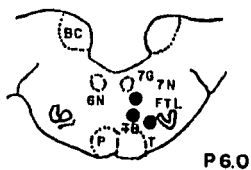
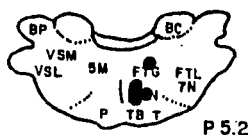


Figura 2.1 El esquema muestra los sitios de inyección de la 5-HT en el FTG, unilaterales desde el nivel posterior 5.2 a el nivel posterior 7.1. Los sitios de inyección se realizaron en el área deseada.

7.3 Grupo III. Microinyección de vehículo en el FTG en animales con sección parasagital en el tallo cerebral.

Se utilizaron 5 gatos, a los que se les inyectó 1 μ l de vehículo (salina amortiguada pH=7.4), se realizó este grupo con el fin de descartar la posibilidad de que los efectos en los grupos anteriores fueran causados por el vehículo, por la 5-HT.

Para este grupo, el valor en el registro control fue de 30.7 \pm 0.6 espigas PGD por minuto. Posteriormente al inyectar el vehículo se obtuvo una frecuencia de 29.1 \pm 0.5 espigas PGD por minuto, esto corresponde a una disminución del 5.2%, comparada con el valor control, lo cual indica claramente que el vehículo no provoca ningún efecto significativo ($t=0.73$) ver tabla 3.

TABLA 3 MICROINYECCION DE VEHICULO EN FTG EN GATOS CON SECCION PARASAGITAL

	n	PGD/min (\bar{x} \pm EE)	% DE CAMBIO	tc	te	p
CONTROL	5	30.7 \pm 0.6				
VEHICULO	5	29.1 \pm 0.5	-5.2	0.73	4.6	NS

La tabla muestra un ligero cambio en la frecuencia de la actividad PGD no significativo.

En la figura 3.0 se observa el curso temporal del porcentaje de cambio en la densidad de la actividad PGO por la aplicación del vehículo, el cual no mostro un efecto significativo.

La comparación del curso temporal del porcentaje de cambio de la actividad PGO es observado en la figura 3.2. La disminución observada por el efecto del vehículo es debida las variaciones experimentales, siendo estas estadísticamente no significativas. Mientras que los efectos de la 5-HT en el FTG son inmediatos (con una latencia de 10 min) y con una disminución mantenida durante el tiempo de registro.

Los sitios de microinyección en el FTG se muestran en la figura 3.3. Las inyecciones se realizaron dentro del área del FTG a nivel de 4.6 posterior, 5.2 posterior y 6.0 posterior (Atlas de Berman, 1968).

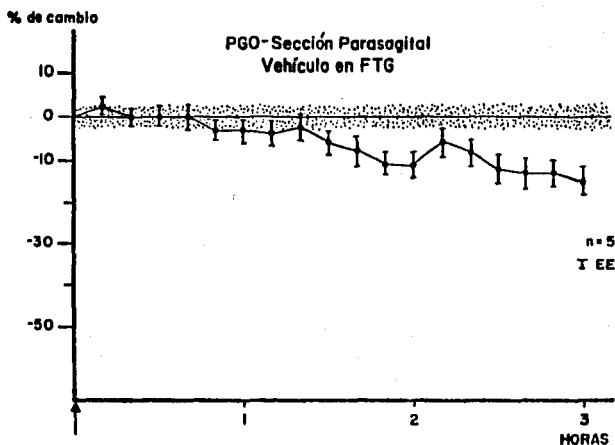


Figura 3.0 Se presenta el curso temporal del porcentaje de cambio de la actividad PGO después de inyectar el vehículo en el FTG.

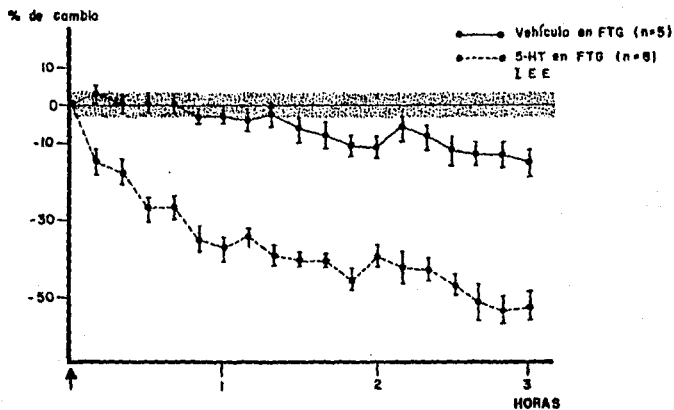


Figura 3.2 Comparación del porcentaje de cambio de la densidad PGD del vehículo y la 5-HT administrados en el FTG. Los efectos observados por cada uno de ellos es independientemente entre sí, observándose que la administración del vehículo no modificó significativamente la actividad PGD mientras que, la serotonina disminuyó de manera sostenida durante el tiempo de registro.

SECCION PARASAGITAL
VEHICULO EN FTG

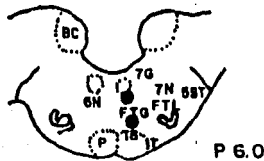
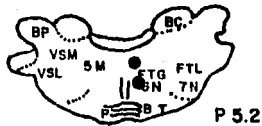
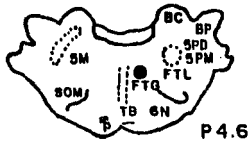


Figura 3.1 Cortes transversales de tallo cerebral del gato. se muestran todos los sitios de inyección del vehículo, dentro del FTG. Cinco sitios en cinco gatos.

7.4 Grupo IV Microinyección de 5-HT en el AX de animales con sección parasagital en el tallo cerebral.

Para este grupo se utilizaron 5 gatos, los cuales recibieron 1 μ l de 5-HT (10 μ g/1 μ l), ya que el objetivo de este grupo fue valorar el efecto de la microinyección en AX una estructura relacionada con la actividad PGO y hacer una comparación con el FTG. Durante el registro control se obtuvo una frecuencia de 26.5 \pm 0.7 espigas PGO por minuto. Después al inyectar la 5-HT se obtuvo una frecuencia de 29.6 \pm 0.2 espigas PGO por minuto observándose un aumento del 11.6% no significativo (ver tabla 4).

TABLA 4 MICROINYECCION DE 5-HT (10 μ g/ μ l) EN AREA X EN GATOS CON SECCION PARASAGITAL

	n	PGO/min (\bar{X} \pm EE)	% DE CAMBIO	tc	te	p
CONTROL	5	26.5 \pm 0.7				
5-HT	5	29.6 \pm 0.2	+11.6	0.4	4.6	NS

La tabla indica un ligero aumento del 11% en la frecuencia de la actividad PGO siendo estadísticamente no significativo.

En la figura 4.0 se observa que al término de la microinyección hay un aumento en la frecuencia de espigas PGO, presentando un cambio del 11.6% por arriba de la frecuencia basal, este cambio observado no es significativo.

En la figura 4.1 se observa completamente el efecto de la inyección de 5-HT en las regiones propuestas como generadores de la actividad PGO: AX (línea punteada) y FTG (línea continua), en esta figura se observa para el AX un pequeño aumento, mientras que para el FTG se observa claramente el efecto de disminución en la frecuencia de la actividad PGO, por tanto puede decirse, que existe una relación muy estrecha de este sitio (FTG) con la actividad PGO y la presencia de la serotonina.

Los sitios de microinyección en el área X se muestran en la figura 4.3, observándose que los cinco gatos recibieron la 5-HT unilateralmente en el AX a nivel 0.2 y 0.9 posterior.

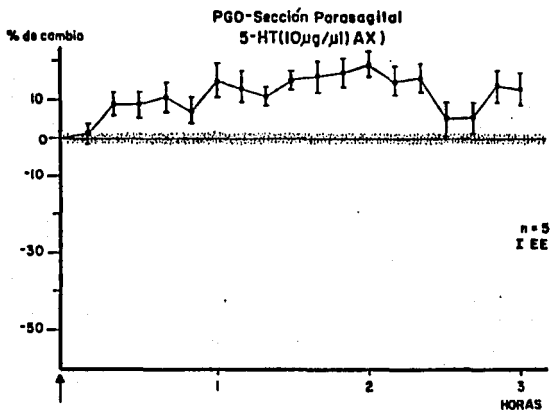


Figura 4.0 El efecto de la 5-HT sobre el curso temporal de la actividad PGO en el AX.
El aumento observado no difiere significativamente de los valores controles.

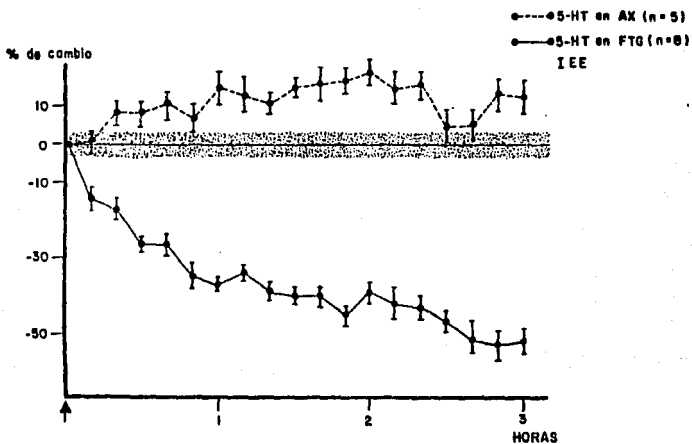


Figura 4.2 Los efectos de la 5-HT sobre el curso temporal de la actividad FGD depende del sitio en el cual se aplica, así se observa un aumento no significativo en el AX (-----) en tanto que en el FTG (—●—) tiende a disminuir significativamente.

SECCION PARASAGITAL
5-HT EN AX

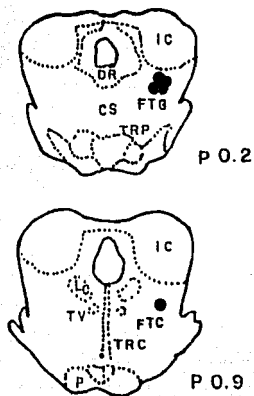


Figura 4.1 Análisis histológico de los sitios en donde fue aplicada la 5-HT en el AX.

8. RESUMEN DE RESULTADOS

Análisis comparativo de las microinyecciones de 5-HT en el FTB y en el AX.

La figura 4.4 muestra los resultados globales obtenidos. Como puede observarse, la inyección de 5-HT en el FTB disminuye un 40% aproximadamente ($p = < 0.005$) la actividad PGD, cuando ha sido inducida por la sección parasagital (método no farmacológico).

En forma similar se observa esta disminución en la actividad PGD inducida por la reserpina; la latencia del efecto inhibitor es corta (al finalizar la microinyección) en ambos casos.

La inyección de la 5-HT en el AX causa un ligero aumento en la actividad PGD, este cambio observado no es estadísticamente significativo.

Porcentaje de Cambio de la Actividad PGO

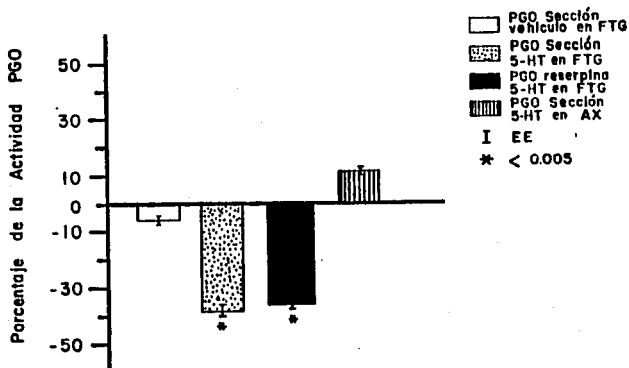


Figura 5.0. La 5-HT provocó un decremento estadísticamente significativos en la frecuencia de la actividad PGO-sección y PGO-reserpina en el FTG; sin embargo, al inyectarla en el AX no modifica esta actividad.

9. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que la microinyección de 5-HT en el FTG logra disminuir la frecuencia de las espigas PGO inducidas por la reserpina y por la sección parasagital del tallo cerebral. Esta disminución es de aproximadamente 40% con respecto a la basal. Este efecto se presenta con una latencia generalmente corta, observándose en todos los casos, un efecto inicial alrededor de los 5 minutos después de la microinyección de 5-HT en el FTG. Por otro lado, en el otro grupo se muestra que la administración de 5-HT en el AX no modifica la frecuencia de la actividad PGO. Para descartar que los efectos observados no eran provocados por el volumen y/o el traumatismo, se registró en un grupo control, al que se le aplicó salina amortiguada (pH= 7.8). En este grupo de animales no se observaron cambios significativos sobre la frecuencia de espigas PGO; lo cual también nos permite descartar alguna influencia ocasionada por el traumatismo (introducción de la cánula). Se determinó un nivel de pH de 7.8 en la solución de vehículo, ya que la 5-HT lo disminuye ligeramente, a un nivel de 7.2-7.4, que fue el rango de pH de la solución inyectada.

Los datos obtenidos con la microinyección de 5-HT en el FTG confirman la hipótesis de Brooks y cols., (1972) sobre la participación de la 5-HT en el mecanismo de "compuerta" que controla la descarga de las espigas PGO y que las mantiene confinadas al SP o en la fase de transición entre el SOL y el SP. Nuestros datos sugieren que este mecanismo permisivo se lleva acabo en la región de la formación reticular pontina.

Por otra parte, se tienen evidencias de que los mecanismos serotoninérgicos están involucrados en algunos componentes fisiológicos del SP, entre estos la actividad PGO. Lo anterior se basa en estudios donde se han utilizado diferentes métodos para modificar los niveles serotoninérgicos usando agonistas o antagonistas de los receptores serotoninérgicos, precursores de la síntesis, inhibidores de la vía sintética, con el uso de una dieta con restricción del aminoácido precursor de esta amina biogénica, el triptofano y recientemente con técnicas de registro

unitario (Delorme y col., 1967; Jouvét, 1969; Sallanon, 1983, Petitjean y col., 1985; Lydic y col., 1987 a y b Deportoere, 1988). La sección parasagital, las lesiones del rafe, así como la aplicación de la reserpina, PCPA y de algunos antagonistas serotoninérgicos disminuyen la densidad del SP (Simon y col., 1973; Brooks y col., 1972; Jouvét, 1984; Petitjean y cols., 1985; Deportoere, 1988; Dugovic, 1989) y aumentan la frecuencia de los potenciales PGO, o inducen la aparición de estas espigas fuera del SP, especialmente durante la vigilia, donde aparecen en forma continua, presentándose generalmente como potenciales aislados o únicos. Asimismo la administración de 5-HT por vía intraventricular es capaz de inducir sueño de ondas lentas (ver referencias en Aghajanian, 1987; Petitjean y col., 1985).

Así, la administración de 5-HT después de la administración de PCPA incrementó la concentración de 5-HT cerebral, que se asocia con la restauración del SOL y del SP (Borbély y col., 1981).

Se ha mostrado que la aplicación local de 5-HT en el tracto solitario (Magnes y col., 1979) y en el área preóptica (Fremont y col., 1974), son capaces de inducir sueño de ondas lentas. Recientemente, Denoyer y col. (1987) han confirmado la importancia de la región hipotalámica anterior en los mecanismos hipnóticos mediados por la transmisión serotoninérgica. Estos autores fueron capaces de restaurar el sueño previamente suprimido por la administración de PCPA sistémica, utilizando microinyecciones del precursor de 5-HT en la región hipotalámica anterior.

Sin embargo, no se ha valorado la aplicación de esta amina en el FTG. Con la finalidad de valorar el efecto de la 5-HT en las estructuras generadoras de las espigas PGO-sección y PGO-reserpina y careciendo de evidencias previas se administró este agente en dos de las regiones propuestas como generadoras de la actividad PGO; el AX y el FTG (Hobson 1975; Hobson y McCarley 1975; Sakai, 1985). La 5-HT ocasiona una disminución en la densidad de los potenciales PGO, lo que esto sugiere que esta es la estructura donde se ejerce el efecto inhibitorio de la 5-HT sobre la actividad PGO a nivel pontino. Con estos datos consideramos

que el FTG pueda ser la estructura donde se ejerce el efecto inhibitorio de la 5-HT sobre la actividad PGO y por tanto podría atribuirsele como el sitio donde se lleva a cabo la regulación de este potencial de campo o estar relacionado con el sitio de acción de la inhibición serotoninérgica, mientras que el AX, donde no se observó efecto significativo, nos permite descartarla. A esta área se le conoce como el AX, localizada en la región dorsolateral del brachium conjuntivo ventral al núcleo cuiforme, entre los niveles AP=+2 a -2 de las coordenadas de Horsley-Clake. Lo anterior nos permite considerar al AX como una vía de paso que no interviene directamente en la regulación de la actividad PGO o como posible núcleo de relevo que transmita información desde el puente al tálamo. De acuerdo con nuestros datos, el relevo de la transmisión entre el puente y el tálamo no sería serotoninérgico. En trabajos realizados en nuestro laboratorio, también se ha descartado que esta transmisión de relevo sea colinérgica/colinoceptiva (Díaz y col., 1986), como fue planteado por Sakai (1985) quien mostró que las lesiones de la formación reticular ponto-mesencefálica suprimen completamente la actividad PGO, mientras que la estimulación eléctrica de esta área provoca la aparición de los potenciales PGO con una latencia de 5-9 mseg.

Nuestros datos parecen estar de acuerdo con una serie de trabajos, que sugieren que el FTG está más relacionado con la generación de la actividad PGO y no el AX. De acuerdo con los resultados previos (Manjarrez y col., 1987; Alvarado y col., en prensa 1989) donde se confirma que la lesión del AX es capaz de suprimir las espigas PGO registradas a nivel talámico, en el NGL, pero no se modifica la actividad PGO registrada a nivel pontino, nos permite sugerir que el AX sea un elemento de transmisión, de la información generada en el puente propagada al NGL. Las lesiones electrolíticas en el AX (Manjarrez y col., 1987), suprimen las PGO registradas en el NGL, pero no las del IV par craneal ni las de la corteza occipital, lo que muestra que el AX es importante como una vía de relevo, que transmite de la formación reticular al NGL y descarta la posibilidad de que esta

región sea generadora de la actividad PGO. Posteriormente en otro estudio, se observó que al administrar ácido kainico (una excitotoxina) (Mora y col., 1986) en el AX no se presentan cambios significativos la frecuencia de las espigas PGO y al aplicarlo en el FTG rostral a nivel o ligeramente anterior al VI par (1-2 mm) se observó un aumento del 53% en la actividad PGO con respecto a la línea basal. Además en un trabajo similar, Diaz y col. (1986) basándose en la proposición hecha por Sakai (1985), con relación a que las células del AX generan la actividad PGO por un mecanismo colinérgico (donde se ha encontrado células marcadas positivamente para las enzimas que degradan y sintetizan la acetilcolina), se inyectó carbacol (agonista colinérgico) en el AX, observándose un efecto tardío (3 horas después de la microinyección) y no significativo, mientras que en el FTG se observó un aumento del 85% sobre la línea basal, lo que sugiere que el FTG o estructuras cercanas a esta área sean generadoras de la actividad PGO. Así también, Bello y col. (1987), reportaron que las transecciones del tallo cerebral permiten localizar el nivel de la región generadora de las espigas PGO, encontrándose localizada en la parte medio-caudal del puente y anterior albulbo, a nivel pontino, especialmente anterior al VI par craneal (2 a 3 mm). Más recientemente Wences y col. (1988), mostraron que la inyección de líquido cefalorraquídeo en gatos privados de SP en el AX, no produce modificación en la frecuencia de las espigas PGO, pero sí los ocasionó cuando se inyectó en el FTG. Estos trabajos apoyan la participación del FTG como posible estructura generadora de la actividad PGO y nos permiten sugerir que el AX, propuesta como región generadora por Sakai (1980, 1985) sólo participa en procesos de transferencia de información. Finalmente, en un último estudio Calvillo y col. (1989) aplicaron fisostigmina (anticolinérgico) que incrementa la acetilcolina endógena, en diferentes sitios del tallo cerebral y se observaron efectos dependiendo de los núcleos de inyección; observando que además del FTG, los núcleos Kolliker Fuxe, rafe pontino, rafe dorsal y la formación reticular ventral incrementan la frecuencia de la actividad PGO en un 189.28%,

mientras que en el campo tegmental lateral y en la formación lateral bulbar el efecto de incremento es ligeramente menor (132%).

Junto con todo lo anterior nos lleva a concluir que el FTG participa en la generación de la actividad PGO, mientras que el AX solo pueda ser una vía de paso o un núcleo de relevo de los potenciales registrados en el NGL.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que las neuronas serotoninérgicas actúan sobre en el tallo cerebral y pueden ejercer alguna influencia inhibitoria directamente con alguna estructura (Jouvet, 1972 a,b; Brooks y Gerson 1972; Hobson y col., 1986) y esta pudiera ser el FTG, ya que se ha observado una disminución en la frecuencia de los potenciales PGO_r y PGO-sección con la aplicación tópica de 5-HT en este sitio, sin que esto ocurriera en el AX, por lo que se considera que el neurotransmisor no tiene acción a este nivel, y esto nos permite descartar una influencia inespecifica o de difusión.

Teniendo como evidencia que el núcleo del rafe dorsal envia proyecciones a todo lo largo del puente y a la formación reticular (Taber y col. 1976, Hernández y col., 1987) podemos establecer los siguientes mecanismos por los cuales las células serotoninérgicas inhiben a los potenciales PGO: Las neuronas serotoninérgicas ejercen influencias inhibitorias sobre las neuronas ejecutoras de las espigas PGO mediante inhibición postsináptica, aunque esto queda por ser determinado en futuros estudios. Otra posibilidad es que las células serotoninérgicas ejerzan influencias activadoras sobre interneuronas inhibitorias que actuarían sobre la célula pontina generadora de las espigas PGO. Actualmente, se valora estas dos posibilidades en nuestro laboratorio, utilizando técnicas de registro unitario y valorando la estimulación eléctrica del rafe dorsal sobre la influencia de descarga de la célula pontina, pero aun no contamos con resultados concluyentes.

A nivel celular, esta interacción puede considerarse como reacciones entre las neuronas colinérgicas "PGO-ON" y serotoninérgicas "PGO-OFF" (Sakai y col., 1985) y seguir el

siguiente mecanismo durante el SP. Las neuronas "PGO-ON" desempeñan un proceso activador para la generación del sueño y están localizadas en el tegmento pontino medio dorsal. Las neuronas SP-OFF realizan un papel permisivo en la ocurrencia del SP que podrían estar localizadas dentro de la formación reticular; cuando las neuronas del rafe están activas y la liberación de serotonina al espacio sináptico es mayor, provocarían la disminución de la descarga de las neuronas PGO-ON y como consecuencia no aparecería la actividad PGO, ni el SP.

Al parecer nuestros datos son claros, sin embargo hace falta analizar si los efectos de la 5-HT son mediados por algún tipo específico de receptores serotoninérgicos, así como valorar otras regiones cerebrales o núcleos del tallo cerebral, para poder afirmar o descartar que solo en el FTB se lleve a cabo la función inhibitoria de la 5-HT sobre los potenciales PGO, ya que recientemente se ha observado que la restauración del sueño se logra con la aplicación de 5-HTP a nivel hipotalámico (Jouvet y col., 1988) después de 60 minutos, acompañado de una disminución en la frecuencia de la actividad PGO. Con estos resultados se ha sugerido que el blanco del 5-HTP sea la región hipotalámica anterior (Denoyer, en prensa), sin embargo se ha observado que la administración sistémica de 5-HTP en gatos pretratados con PCPA disminuye inmediatamente (1-2 minutos) el insomnio (Petitjean y col., 1985), en este caso, es probable que la restauración de la 5-HT en las terminales serotoninérgicas sea a nivel presináptico sobre las células "PGO on" (Sakai, 1984) responsable del efecto inhibitorio de la actividad PGO (Ruch-Monachon y col., 1976).

En el presente estudio se propone que la participación serotoninérgica en el sueño se lleva a cabo en el FTB, pero sin embargo en este trabajo solamente analizamos la actividad PGO. De esto, se desprende la siguiente pregunta: ¿Es la misma región donde la 5-HT ejerce su efecto sobre el SP?. Como ya se mencionó, actualmente se han reportado otras regiones que explican los efectos sobre el SOL y el SP (hipotálamo), pero debe considerarse cuál es el efecto de la 5-HT aplicada en el FTB sobre el ciclo

sueño-vigilia; este futuro estudio que se desprende de la presente tesis ya se ha iniciado en este laboratorio, utilizando microinyecciones de 5-HT en el FTG de animales en preparación crónica. Otro tipo de estudios que deben realizarse en el futuro, es definir cual es el receptor serotoninérgico que esta relacionado con el efecto serotoninérgico facilitador del SQL. La comprensión completa de la regulación química del sueño y sus distintos componentes nos permitirá contar con modelos integrativos del mecanismo responsable de la oscilación del nivel de vigilancia que se presenta en el sistema nervioso de los mamíferos, en algunas aves y reptiles (Ayala y col. 1989).

REFERENCIAS.

- Adrien, J y Roffwarg, H..The development of unit activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. Exp. Neurol., 43:261-275, 1974.
- Aghajanian, G.K., Sprousue J.S. y Rasmussen K.. Physiology of the midbrain serotonin sistem. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, 14:141-149, 1987.
- Andén, N.E., Dahlstrom, A., Fuxe, K., Olson, L. y Ungerstedt, U.. Mapping out of catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons innervating telencephalon and diencephalo. Acta Physiol. Scand., 76:313-326 1968.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N.. Regulatory occurring periods of eye motility an concurrent phenomena during sleep. Science 118: 273-274, 1953.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N.. Two types of ocular motility occurring in sleep. J. Appl. Physiol., 8: 1-10. 1955.
- Aserinsky, E.. Periodic respiratory patterns occurring in conjunction with eye movements during sleep. Science, 67: 313-326, 1965.
- Ayala-Guerrero, F.. Fisiologia del sueño. Bol. Estud. Med. Biol., Mex., (suplemento) 32:67-83, 1983.
- Azmintia, E.C.. The CNS serotonergic system: rprogression toward a collaborative organization. Psychopharmacology, 7, 61-72 1987.
- Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, M.L., Mc Carley, R.W. y Hobson J.A.. Cholinergic induction of desynchronized sleep signs by carbacol microinjection shows intrapontine site differentiation. Sleep Research 11:51, 1982.
- Baghdoyan, H.A., McCarley, R.W. y Hobson, J.A.. Is there an optimal site for desynchronized sleep generation by cholinergic microstimulation of the pons?. Sleep Research, 13:40, 1984a.
- Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L., McCarley, R.W. y Hobson, J.A..

- Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of the three brainstem regions. Brain Research, 306: 39 - 52, 1984 c.
- Berger, H.. Über das Electroencephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatrie. Neurol., 87:527-570, 1929.
- Bello, L. y Col.. Efectos sobre la actividad PGO del gato inducidos por transecciones del tallo cerebral. II. Reunión Anual de Invest. I.N.N.N. México. 1987.
- Berger, H.. Über das Electroencephalogramm des Mensch. Archiv Psychiatrie. Neurol., 87:527-570, 1929.
- Berlucchi, G. y col. Pupil behavior and ocular movements during synchronized and desynchronized sleep. Arch. Ital. Biol., 102: 230-245. 1964.
- Berman, A. L.. The brain stem of the cat. A citoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The University of Wisconsin Press. London, 1968.
- Bowe-Anders, C., Adrien, J. y Roffwarg, H. P.. Ontogenesis of pontogeniculo-occipital activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. Exp. Neurol., 43: 242-260, 1974.
- Bobérly, A. A., Baumann, F., Braindeis, D., Strauch, I.. Sleep deprivation: Effect on sleep stage and EEG power density in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 51:483-93, 1981.
- Bobillier, P., Sequin, S., Petitjean, F., Salvart, D., Touret, M. Jouvét, M.. The rafe nuclei of the cat brain stem: topography cal atlas of their effproyection as resealed by autoradiography. Brain Res. 113: 449-486, 1976.
- Brooks, D. C. y Bizzi, E.. Brain-stem electrical activity during deep sleep. Arch. Ital. Biol., 101: 648-665, 1963.
- Brooks, D. C. y Gershon, M. D.. Eye movements potentials in the oculomotor end visual system of the cat : a comparison of reserpine induced waves whith those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. Brain Resaarch, 27:233-239, 1971.

- Brooks, D. C. y Gershon, M.D.. An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital waves activity the cat. Neuropharmacology, 11: 499-510, 1972.
- Cadilhac, J., Passovant-fortaine, T y Pausovant, P.. Modification de l'activité de l'hipocampe suivant les divers stades du som meil spontané chez le chat. Rev. Neurol., 105:171-176, 1961.
- Calvillo, R. M., y col.. Sitio de acción de la facilitación colinérgica sobre la actividad PGO. XXXII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1989.
- Cespuglio, R., Calvo, J. M., Musolino, R. y Valatax, J.. Activite phasique chez le rat. Physiol. Behav., 19: 589-596, 1977.
- Cespuglio, R., Faradji, H., Gómez, M.E. y Jouvét, M.. Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep waking cycle of semi-chronic prepared cats. Neurosci.Lett., 24: 133-138, 1981.
- Chase, M.H. y Serman, M.B.. Maturation of patterns of sleep and wakfulness in the kitten. Brain Res., 5: 319-329, 1967.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, H.R.. The biochemical basis of neuropharmacology. 4a. edición 1982.
- Coutler, J.D., Lester, B.K. y Williams, H.L.. Reserpine and sleep. Psychopharmacology, 19:134-147, 1971.
- Cordeaus, J. P., Moreaus, A., Baunes, A. y Laurin, C.. EEG and Behavioral changes following microinjections of acetylcholine and adreline in the stem of cats. Arch. Ital. Biol., 101:3047, 1963.
- Custin, A. y Hafermann, D. F.. Relationship between oculomotor nucleus and lateral geniculate body monophasic waves. Experientia (Basel), 26:972-973.
- Dahlstrom, A. y Fuxe, K.. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. Acta Physiol. Scand Suppl 247, 64:1-36, 1965.
- Dahlstrom, A. y Fuxe, K.. Acta physiol. Scand (suppl, 62), 232:1-55, 1964.

- Delorme, F., Froment, L. y Jouvet, M.. Suppression du sommeil par la p-chlorophénylalanina. Compt Rend Soc. Biol. 161: p. 2347, 1967.
- Delorme, F., Jeannerod, M. y Jouvet, M.. Effects remarquables de la reserpine sur l'activité EEG phasique ponto-geniculo-occipital. C R. Soc. Biol., 159: 900-903, 1965.
- Dement, W.C. y Kleitman, N.. The relation of eye movements during sleep to dream activity. J. Exp. Psychol., 53: 339-346, 1957.
- Dement, W. The occurrence of low voltage fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 10: 291 - 296, 1958.
- Dement, W. C., Henriksen, S., Jacobs, B. and Mitler, M. M.. Biogenic amines-phasie events and behavior. In Pharmacology and the Future of man, 4:68-79, 1973.
- Depoortere, H.. Effects of 5ht-1A agonists on sleep-wakefulness cycle in rats. Sleep'86, 346-348 New York, 1988.
- Depoortere, H. y Riou - Merle, F. . Electrofarmacological caracteritation of serotonin receptors by PGO spikes in cats and by sleep-wakefulness cycle in rats. Sleep' 86, 346-348, 1988.
- Drementrescu, M., Dementrescu. y Losif, G.. The tonic control of cortical responsiveness by inhibitory and facilitatory diffuse influence. Electroenceph, Clin. Neurophysiol. , 18:1-124, 1965.
- Diaz, P.G. y Col.. Efecto del Carbacol en el AX. Acción sobre la actividad PGO en el gato. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. 174p. 1986.
- Dreyfus - Brisac, C.. Etude ontogénétique du sommeil chez le prématuré humain. Acta Paediat. Lat., 17: 697 - 709, 1964.
- Drucker-Colin, R.R.. Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in conscious cats. Brain Res., 56: 123-134, 1973.
- Drucker-Colin y Bernal-Pedraza, J.. Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases

- the latency of REM sleep. Brain Res., 278: 308-312, 1983.
- Dugovic, C., Wauquier A., Laysen, J.E. y Janssen, A.S.. Role of serotonin-52 receptors in the control of sleep - wakefulness states in the rat. Slow Waves Sleep: Physiological, Pathophysiological and funtional Aspect, edited by A. Wauquier, et al Rauven Press, LTd, N. Y., 1989.
- Dusan-Peyrethon, D.. Etude quantitative des phenomenes phasiques du sommeil paradoxal pendant et apres sa deprivation instrumentale. C.R. Soc. Biol. (Paris), 161: 2530-2533, 1967.
- Douglas, W.W.. Histamine and 5-hidroxitriptamine (serotonin) and their antagonists, in: The pharmacological basis of therapeutics, Macmillan N.Y. 609-646, 1980.
- Engel, G. y col.. Naunyn schmiedeberg Arch Pharmacol., 357: 1-7, 1986.
- Gassel, M. y Col.: Phasic changes and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in un restrained cats. Arch. Ital. Biol., 102: 530-544, 1964.
- Hartmann, E. Reserpine: Its effects on the sleep-dream cycle in man. Psicopharmacologia, 9: 242-247, 1966.
- Hernández, J. y col.: Estudio de las proyecciones del área X hacia la formación reticular pontina a nivel del VI par en el gato Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 176, 1987.
- Hess, W. R.. Hipotalamichead y amine. Helv. Physiol. Act. 2:173-147, 1944.
- Hobson, J.. L'activité électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil désynchronisé chez le chat. Soc. Biol. Lyon: 2131-2135, 1964.
- Hobson, J.. The effects of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 19: 41-62, 1965.
- Hobson, J. y Mc Carley, R. : Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desinchronized sleep. J. Neurophysiol. 37:497-511, 1974.
- Hobson, J. A., McCarley, R. W., Freedman, R., y cols., 1974 a.

- Time course of discharge rate changes by cat pontine brain stem neurons during sleep cycle. J. Neurophysiol., 37: 1297, 1974 b.
- Hobson, J. y Mc Carley, R.: Sleep cycle Oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. Science, 189: 55-58, 1975.
- Hobson, J.A., Alexander, J. y Frederickson, C.J.. The effect of lateral geniculate lesion on phasic electrical activity of cortex during desynchronized sleep in the cat. Brain Res. 14:607-623, 1969.
- Hobson, J.A.. Toward a cellular neurophysiology of the reticular formation: conceptual and metodological milestone, In: the reticular formation, Revisited, Eds. J.A. Hobson and M. Brazier. Reven Press. N. Y. pp. 7-29, 1980.
- Hobson, J., Lydic, R. y Baghdoyan. Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neural population. The Behavioral and Brain Sciences, 9, 371-448, 1986.
- Hoffman, J. y Domino, E.. Comparative effects of reserpine on the sleep cycle of man and cat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 170: 190-198, 1969.
- Idzikowski y Mills, F.J. Ritanserin causes sustained increase in slow waves sleep, presentation at collegium. Inst. Neurol-Psychopharmacology 15th CINP congress, Dec. 14-17, 1986.
- Ito, K. y Mc Carley, R.W.. Alteration in membrane potential end excitability of cat medial pontina reticular formation neurons during change in naturally occurring sleep-wake state. Brain Research, 292: 169-175, 1984.
- Jacobs, B.L., Mosko, S.S. y Tulson, M.E.. The investigation of the role serotonin mammalian behavior. In Neurobiology of sleep an Memor, R.R. Drucker-Colin and J.L. McGaugh, eds. N.Y.: Academic Press, 99-133, 1977.
- Jacobs, B.L.. Central monoaminergic neurons: singel unit studies in behaving animals. Phychofarmacology 7, 61 - 72, 1987.

- Jeannerod, M. y Mouret, J.. Etude comparative des mouvements oculaires observés chez le chat au cours de la veille et du sommeil. J. Physiol. (Paris), 55: 268, 1963.
- Jeannerod, M., Mouret, J. y Jouvet, M.. Effets secondaires de la déafferentation visuelle sur l'activité électrique phasique ponto - geniculo - occipital du sommeil paradoxal. J. Physiol. (Paris), 57: 255-256, 1965.
- Jones, B. E.: Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine gigantocellular tegmental fields in the cats. Neurosci. Lett. 13: 285-293, 1967.
- Jouvet, M. y Michel, F.. Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat déontogénique et mésencéphalique chronique. C.R. Soc. Biol., 153: 422-425, 1959 a.
- Jouvet, M., Michel, F.. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. Compt. Rend. Soc. Biol., 153: 1024-1028, 1959 b.
- Jouvet, M.. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. Ital. Biol., 100: 125-206, 1962.
- Jouvet, M. y Delorme, J.F.. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol. 159, 895-899, 1965.
- Jouvet, M.: Neurophysiology of the state of sleep. Physiol. Rev., 47: 117-177, 1967.
- Jouvet, M. y Astic, L.. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month. Develop. Psychobiol., 2: 216-239, 1970.
- Jouvet, M.. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle, Ergebn. Physiol., 64: 166-307, 1972 a.
- Jouvet, M.. Some monoaminergic mechanisms controlling sleep and waking. Brain and Human Behavior. A. G. Karezmar y J. C. Eccles, Eds. Springer-Verlag, New York: 131-161, 1972 b.
- Jouvet, M.. Hypnogenic indolamine - dependent factors and paradoxical sleep rebound. Seelp 6th Eur. Congr. Sleep Res.

- Zurich 2-18, 1982.
- Jouvet, M.. Neuromediateus et facteurs hypnogenes. Neurol (paris) 140(6-7) 389-400, 1984.
- Jouvet, M.. The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis. Archives Italiennes de Biologie, 126: 259-274, 1988.
- Kanzow, E. y Krause, D.. Die Vasomotorik der Hirnrinde in den phase desynchronisierter EEG activitat imm naturlichen Schlaf der Katze. Pfluger. Arch. Gen. Physiol., 274: 539-607, 1962.
- Karadzic, V.. Para-chlorophenylalanine y sleep and sleep in cats. Arch. Biol. Sci. (Belgrado), 20: 37-41, 1968.
- Kiyono, S. y Jeanerod, M.: Relation entre l'activite geniculate phasique et les mouvements oculaires chez le chat normal et sousos reserpine. C.R. Soc. Biol. (Paris), 161:1607-1611, 1967.
- Kodama y cols.. Slow Fluctuation of single unit activities of hippocampal and thalamic neurons in cats. II. Role of serotonin on the stability of neuronal activites. Brain Research 487: 35-44, 1989.
- Koella, W.P.. Serotonine and sleep. Sleep Neurotransmitters and Neuromodulators 185-196, 1985.
- Krnjevic, K y Silver, A.A.. Histochemical study of cholinergic fibers in the cerebral cortex. J. Anat., 99: 711-759, 1965.
- Lanoir, Ternaux, J. P. y Pons, C.. Long term effects of a triptophan free diet in the rat. EEG and biochemical studies. 20TH annual meeting of the Asociation for the psychophysiological study of sleep, pag . 57, Mexico, 1980.
- Lena, C. y Permezziani, P. L.. Hippocampal theta rhythms and activated sleep. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 22:134 p. 1964.
- Loomis, A. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J. Exp. Psicol, 21:127- 144, 1937.
- Lydic, R., Mc Carley y Hobson, J.A.. Serotonin neurons and sleep I. Long term recordings of dorsal raphe discharge frequency and PGO waves. Archives Italiennes de Biologie, 125: 317- 343,

1987a.

- Lydic, R., Mc Carley y Hobson, J.A.. Serotonin neurons and sleep II. Time course of dorsal raphe discharge, PGO waves and behavioral states. Arch. Ital. Biol., (in Press) 1987 b.
- Malcolm, L. y Watson, J.. PGO waves as unity events. Brain Res., 24: 130-133, 1970.
- Manjarrez, M. J. y Col.. Efecto de la lesión del núcleo parabraquial lateral y del AX sobre la actividad PGO. XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Universidad Autónoma de Puebla, 267, 1987.
- Matsumoto, J y Jouvet, M. Effects of reserpine, DOPA et 5HTP sur deux états de sommeil. Compt. Rend. Soc. Biol., 158: 2135-2139, 1964.
- Mc Carley, R. y Hobson, J.A.. Neuronal excitability over the sleep cycle: a structural and mathematical model. Science, 189, 59-60, 1975.
- Mc Carley, R., y Ito, K.. Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to Pgo waves generation. Brain Res., 280:343-348, 1983.
- Mc Carley, R., Winkelman, J. y Duffy, F.. Human cerebral potentials associated with REM sleep: Links to PGO waves and waking potentials. Brain Research, 274: 359-364, 1983.
- Mc Ginty, D. y Harper, R.: 5-HT containing neurons: Unite activity during sleep. Sleep Research, 1: 27, 1972.
- Mc Ginty, D. y Harper, R.. Dorsal raphe neurons: Depression of firing sleep in cats. Brain Research. 101, 569-575, 1976.
- Mc Ginty, D. J. y Siegel, J.M.. Neural activity patterns during rapid eye movement sleep: relation to waking patterns. In: Drucker-Colin, R.R. and Mc Garugh, J.L. (Eds). Neurobiology of sleep and Memory. Academic Press, N.Y., pp. 135 - 158, 1977.
- Michel, R y Col.: Sur les mecanismes de l'activité de pointes au niveau du système visuel au cours de la phase paradoxal du sommeil. C. R. Soc. Biol., 158: 103-106, 1964.
- Mendelson, W.B., Reichman, J. y Othmer, E.. Serotonin inhibition

- and sleep. Biol. Psychiat., 10:459-464, 1975.
- Mikiten, T. y Niebyl, P.. EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharge from the thalamus of the cat. Federation Proc., 20: 327, 1961.
- Monier, M. y Bremer, F.. Biology of sleep. An interdisciplinary survey. Experientia, 36: Fasc. 1, 1-142, 1980.
- Moir, A.T.B. y Eccleston, D.. The effects of precursor loading in cerebral metabolism of 5-hydroxyindoleamines. J. Neurochem., 15:1093-1108, 1968.
- Mora, A. y Col.. Análisis comparativos de los efectos agudos del ácido kainico en el Área X y en el campo tegmental giganteocelular sobre la actividad PGD. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 174. 1986.
- Morgane P.J.. Amine pathway and sleep regulation. Brain Reseach Bulletin, vol. 9, 743-749, 1982.
- Morgane, P.J. y Stern, W.S.. Serotonin in the regulation of sleep. In ESMAN Whiter, B. Eds. " Serotonin in health regulation and pharmacological action" spectrum publication. INC, N.Y., 433, 1978.
- Moore Robert Y.. The anatomy of central serotonin neuron systems in the rat. Cap. 2 in Serotonin neurotransmission and behavior, 1981.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1: 455-473, 1949.
- Moruzzi, G.. Reticular influence on the EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 16: 2-17, 1964.
- Mauret, J., Jeannerod, M. y Jouvet, M.. L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. J. Physiol., Paris, 55: 305-306, 1963.
- Neff, N. H. y Tozer, T. N.. In vivo measurement of brain serotonin turnover. En: Advances in Neuropharmacology, Vol. 6, S. Garattini, P.A. Shore, Academic Press, New York, 1968.
- Nauhaus, H. U., Tobler, I. y Borbely, A. A.: Effect of parach-

- lorophenylalanine and triptophan on sleep in rats: 20 th annual meeting of the Asociation for the Psychophysiological study of sleep. pág. 76. México, 1980.
- Parent, A.. The anatomy of serotonin-neurons across phylogeny, in serotonin neurotransmission and behavior, 1981.
- Pellet, J.. Etude de l'activité électrique phasique du cortex du cervelet au cours des états de veille et de sommeil. Arch. Ital. Biol., 112: 163-195, 1974.
- Periachio, A. A.. Genuiculate spike activity primates sleep and wakefulness. Abstract Sleep Res., 2:42, 1973.
- Peroutka, S. J.. Serotonin receptors. Psychopharmacology: The third generation of progress, 31; edited by Herbert Y. Meztzer, 1987.
- Petitjean, Buda, C., Janin, M., Sallanon and Jouvét M.. Insomnie par administration de parachlorophénylalanine: réversibilité par injection périphérique ou centrale de 5-hydroxytryptophane et de serotoninine. Sleep 8(1): 56-67, 1985.
- Pieron, H.. Le problème physiologique du sommeil. Masson. Paris, 520, 1912. Reiter, M., Pegram, G. B., Stephens, L. M., Bixler, E.C. y Lewis, D.L.. The effect of reserpine monoamine oxidase inhibitors on paradoxical sleep in the monkey, 1969.
- Roffwarg, H., Adrien, J., Marks, G. y Faber, J.: Central and peripheral REM Sleep activity in the auditory system of cat. In Chase, M.H, Kripke D.F. and Walkes P.J. (eds). Sleep Res. UCLA, Los Angeles, 8:35, 1979.
- Roffwarg, H. y Musio, H.. Ontogenetic development of the human sleep cycle. Science, 152: 604-618, 1966.
- Sakai, K., Petitjean, F. y Jouvét, M.. Effects of ponto-mesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMP's in unanesthetized cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 41: 49-63, 1976.
- Sakai, K.. Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in

- the cat. In the reticular formation revisited (Ed. J.A. Hobson y M.A. Brazier), Raven Press: New York: 427 - 447, 1980 a.
- Sakai, K. y Jouvet, M.: Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. Brain Res., 194: 500-505, 1980 b.
- Sakai, K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. Brain mechanisms of sleep. D.J. Mc Ginty y al. Raven Press ed.: 101-137, 1985.
- Salzarulo, P. y cols.. Direct depth recordings of the triate cortex during REM Sleep in man: are there PGO potential. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 38:199-202, 1975.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouvet, M.: Persistence su sommeil paradoxical chez le chat apris destruction de l'acide kainiane. Compt. Rend. Soc. Paris, 289: 959-964, 1979.
- Sastre, J.P., Sakai, K. y Jouvet, M.. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep.? Brain Research, 229: 147-161, 1981.
- Sallanon y cols.. Implication of serotonin in sleep mechanisms: Induction, facilitation? In: Sleep Neurotransmitters and neuromodulators, ed. A. Wauquier, J.M., Monti, J. Mc Gaillard y M Radulovaki, 1985.
- Sallanon, M. y Col. . Restoration of paradoxical sleep by cerebrospinal fluid transfer to PCPA pretreated insomniac cats. Brain research, 251: 137-147. 1982.
- Sassin, J y Col.. Effects of slow wave sleep deprivation in human growth hormone-release in sleep: preliminary study. Life Sci., 8: 1299-1307, 1969.
- Siegel, J.M., McGinty, D.J. y Breedlove, S.M.. Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. Exp. Neurol., 56:p 553, 1977.
- Siegel, J. M.. Brain mechanisms generating rem sleep. Cap 9 in Principles and practice of sleep medicine. (Edid) Meir H. Kryger toms Roth, W.C. Dement, 1988.
- Sterman, M.. Circadian sleep and waking patterns in the

- laboratory cat. Electroenceph.Clin., Neurophysiol., 19: 509-617, 1965.
- Stern, W. y Col.. Effects of growth hormone on sleep-waking patterns in cats. Horm.Behav., 6: 189-196, 1975.
- Taber, P.E., Foote, W. y Hobson. The efferent connection of the nucleus raphe dorsalis. Brain Research, 107, 137-144, 1976.
- Thomas, J. y Benoit, O.. Individualisation d'un sommeil a ondes lentes et activité phasique. Brain Res., 5: 221-235, 1967.
- Tohru, K. clos.. Slow fluctuations of single unit activities of hippocampal and thalamic neurons in cat II. Role of serotonin on the stability of neuroal activitis. Brain Research, 487, 35-44, 1989.
- Tulson, M.E y Boys, R..Efects of chronic adminitration of d-anfetamine on PGO wave activity in the cat. Pharmacology 23(10), 11151-11160, 1984.
- Vertes, R.P.. Selective firing of rat pontine gigantocellular neurons during movement and REM sleep. Brain Research, 128: 146-152, 1977.
- Vertes, R.P. y cols: Brainstem control of the events REM sleep. Progress in Neurobiology, 22:241-88, 1984.
- Villablanca, J.. Behavioral and poligraphic study of sleep and wakefulness in chronic decerebrate cats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 21: 526-577, 1966.
- Vimont-Vicary y Jouvet, D.: Effects EEG et comportementaux des privations de sommeil paradoxal chez le chat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 20: 439-449, 1966.
- Wyatt, R.J.: The serotonin-catecholamine dream bicycle: A clinical study. Biol. Psychiat., 5: 33-63, 1972.
- Wyatt, R.J., Kurpfer, D.J., Scott, J., Robinson, D.S, y Snyder, F. Longitudinal studies of the effect of monoamino-oxidase inhibitors on sleep in man. Psychopharmacol., 15:236-244, 1969.