

55
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**PRIVACION DE SUEÑO MOR EN RATAS
NORMALES Y MALNUTRIDAS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G A

P R E S E N T A :

PILAR DURAN HERNANDEZ



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

RESUMEN **I**

INTRODUCCION **1**

DESARROLLO DEL CEREBRO **3**

PERIODOS SUSCEPTIBLES DE DESARROLLO CEREBRAL **6**

FUNCIONES DE INTEGRACION **8**

ACTIVIDAD ELECTRICA DE LA CORTEZA CEREBRAL **8**

ESTADOS DE VIGILANCIA **9**

RITMOS CIRCADIANOS **12**

RITMO CIRCADIANO DE SUEÑO-VIGILIA **14**

DESARROLLO DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA **15**

PRIVACION DE SUEÑO **17**

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL SUEÑO EN LA RATA **18**

LAS FUNCIONES DEL SOL Y DEL SMOR **20**

HIPOTESIS **23**

OBJETIVOS **24**

MATERIAL Y METODOS **25**

ANIMALES **25**

DIETAS **29**

IMPLANTACION DE ELECTRODOS **30**

METODO DE PRIVACION SELECTIVA DE SUEÑO MOR **30**

PROCEDIMIENTO DE REGISTRO **33**

CUANTIFICACION DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA **35**

RESULTADOS **37**

DISCUSION **52**

CONCLUSION **58**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS **59**

RESUMEN

Actualmente sabemos que la malnutrición inducida prenatalmente en los mamíferos afecta varios parámetros de crecimiento y desarrollo cerebral, sobre todo si ésta es mantenida durante los primeros 21 días posnatales, en la rata, en los cuales el Sistema Nervioso Central en desarrollo experimenta un periodo de crecimiento rápido o "periodo crítico", se producen alteraciones permanentes que no pueden ser revertidas por un subsecuente restitución dietética; es por esto que los efectos que produce la malnutrición sobre el ciclo de sueño y vigilia son parámetros de gran interés dado que el sueño y su variación circádica pueden servir como índices de integridad funcional del organismo. El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de la malnutrición proteínica crónica, inducida por una dieta de 6% de caseína, en el ciclo de sueño y vigilia y su ritmicidad circádica en la rata antes, durante y después de un periodo de privación selectiva de sueño de movimientos oculares rápidos, en animales de 30 días de edad mantenidos con un ciclo de luz-oscuridad invertido (OL), con la finalidad de inducir el "efecto conflicto" al término de la privación, ya que el animal inicia su descanso durante la fase de actividad. Para el estudio se emplearon 2 grupos de ratas Sprague-Dawley machos que se mantuvieron desde la gestación hasta el día 35 posnatal, cada uno, en un tipo de dieta, 25% de caseína (controles), y 6% de caseína (malnutridos); a estos animales se les implantaron electrodos de acero inoxidable en la corteza occipital (EEG) y en los músculos del cuello (EMG) para el registro de los estados de vigilancia (vigilia (VIG), Sueño de Ondas Lentas (SOL) y Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (SMOR)), se colocaron a los 30 días de edad en cámaras Faraday sonoamortiguadas y se registraron durante 5 días consecutivos en el siguiente orden: el día basal (1), el día de privación de SMOR, por la técnica de la plataforma rodeada de agua (2) y tres días consecutivos de recuperación. Los resultados mostraron alteraciones en la arquitectura del sueño en los animales malnutridos durante el día basal presentándose una reducción significativa de la VIG y un aumento del SOL y del SMOR, así como aumentos en la cantidad de la VIG y el SMOR en las ratas malnutridas durante los días de recuperación 4 y 5. Se observaron alteraciones circádicas de fase en la VIG, SOL y SMOR durante la fase activa de los animales malnutridos. Estos resultados sugieren que la malnutrición produce un retraso importante en la maduración de las estructuras y los mecanismos que regulan los estados de vigilancia y posiblemente altere las estructuras que regulan la ritmicidad circádica del ciclo de sueño y vigilia.

INTRODUCCION

El impacto de la malnutrición sobre el desarrollo neurológico ha sido materia de interés científico durante las últimas décadas dado el hecho de que más de la cuarta parte de la población mundial la padece en diferentes grados. Actualmente se sabe que la malnutrición perinatal afecta al organismo en general y al sistema nervioso en particular.

La malnutrición engloba todas las formas de nutrición insuficiente y puede incluir reducción general en calorías, en proteínas, carbohidratos, vitaminas o varios elementos traza.

En años recientes, ha llegado a ser aparente que la malnutrición puede detener o retardar la maduración del cerebro, o impedir permanentemente su desarrollo. Así, como consecuencia de la malnutrición, dependiendo del momento en que ésta sea instalada y sumada a otros factores, puede provocar daños a estructuras cerebrales en diferentes grados. Por ejemplo, se sabe que la malnutrición temprana produce efectos severos sobre el desarrollo intelectual del organismo, debido a que afecta la maduración del Sistema Nervioso y su desarrollo funcional por la alteración en procesos tales como la división celular, la migración, la diferenciación neuronal, el crecimiento, la mielinización, la sinaptogénesis, entre otros. La gravedad de estas alteraciones se encontrará en relación

directa con el momento en que se instale la malnutrición, el tiempo de su duración y la severidad de la misma.

Los estudios llevados a cabo por Morgane y cols. (1980, 1992, 1993), Cintra y cols. (1988) y otros autores han revelado que la malnutrición inducida prenatalmente puede afectar varios parámetros de crecimiento y desarrollo cerebral. Algunos de estos efectos pueden ser revertidos dependiendo del momento en que se lleve a cabo algún tipo de restitución dietética. Sin embargo, si la malnutrición es mantenida durante el periodo de crecimiento rápido o "periodo crítico" deja muchas secuelas permanentes que no pueden ser revertidas por una subsecuente rehabilitación nutricional.

En los estudios de los efectos de las influencias nutricionales sobre el desarrollo se observa que los mecanismos de defensa actúan más eficientemente sobre el cerebro que en los demás órganos; la malnutrición, por ejemplo, provoca en el cerebro alteraciones funcionales y anatómicas menos dramáticas que las encontradas en otros órganos, esta diferencia significativa es debida a que durante la malnutrición los mecanismos de defensa impiden un abatimiento total de proteínas disminuyendo su pérdida. Teniendo en cuenta además que no todas las proteínas se encuentran igualmente afectadas, por ejemplo, el metabolismo de la mielina se encuentra mucho más afectado que el de otras proteínas (Lathja, y cols., 1987; Azzolin, y cols., 1991); también la deficiencia en el peso cerebral es mucho menor que la observada en otros órganos y tejidos. Esto indica que el cerebro compensa, en cierta medida, los efectos adversos de la malnutrición (Bedi y Warren, 1988; Zamenhof y Marthens, 1982). Después de la malnutrición varios eventos del metabolismo del individuo se ven afectados en diferentes grados, algunos son estimulados mientras que otros se ven inhibidos y el efecto puede depender del grado de desarrollo.

Todos los nutrientes, en cierta medida, tienen alguna influencia sobre la maduración del sistema nervioso, sin embargo, el aporte de proteína parece ser el componente más crítico para el desarrollo de las estructuras y funciones neurológicas. La malnutrición proteínica puede detener o alterar la síntesis de proteínas, pudiendo provocar un incremento o disminución de éstas. Con este tipo de malnutrición se ven alterados los niveles de aminoácidos libres así como la compartimentalización y utilización de los mismos (Stern, y cols., 1976; Yokogoshi, y cols., 1992).

A fin de evaluar los posibles efectos de varios tipos y grados de malnutrición sobre el desarrollo cerebral humano, se han empleado varios modelos animales para intentar reproducir o simular los efectos de la malnutrición en los humanos (Galler y Kanis, 1987). Estos modelos tienen en común la carencia de nutrientes esenciales para el desarrollo del organismo.

Para tratar de comprender las implicaciones funcionales de los efectos orgánicos de la malnutrición proteínica sobre el desarrollo cerebral, nosotros hemos estudiado la conducta de sueño y vigilia en ratas con malnutrición hipoproteínica a los 30 días de edad. La conducta del sueño constituye una característica importante de la actividad cerebral y, así mismo, puede servir como un índice de integridad funcional de varios sistemas cerebrales.

DESARROLLO DEL CEREBRO

Básicamente el sistema nervioso está formado por aquel tejido que recibe estímulos del medio ambiente, los transforma en impulsos nerviosos y los envía a zonas notablemente

organizadas de recepción y correlación donde llegan los impulsos, así, son "interpretados" y a su vez devueltos a los órganos efectores para integrar respuestas adecuadas. El sistema nervioso también incluye zonas estructurales para toda experiencia consciente. Estas funciones son llevadas a cabo por un conjunto especializado de células denominadas neuronas, que, junto con las de sostén y material extracelular, forman el sistema nervioso.

En los mamíferos en general, la secuencia de eventos en el proceso de desarrollo del sistema nervioso central no varía considerablemente (Fig.1), las únicas diferencias sustanciales con respecto a su desarrollo están representadas por la sincronización del nacimiento con relación al estado de maduración cerebral (Dobbing, 1968a; Rodier, 1980).

La ontogenia del sistema nervioso comprende procesos de inducción neural, determinación y diferenciación celular. Durante la etapa embrionaria el futuro sistema nervioso surge del ectodermo para formar el tubo neural y a partir de él se originan las neuronas, las células gliales, las células de Schwann, los nervios periféricos y parte de las meninges. La histogénesis de todos los mamíferos presenta eventos celulares variados y complejos que, aunque pueden suceder uno después de otro, presentarse sobrepuestos o suceder simultáneamente, se han dividido en 4 estados principales:

a) Neurogénesis, la cual involucra la proliferación de células germinales para producir neuronas y glía; en las zonas ventricular y paraventricular la progenie neural deja el ciclo mitótico después de la división mitótica terminal y entonces comienza a migrar ya como neuronas.

b) Migración de neuronas hacia su destino final.

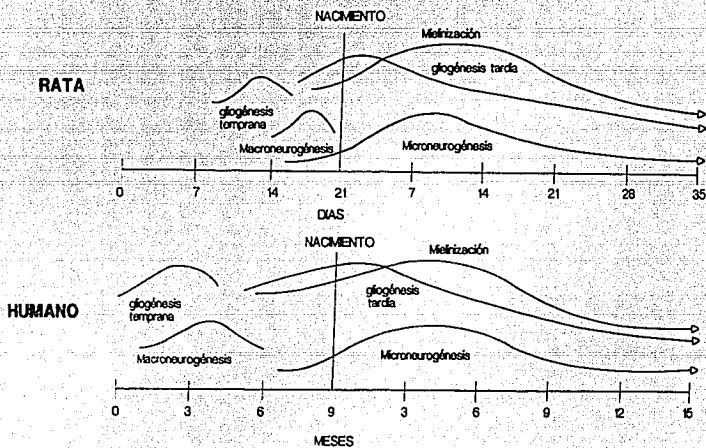


Fig. 1. Esquema que compara los principales eventos de desarrollo en el cerebro de ratas y humanos. Estos eventos nos permiten visualizar los periodos de vulnerabilidad relacionados a estados de maduración específicos que pueden ser afectados por daños pre o posnatales (Modificado de Morgane y cols., 1993).

c) Agregación de neuronas para formar grupos nucleares organizados o láminas corticales, la población neuronal se desarrolla tanto en comunidades interactuantes como interdependientes.

d) Diferenciación y maduración de neuronas con división y elongaciones axónicas y dendríticas y mielinización axonal (Smart, 1991).

PERIODOS SUSCEPTIBLES DE DESARROLLO CEREBRAL.

Involucrados en cada uno de los estados de histogénesis ya mencionados, se encuentran periodos de desarrollo cerebral (Rodier, 1980) que pueden ser afectados por una gran variedad de factores en donde, la naturaleza y severidad de la perturbación dependen de la sincronización del factor nocivo con respecto al estado de desarrollo. Los procesos de desarrollo que se completan antes de que suceda el daño no son afectados, por el contrario, se afectan de manera importante aquellos que concurren al momento del daño, así como algunos procesos que ocurren después como resultado de una cascada de efectos.

Un periodo crítico es funcionalmente muy diferente de un periodo vulnerable, el primero tiene connotaciones de crisis apropiadas únicamente en determinadas condiciones experimentales. Este concepto es diferente del periodo de vulnerabilidad, una época en la vida del organismo cuando éste es vulnerable a estímulos externos (por ejemplo, por todos los factores ecológicos en malnutrición), el cual, aunque se encuentra enfocado únicamente a las consecuencias perjudiciales, probablemente sea también un momento oportuno para resaltar el potencial de desarrollo. Finalmente un periodo sensible se refiere a los aspectos de desarrollo que se presentan en un tiempo determinado con mayor facilidad (Kretchmer, 1989; Dobbing, 1968a, 1970, 1990; Smart, 1991).

La hipótesis de periodo vulnerable fue propuesta originalmente por Dobbing y su grupo (1968a,b; 1970, 1972, 1976, 1990) esta hipótesis propone que los procesos de desarrollo en el SNC son más vulnerables a la dieta, así como a otros efectos nocivos, durante un periodo de desarrollo donde se presentan las tasas más altas de proliferación neuronal, es decir, durante el periodo que Dobbing denominó como "crecimiento cerebral rápido" (brain growth spurt), el cual es un periodo muy susceptible a las deficiencias nutricionales así como otras influencias ambientales nocivas.

Se ha considerado que los periodos críticos del desarrollo cerebral prenatal en los cuales se presentan las tasas máximas de neurogénesis así como la migración neuronal se revisten de mayor importancia que el periodo de crecimiento rápido, dado que estos periodos son más lábiles a los factores nocivos (v.gr. malnutrición) ya que se puede provocar disminución y alteración de las sinápsis, pérdida de células nerviosas, fracaso en la migración neuronal, o alteraciones en la circuitería neuronal.

Por todo esto es importante conocer el periodo de generación de las estructuras del tallo cerebral, diencéfalo, cerebro anterior y telencéfalo, debido a la participación de algunas de ellas en la generación y regulación de ciertos fenómenos funcionales como el sueño, ya que el curso adecuado de estos procesos del desarrollo cerebral repercutirá en buena medida en un sustrato neuronal íntegro de las estructuras y circuitos neuronales involucrados en el sueño y en consecuencia en sus estados de vigilancia (Steriade, y cols., 1990).

FUNCIONES DE INTEGRACION DEL SNC

Bajo el concepto de funciones de integración del SNC se comprenden aquellos procesos y funciones que no pueden atribuirse directamente a la elaboración de las aferencias sensoriales o a la actividad de los centros motores y vegetativo. Son, en lo esencial, aquellos mecanismos neuronales en que se basan el ciclo de sueño y vigilia, la conciencia, el lenguaje y la memoria, incluyendo el aprendizaje y los recuerdos.

En las funciones de integración del sistema nervioso participa fundamentalmente, aunque no de modo exclusivo, la corteza cerebral, aquella porción filogenéticamente más joven del sistema nervioso que en el ser humano ha alcanzado tal desarrollo, que solamente ha podido alojarse en la caja craneana gracias a un fuerte plegamiento (Morrison y Hof, 1992).

ACTIVIDAD ELECTRICA DE LA CORTEZA CEREBRAL

La mayoría de las bioseñales que se pueden registrar en los mamíferos están basadas en la actividad eléctrica de uniones celulares numerosas consistentes de células nerviosas, sistemas neuromusculares o células musculares. Las neuronas generan estas señales que son de gran importancia para la evaluación de los estados de vigilancia de los organismos. El electroencefalograma (EEG) comprende potenciales espontáneos que ocurren sin ningún estímulo evidente y potenciales evocados como respuesta de alguna forma de estímulo.

La generación de potenciales eléctricos en la superficie del cerebro produce cambios en el potencial de la membrana celular lo que conduce a cambios de voltaje en la superficie de la corteza cerebral, que por un movimiento de cargas conduce al desarrollo de un campo eléctrico. Este campo ejerce su propia fuerza sobre otras cargas produciendo su movimiento. El transporte de cargas tiene lugar durante los potenciales de acción postsináptico excitatorio postsináptico inhibitorio (Schandry, 1991).

Los índices electrográficos así como la actividad EEG sirven como indicadores de la organización neuronal, diferenciación y nivel de madurez funcional así como de alteraciones que afectan directamente al SNC.

ESTADOS DE VIGILANCIA

Un estado es un agregado de valores de persistencia temporal y recurrente, de un conjunto de indicadores del organismo.

El uso del término "indicador" hace explícito que las variables usadas no son en sí mismas el estado, sino más bien son usadas porque implican eficientemente la presencia del estado.

Los tres principales estados de vigilancia (vigilia (VIG), sueño de ondas lentas con sincronización del EEG (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos con desincronización del EEG (SMOR)) pueden ser distinguidos por tres distintivos fisiológicos que incluyen ritmos electroencefalográficos, tono muscular y movimientos oculares

asociados con las ondas ponto-geniculo-occipitales (PGO) generadas en los sistemas celulares del tallo cerebral y tálamo-corticales.

1) La desincronización tónica EEG en VIG es indistinguible de la del SMOR. Esto llevó a Jouvet y cols. (1959) a acuñar el término de sueño paradójico para un estado con el más alto umbral de despertar pero un patrón EEG que sugería un estado cerebral sumamente activo.

Los ritmos sincronizados del sueño distinguen el estado de SOL o sueño sincronizado tanto de la VIG como del SMOR.

2) Otro aspecto tónico, la atonía muscular, distingue específicamente el SMOR de los otros dos estados.

3) Los movimientos fásicos de los ojos son voluntarios durante la vigilia, pero ocurren como saccadas (movimientos oculares rápidos que comprenden una aceleración rápida hasta una velocidad pico y una desaceleración que lleva al ojo a su posición final) sin relación con el campo visual en SMOR. Los movimientos oculares están acompañados por potenciales, espigas PGO, los cuales son originados en el puente; las neuronas de la vía final común, encargadas de transmitir ondas PGO a varios sistemas tálamo-corticales están localizadas en la conexión pontina del cerebro medio. Las ondas PGO anuncian el SMOR y aparecen a lo largo de este estado. Durante la vigilia los potenciales de los movimientos oculares son similares, pero con mucha menor amplitud que las ondas PGO durante el SMOR.

Estos eventos electrográficos únicamente representan los correlatos fisiológicos de los estados conductuales y no inferen nada acerca de la psicología de los 3 estados de vigilia.

Para distinguir los periodos de transición, cuando se espera que ocurran los cambios neuronales más dramáticos, entre la VIG y el SOL o viceversa y entre el SOL y SMOR deben utilizarse características más sutiles. Los criterios electrográficos de estos periodos de transición entre los principales estados del ciclo de sueño y vigilia se consideran como sigue: la transición del SOL a la VIG generalmente tiene una duración corta, puede durar unos cuantos segundos y consiste en una disminución de la amplitud e incremento en la frecuencia de las ondas EEG que preceden al tono muscular incrementado abruptamente y los movimientos oculares que ocurren al despertar; la transición inversa, de VIG a SOL no muestra una clara imagen de sincronización EEG ininterrumpida sino está marcada por la aparición episódica de ondas en huso, que aparecen característicamente en el tálamo y la corteza cerebral durante el periodo de adormecimiento y preceden los signos posturales del sueño. Sólo en estados más tardíos aparecen las ondas lentas, generalmente uno o varios minutos después de la ocurrencia de los husos. Esto sucede cuando el SOL esta completamente instalado y cuando las reacciones transitorias desincronizantes del EEG ya no aparecen más. Las oscilaciones en huso asociadas con episodios repetidos de abrir y cerrar los ojos son el evento estigmático de este periodo de caer en sueño, lo cual podría ser tratado como un periodo de transición entre dos estados principales (Steriade y McCárley, 1990).

La transición de SOL a SMOR esta marcada por un periodo corto (1-2 min) durante el cual el EEG esta todavía sincronizado, aún sin indicios de atonía muscular, pero con la presencia de espigas PGO de alta amplitud individuales que pueden ser registradas en el tallo cerebral, tálamo y áreas corticales. Más tarde, cuando el SMOR esta completamente desarrollado las espigas PGO aparecen ya sea como potenciales individuales o en

agrupaciones de potenciales de pequeña amplitud. Esta actividad fásica anunciante del SMOR ha sido descrita en numerosos mamíferos.

Aunque se ha creído que las espigas PGO relacionadas a los movimientos oculares rápidos representan un sustrato del comportamiento onírico durante el SMOR y teniendo en cuenta las similitudes entre el SMOR en humanos y animales aún no es claro si estos últimos presentan ensueños (Lavie y Hobson, 1986).

Bajo la mayoría de las condiciones, los estados de VIG, SOL y SMOR pueden ser especificados usando sólo tres indicadores: la amplitud del voltaje del EEG cortical, la frecuencia de los movimientos oculares rápidos y el registro EMG de la actividad de los músculos antigravitatorios. Estos son los indicadores más empleados, aunque en estudios con roedores se utilizan las espigas PGO como otro indicador importante. La presencia del ritmo theta hipocámpal también es utilizada comúnmente como un indicador de SMOR en roedores, los cuales presentan mucho menor actividad del sistema visual que los primates.

RITMOS CIRCADIANOS

A los fenómenos biológicos que se presentan a intervalos regulares de tiempo (v.gr. sueño, temperatura corporal, reproducción, secreción de hormonas, etc.) se les denominan ritmos biológicos.

Halberg, en 1959, propuso la palabra circadiano (circa: cerca, diem: día) para aludir a un ritmo con un período de oscilación cercano a 24 horas; se habla entonces de ritmos ultradianos para aquellos que tengan frecuencias menores a los circadianos y de ritmos

infradianos cuando se alude a los de frecuencias con valores relativamente elevados. El término circahoral apareció recientemente y se refiere a ritmos con periodos de aproximadamente 1 hora (Stupfel y Pavely, 1989; Turek, 1985; Kippert, 1985).

Bajo circunstancias normales los ritmos circadianos están sincronizados diariamente por la rotación de la Tierra, y en condiciones de oscilación libre (es decir, en ausencia de sincronizadores de luz-oscuridad, alimentación, temperatura, etc.), exhiben ritmos circadianos con periodos no lejanos a 24 h (Stupfel y Pavely, 1990). La secuencia compuesta por las variaciones de luz y oscuridad ha determinado a lo largo de la evolución patrones morfológicos, fisiológicos y conductuales característicos en cada especie (Ruzak y Zucker, 1979). Por mucho tiempo se pensó que los organismos respondían a estos cambios de manera pasiva, pero actualmente se sabe que cuando un organismo es aislado de todos los factores ambientales que disparan esta cadencia cíclica, continúa con un ritmo propio, semejante al originado por los factores externos. Se acepta entonces que los seres vivos han desarrollado una serie de funciones que siguen oscilaciones periódicas y que les sirven como relojes internos.

Como ya fue mencionado, los ritmos biológicos persisten tras la exclusión de los factores exógenos (luz, temperatura, humedad, meteorología, presión barométrica, condiciones ecológicas, disponibilidad de alimentos, etc.) por lo que se ha contemplado que son efectuados por procesos corporales internos (osciladores endógenos) y se valen de los primeros para ser sincronizados, por ejemplo, en un ciclo diario de 24 horas (Borbély, y cols, 1983). El sueño y la vigilia constituyen dos etapas de una variación rítmica que ocurre en relación con el día y la noche en periodos de 24 horas.

RITMO CIRCADIANO DE SUEÑO-VIGILIA

A pesar de que el sueño parece ser un fenómeno antiguo y cotidiano para los vertebrados superiores, poco se conoce acerca de sus implicaciones fisiológicas, y la pregunta ¿por qué dormimos? continúa sin una respuesta concreta y definitiva.

Por datos comparativos en varios mamíferos homeotermos se ha visto que exhiben dos fases de sueño: sueño de ondas lentas y sueño paradójico. La cantidad de SOL en los mamíferos está inversamente asociada con el peso corporal, lo cual sugiere que gran cantidad de esta fase de sueño es una desventaja en muchas especies, y el sueño paradójico está asociado con un factor relativo al peligro predatorio lo cual sugiere que grandes cantidades del mismo son una desventaja en especies presa. Sin embargo, la estabilidad del ciclo SMOR-NMOR es muy fuerte.

Muchos son los estudios que se han realizado para poder comprender este fenómeno fisiológico y, así mismo, se han propuesto diversas funciones para el sueño. Algunos autores sostienen que se duerme para descansar y otros más proponen que su función es reponer no sólo fuerzas, sino también sustancias químicas que se consumen a lo largo del día.

Antes de los años 50's se creía que el cerebro permanecía inactivo durante el sueño, pero en 1953 con los trabajos de Aserinsky y Kleitman se demostró que el cerebro se encuentra sumamente activo durante este estado.

Se ha hipotetizado que el sueño es controlado por tres procesos distintos: el homeostático, el circádico y el ultradiario (Borbély y Tobler, 1989). Estos procesos son independientes, pero operan en conjunto para determinar cuándo y que cantidad de sueño

debe presentarse, en condiciones normales (Fig.2). El proceso homeostático, en donde la pérdida de sueño o exceso de vigilia incrementa la tendencia del organismo al sueño; la presión de sueño aumenta o disminuye de manera inversamente proporcional a la cantidad de sueño anterior, de tal forma que cuando un individuo se mantiene más tiempo en vigilia, más presión de sueño tiene y una vez que empieza a dormir esta presión disminuye. El proceso circádico, gobernado por un reloj biológico putativamente localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, impone un ritmo circadiano en la expresión del sueño y la vigilia, es independiente de la ocurrencia de sueño, aumentando la presión de éste cada 24 horas sin que la información del medio modifique su aparición. Por último, el proceso ultradiano regula la forma en que se alternan el SOL y el SMOR durante el día, induciendo que la distribución de las fases de sueño no sea homogénea a lo largo de las 24 horas. La aparición de SOL o SMOR se da cuando la presión de sueño de los procesos homeostático, circádico y ultradiano llega al máximo (Borbély y cols., 1983).

DESARROLLO DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

La duración de la vida intrauterina así como el grado de inmadurez al nacimiento juega un papel importante en el desarrollo del ciclo de sueño y vigilia (Jouvet-Mounier y cols. 1970). En mamíferos que nacen con un alto grado de inmadurez cerebral (organismos altriciales), v.gr. rata, conejo, gato, hombre, etc., el EEG posnatal evoluciona en estados marcados por eventos electrofisiológicos, el más notable de los cuales es la reducción paulatina a lo largo de la etapa posnatal del sueño de movimientos oculares rápidos, acompañada de un incremento de sueño de ondas lentas; después de un periodo definido de vida extrauterina todos los animales infantiles tienden a desarrollar un grado de maduración

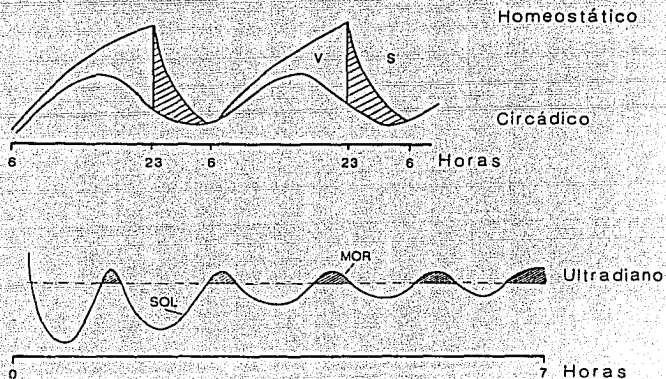


Fig. 2. Se muestran los tres procesos que regulan el ciclo de sueño y vigilia: Homeostático, Circádico y Ultradiano. V=Vigilia, S=Sueño, SOL=Sueño de Ondas Lentas, MOR=Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (modificado de Borbély y cols. 1978, 1987 y 1989).

de los sistemas responsables de vigilia y sueño relativamente similar comparado con los adultos de la misma especie.

En animales que nacen con un sistema nervioso relativamente maduro (organismos precoces), v.gr. cobayo, cordero, caballo, etc., los aspectos del EEG en los diferentes estados de vigilancia al nacimiento, presentan características muy semejantes a los del adulto de la misma especie.

PRIVACION DE SUEÑO

La privación de sueño (PS) es una poderosa estrategia experimental utilizada para explorar los mecanismos fundamentales de la regulación del sueño y su ritmicidad circádica. A este respecto los estudios de Borbély y cols. (1978,1979,1983) proponen que la actividad de las ondas lentas (delta) durante el ciclo de reposo y actividad representa un proceso homeostático del sueño, cuya función pudiera ser la recuperación de esto último.

Una variante, la privación de sueño por la técnica de la plataforma, se ha empleado extensamente para privar de manera selectiva el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR) tanto en ratas como en otras especies. El animal es colocado sobre una plataforma, frecuentemente una maceta invertida que es rodeada de agua. La idea en la cual se basa este método es que la plataforma debiera ser bastante grande para soportar al animal durante el sueño No-MOR pero no durante el sueño MOR cuando es considerable la relajación muscular, dependiendo del diámetro de la plataforma el animal podría ser privado selectivamente de sueño MOR o permitir tanto el sueño MOR como el No-MOR (Graham y Ursin, 1985; van Luitelaar y Coenen, 1986).

Es por esto que es necesario determinar el diámetro correcto de la plataforma para lograr una privación selectiva de sueño MOR, sin alterar considerablemente los demás estados de vigilancia.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL SUEÑO EN LA RATA.

El ciclo de sueño y vigilia en la rata es polifásico, aunque su duración es muy irregular, variando desde 30 min a 3 horas. La distribución de estos patrones es diferente durante la fase oscura y la luminosa, siendo mayor la cantidad de sueño durante la fase luminosa (o de reposo) y de VIG durante la fase oscura (o de actividad).

La cantidad de sueño total en 24 horas es aproximadamente el 50%, de acuerdo a los estudios realizados por Cintra y cols. (1988), los cuales se reparten en un 40% de sueño de ondas lentas y un 10% de SMOR, en ratas adultas de 220 días. Considerando únicamente el tiempo total de sueño como 100%, el SOL ocupa aproximadamente un 80% y el SMOR el 20% restante.

La actividad eléctrica de la corteza cerebral de la rata nos permite visualizar los estados de vigilancia de estos organismos.

Vigilia alerta. - Se caracteriza por una actividad de frecuencia variable en un rango de 11.5-30 Hz, con un voltaje medio que varía de 30 a 50 μ V o más.

Vigilia quieta. - ritmo rápido y de bajo voltaje.

Sueño lento. - Caracterizado por husos de sueño de 10 a 13 cps, asociados a actividad lenta (0.25-3.5 Hz) de alto voltaje (ritmo delta) hasta 100 y 200 μ V.

Sueño de movimientos oculares rápidos.- Esta fase de sueño se caracteriza por un ritmo theta (4.0-11 Hz) marcadamente rítmico, el voltaje puede variar desde 50 hasta 150 μ V, pero siempre es uniforme (Borbély y cols, 1984, Bronzino y cols, 1983).

La duración de cada episodio de SMOR en la rata es muy variable, de 1 hasta 5 minutos o más.

Las características más sobresalientes del sueño de ondas lentas (SOL) en cualquier especie son: ausencia de movimientos corporales, ojos cerrados y, en algunos casos, la adopción de alguna postura especial. Así por ejemplo, el hombre adopta una postura horizontal muy variable, la rata en cambio se mantiene siempre sobre su vientre y sus 4 patas flexionadas, con la cabeza inclinada sobre el tórax.

Por otra parte el electromiograma (EMG) revela disminución del tono muscular durante el SOL (y completa atonía muscular durante el SMOR).

La frecuencia cardíaca y la presión arterial sufren una ligera reducción, la temperatura corporal disminuye ligeramente tomando en cuenta las fluctuaciones circádicas propias de la temperatura. La respiración se vuelve más lenta y se regulariza, tal vez debido a la reducción de intercambio gaseoso en los tejidos en reposo y a la disminución de la excitabilidad de los centros nerviosos respiratorios para el CO₂.

El inicio de un episodio de SMOR esta claramente marcado por la pérdida total del tono de los músculos antigravitatorios, especialmente los del cuello, caracterizable en el

registro EMG, este fenómeno junto con la presencia de movimientos oculares y las características del EEG son los índices más seguros de la presencia de SMOR.

La pérdida total del tono muscular hace imposible la aparición de esta fase de sueño en otra posición que no sea la horizontal. El final del episodio está delimitado por la recuperación súbita del tono muscular, ya sea para pasar a la VIG o regresar al SOL. La atonía de los músculos antigravitatorios coexiste con activaciones fásicas del resto de la musculatura, que se manifiestan en forma de sacudidas bruscas y repentinas, movimientos de bigotes, orejas y cola o movimientos convulsivos de los músculos dorsales.

Los movimientos oculares rápidos inicialmente descritos por Aserinsky y Kleitman (1955) constituyen la manifestación fásica más impresionante del SMOR, generalmente aparecen en forma de ráfagas aunque también pueden presentarse movimientos aislados. La frecuencia cardíaca se vuelve irregular y con tendencia a aumentar al inicio y fin del episodio, la presión arterial también se vuelve irregular alcanzando niveles registrados en VIG y descendiendo hasta los niveles mínimos.

LAS FUNCIONES DEL SOL Y DEL SMOR.

SOL.

Entre las diferentes teorías para explicar la función del SOL, las más aceptadas son aquellas que sostienen que el SOL permite restaurar funciones fisiológicas disminuidas durante la vigilia (Moruzzi, 1972), ya sea a través de la producción de sustancias utilizadas durante la vigilia o a través de la eliminación de productos tóxicos acumulados. Asimismo,

se ha propuesto que el SOL tiene una función protectora que sobreviene como prevención a los estragos que una actividad excesiva o prolongada podría ocasionar tanto al organismo en general como al cerebro en particular; también el SOL ha sido interpretado como una función conservadora que a través de un metabolismo más bajo economiza energía, ya que se ha observado que en SOL los niveles metabólicos se ven reducidos.

SMOR

Muchas teorías con respecto a la función del SMOR han interpretado el estado activo del cerebro durante el SMOR y el hecho de que las ensoñaciones estén generalmente concentradas en este estado como indicadores de que el SMOR está involucrado en un orden de funciones muy complejo.

Se ha relacionado al SMOR con el funcionamiento interno del sistema nervioso, atribuyéndosele funciones tales como la regulación de la síntesis de proteínas (Stern y cols., 1974). Roffwarg y cols. (1966) han propuesto que esta fase de sueño proporciona al sistema nervioso central la estimulación endógena necesaria para su desarrollo neonatal ayudando en la maduración, diferenciación y mielinización neuronales. Esta hipótesis se apoya en la relación que existe entre el grado de madurez alcanzado al nacimiento y la cantidad de SMOR en diferentes especies (Jouvet-Mounier, y cols., 1970).

Otras teorías acerca de la función del SMOR están relacionadas a la "consolidación de la memoria"; Crick y Mitchinson (1983) proponen que la función de este estado es eliminar conexiones indeseables entre neuronas (que inevitablemente se llevan a cabo

durante la vigilia), mediante un mecanismo por el cual "soñamos a fin de olvidar"; mecanismo que ha sido denominado por ellos como "aprendizaje inverso".

Vertes (1986) propone que dado que la actividad del sistema nervioso central se encuentra fuertemente suprimida durante el SOL y el sistema nervioso es incapaz de tolerar largos periodos de inactividad, el SMOR tendría la función de activar periódicamente el cerebro durante el sueño sin despertar al organismo ni perturbar la continuidad de sueño manteniendo así los niveles mínimos requeridos de actividad del sistema nervioso durante el sueño.

Un punto compartido por la mayoría de estas teorías es que el SMOR es un estado único en el sentido de que, a diferencia de los otros estados de vigilancia, los efectos del SMOR se extienden a través del sueño para influenciar subsecuentemente las actividades de vigilia.

HIPOTESIS

Se sabe que la malnutrición puede retardar o detener la maduración del cerebro, provocando daños en diversos grados a las estructuras cerebrales, entonces, si la malnutrición proteínica crónica interfiere con determinados procesos de maduración del SNC, entre los que probablemente se encuentren aquellos que regulan los estados de vigilancia y los involucrados en la ritmicidad circádica, entonces las ratas jóvenes malnutridas en comparación con las controles exhibirán cambios en determinados parámetros electroencefalográficos de los estados de vigilancia antes, durante y después de un periodo de privación selectiva de sueño MOR.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la malnutrición proteínica crónica, inducida por una dieta de 6% de caseína, sobre el ciclo de sueño y vigilia y su ritmicidad circádica en la rata antes, durante y después de un periodo de privación selectiva de sueño MOR, en animales de 30 días de edad mantenidos en un ciclo de luz-oscuridad invertido (OL), con la finalidad de producir el "efecto conflicto" al término de la privación de sueño (ya que el animal inicia su descanso en la fase de actividad).

MATERIAL Y METODOS

ANIMALES

Para este estudio se emplearon 2 grupos de ratas de la cepa Sprague-Dawley hembras (250-300gr) que se mantuvieron *ad libitum*, uno de ellos en una dieta de 6% de caseína (malnutridas), y el otro en una dieta de 25% de caseína (controles) durante 5 semanas previas al apareamiento, (fue importante mantener este periodo con el propósito de restablecer el equilibrio metabólico impuesto previamente por la dieta con contenido normal de proteína antes de la gestación), la gestación y la lactancia; después del destete (llevado a cabo a los 21 días de edad) las crías fueron alimentadas con las dietas respectivas a la camada de origen hasta cumplir los 35 días de edad. Este procedimiento se llevó a cabo con el fin de instalar la malnutrición pre y posnatalmente.

Las ratas macho empleadas para la criza tenían un peso corporal de 325 a 350gr y fueron mantenidas en las mismas condiciones. La criza se efectuaba colocando un macho con 3 hembras alimentadas con una de las dos dietas durante un periodo de 10 días. Al décimo día los machos eran separados de las hembras y aproximadamente a los 21 días del inicio del periodo de apareamiento las hembras eran colocadas en cajas de plástico de maternidad individuales en espera del momento del parto. Durante los días subsiguientes las hembras gestantes eran observadas para verificar la presencia de partos y eran registradas la fecha de nacimiento, el número de crías y peso de las diversas camadas. Las crías nacidas el

mismo día eran distribuidas al azar en camadas de 8 por cada hembra de la misma condición dietética; este procedimiento se llevaba a cabo con el fin de disminuir la homogeneidad genética entre las camadas y suprimir las variaciones individuales en las camadas de la población (Fig. 3).

En los días previos al destete, los neonatos tenían libre acceso a la dieta con la cual se alimentaba la madre durante la gestación y la lactancia. A los 21 días posnatales la madre era separada de sus crías y transferida a otra jaula, mientras tanto, las crías eran mantenidas juntas hasta el día en que llevaba a cabo la cirugía estereotáxica para el implante de electrodos, después de la cual se mantenían en cajas individuales hasta el día 29 posnatal en el que eran transferidas a las cajas sonoamortiguadas para iniciar su habituación y posteriormente realizar el registro electroencefalográfico (EEG).

Para el experimento se empleó un total de 10 ratas macho de 30 días de edad distribuidas en dos grupos: el grupo control conformado por 6 animales normales alimentados con la dieta de 25% de caseína y 4 experimentales alimentados con la dieta hipoproteínica (6% de caseína).

Los dos grupos de animales, obtenidos de la colonia del bioterio "A" del Instituto de Investigaciones Biomédicas, fueron mantenidos en un cuarto con un ciclo de luz y oscuridad invertido (OL 12:12h), a una temperatura de 20-24°C (Fig. 4).

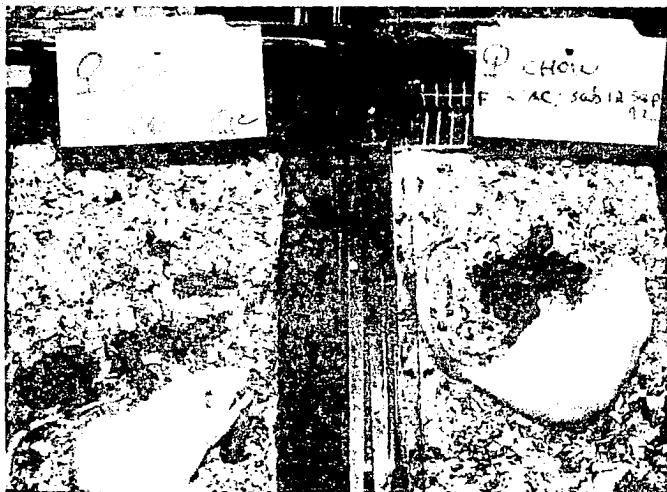


Fig. 3. Se muestra la fotografía de 2 camadas, control, con dieta 25% de caseína, (der.) y malnutrida, con dieta 6% de caseína (izq.); en el día del nacimiento.

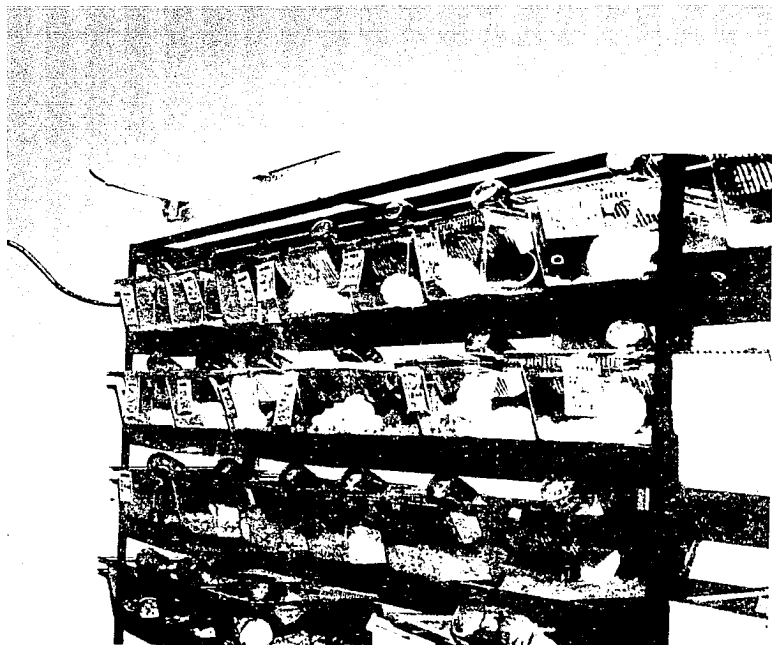


Fig. 4. La fotografía muestra las condiciones prevalescentes en el cuarto de bioterio donde se alojaron los animales empleados en este estudio.

DIETAS

La malnutrición se realizó de acuerdo al modelo empleado previamente por Morgane y cols. (1978) el cual consiste en dos dietas especiales (proveídas por la Cia Teklad Mills, de Madison, WI, EUA), las cuales difieren en el porcentaje de contenido proteínico. Las características más sobresalientes de estas dietas son: a) La dieta con contenido normal de proteína (25%) y la dieta baja en proteína (6%) son isocalóricas, compensándose la deficiencia calórica de la dieta baja en proteínas con adición de carbohidratos, b) ambas tienen un alto contenido de grasas en relación a las dietas comerciales utilizadas comúnmente en los bioterios, c) la caseína es usada como fuente principal de proteína en ambas dietas, d) dado que la caseína tiene bajo contenido de aminoácidos sulfurados, ambas dietas se complementan con l-metionina, ya que la deficiencia en algunos de los aminoácidos esenciales podría inducir cambios en los niveles de aminas biogénicas (Venero, y cols., 1992). Además se suministraron en forma de pastillas compactas ("pellets"), y para su diferenciación se les asignó un colorante inerte. El contenido de las dietas se señala en la tabla siguiente:

COMPOSICION NUTRICIONAL DE LAS DIETAS *
DIETAS

COMPONENTES	25% caseína	6% caseína
Proteína	21.8	5.3
Grasa	15.4	15.0
Carbohidratos	50.9	68.9
Mezcla de sales	4.7	4.0 **
Mezcla de vitaminas	1.0	1.0
Agua	2.2	1.2
Elemento no nutritivo	4.2	4.2
Kcal/g	4.3	4.3

* Las dietas son suplementadas con l-metionina (0.4%) debido a que la caseína carece de este aminoácido esencial.

** Fueron adicionados fosfato de calcio monobásico (0.6%) y carbonato de zinc (0.001%) a la mezcla de sales de esta dieta para mantener estos minerales en los niveles encontrados en las otras dietas de caseína.

IMPLANTACION DE ELECTRODOS

Para registrar la actividad eléctrica cerebral, con la cual se evalúan los estados de vigilia: vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR), se implantaron electrodos bipolares de acero inoxidable (0.25mm Rocky Mountain Tru-Chrome) en la corteza occipital izquierda (3.0-3.5mm a la izquierda de la sutura sagital y 2.0-2.5mm por delante de lambda) con un instrumento estereotáxico David-Kopf modelo 900 en ratas macho a los 23 días de edad, así mismo fueron colocados electrodos bipolares flexibles del mismo material (0.1mm Belden Co) en los músculos dorsales del cuello y otro electrodo en el cerebelo como tierra; todos los electrodos fueron incrustados previamente y soldados a un conector Amphenol que fue fijado al cráneo del animal con acrílico dental. Todos los animales fueron implantados con un mínimo de 7 días antes de iniciar los registros electroencefalográficos (EEG) para permitir que se recuperaran de la cirugía (Fig. 5).

METODO DE PRIVACION SELECTIVA DE SUEÑO MOR

Se empleó la técnica de la plataforma rodeada de agua para privar de manera selectiva el SMOR. La privación de sueño MOR en los animales control se llevó a cabo en botes de 24X24X35 cm, con una plataforma de 6cm de alto por 11 de largo y 2.5 de ancho en su interior, y para los malnutridos se usaron botes de 24cm de alto y diámetro inferior de 21cm, y una plataforma de 3cm de alto y 7.5X2.5cm (Fig. 6).

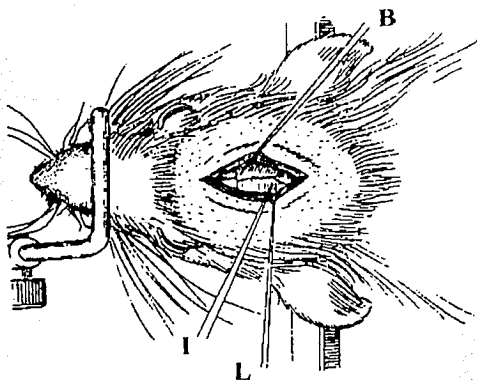
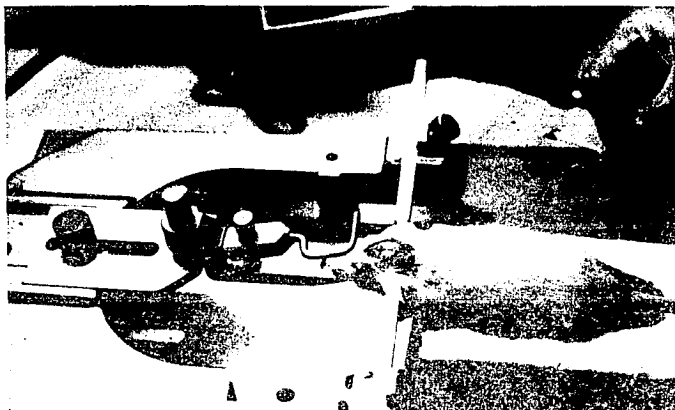
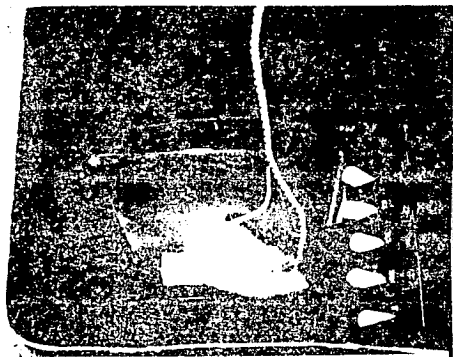
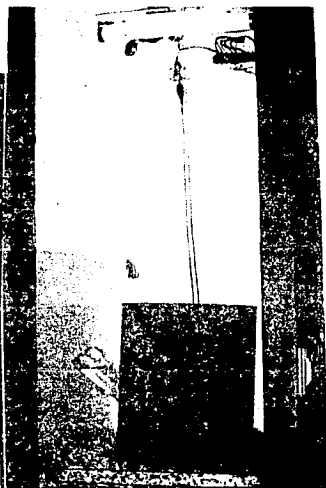


Fig. 5. Fotografía y esquema de una rata control de 23 días de edad durante la implantación estereotáxica de electrodos. L=Lambda, B=Bregma, I=sitio del implante en la corteza occipital.



a

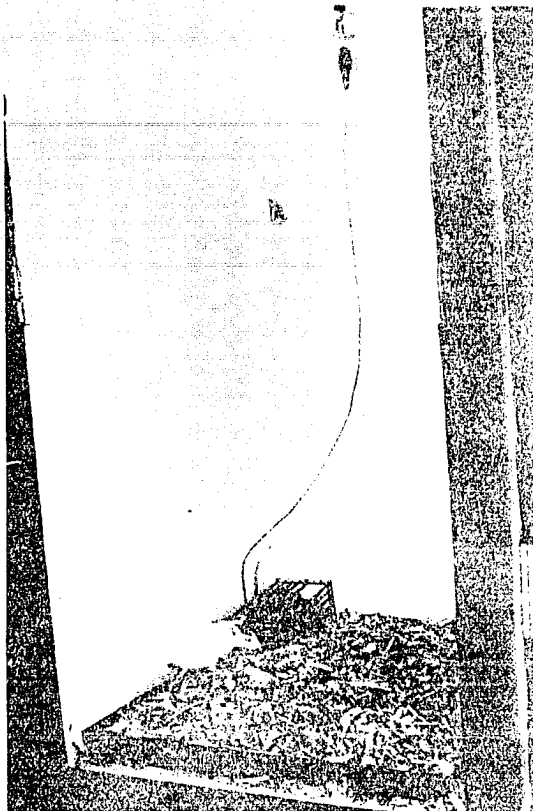


b

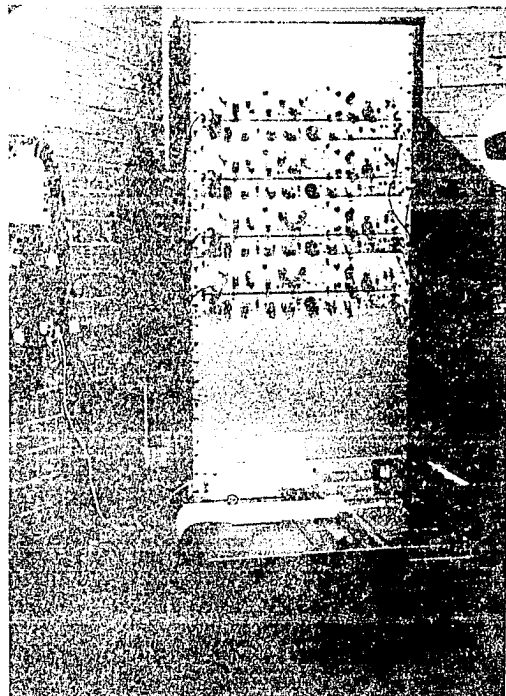
Fig. 6. Privación Selectiva de Sueño MOR por la técnica de la plataforma rodeada de agua. (a) Rata implantada y colocada sobre la plataforma. (b) El bote que contiene la plataforma colocado en el interior de la cámara sonoamortiguada.

PROCEDIMIENTO DE REGISTRO

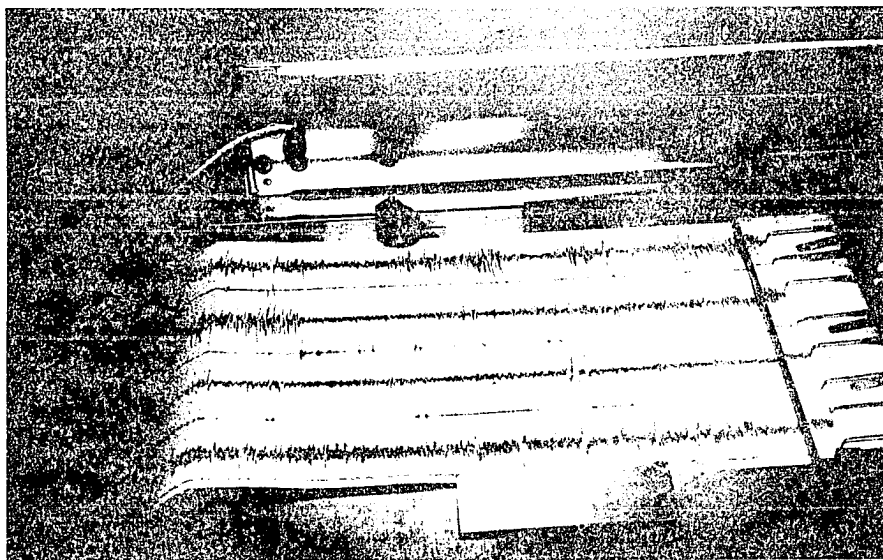
Se registraron 4 animales de manera simultánea y cada individuo fue colocado en una cámara sonoamortiguada de 38X38X114 cm, la cual estuvo iluminada por una lámpara fluorescente blanca. El día anterior al registro basal (día 29 de edad), cada animal se unió al conector de los cables de registro para permitir que se adaptara a las condiciones de registro en el interior de la cámara (Fig. 7a); los cables estaban unidos a un dispositivo especial que permitía libremente su giro ("slip ring" marca Airflyte de 9 terminales). El agua y el alimento se proporcionaron *ad libitum* y se empleó un ciclo alternante de 12 horas de oscuridad y 12 horas de luz (OL:12:12) con luz de las 20:00 a las 8:00h y 22 a 24°C de temperatura ambiente. Todos los registros fueron iniciados en la fase de actividad (oscuridad). La privación de sueño MOR comenzó durante la fase de actividad y finalizó al término de la fase de reposo del animal, provocando así un "conflicto" entre el proceso homeostático manifestado por una propensión incrementada al sueño MOR causada por las 24 horas de privación selectiva de sueño MOR y una tendencia por la vigilia y la actividad como consecuencia del proceso circádico y la condición de falta de luz. Se obtuvieron registros de 24 horas de duración de electroencefalogramas (EEGs) y electromiogramas (EMGs) a los 30 días de edad (día basal 1), el día de privación de SMOR, los días 3,4 y 5 de recuperación en un polígrafo GRASS Modelo 7D de 8 canales (Fig. 7b). Al término del día basal los animales fueron colocados en los botes con plataforma rodeada de agua para llevar a cabo la privación selectiva de SMOR registrándose también los estados de vigilancia del día 2. En el periodo de luz (reposo) se almacenó la información de manera adicional en cintas magnéticas en una grabadora Vetter FM modelo D de 8 canales con el propósito de protegerla de posibles fallas en los registros en papel (Fig.7c) ya que estos se llevaron a cabo durante la noche.



a



b



c

Fig. 7. Procedimiento de Registro. (a) El animal es colocado en la cámara sonooamortiguada. (b) los registros electroencefalograficos se obtienen en un poligrafo Grass. y, (c) se conservan en papel para su posterior lectura.

CUANTIFICACION DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA

Se distinguieron tres estados de vigilancia: **VIG**, **SOL** y **SMOR**, los cuales se identificaron de manera visual en 50 registros de 24 horas c/u y se cuantificaron de acuerdo al número de épocas en que se presentó cada estado de vigilancia; la duración de cada época se estableció en 12 segundos (Fig. 8) y se siguió el criterio de considerar determinado estado de vigilancia solo si su duración fue de 10 segundos como mínimo, es decir, el 80% de una época. Los datos obtenidos mediante el análisis visual fueron alimentados en una computadora PC con una rutina de software especial (desarrollada por W.B. Forbes en la Worcester Foundation for Experimental Biology en Shrewsbury, MA), que los convierte a tiempo real en minutos, este tipo de análisis ha sido reportado previamente por Forbes y cols. (1977) y Cintra y cols. (1988). El programa mostró los resultados en intervalos de 4, 12 y 24 horas determinando el tiempo (en minutos y porcentaje), el número de épocas, la relación con el tiempo total de registro en porcentaje en cada uno de los estados de vigilancia (VIG, SOL y SMOR).

Los datos obtenidos de los estados de vigilancia de todos los sujetos se compararon estadísticamente mediante una prueba de t no pareada de dos vías para determinar las diferencias significativas en los parámetros de dieta y recuperación de sueño. Se aplicó, así mismo, la prueba de Tukey para determinar las diferencias significativas entre los grupos experimentales.

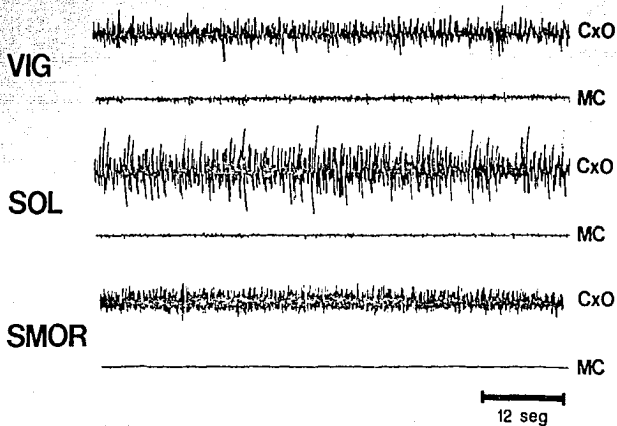


Fig. 8. Características electroencefalográficas (CxO) y electromiográficas (MC) de VIG, SOL y SMOR.

RESULTADOS.

PESO CORPORAL EN LAS RATAS NORMALES Y MALNUTRIDAS

En la Fig. 9 se presenta la gráfica de peso corporal de ambos grupos de animales, se puede observar que desde el nacimiento hasta la edad de 30 días los animales malnutridos con la dieta de 6% de caseína tuvieron significativamente menor peso corporal que el grupo control.

CAMBIOS EN LA ARQUITECTURA DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA PRODUCIDOS POR LA MALNUTRICION PROTEINICA.

En la figura 10 se muestran los porcentajes de tiempo de registro de los estados de vigilancia (VIG, SOL y SMOR) que constituyen la arquitectura del ciclo del sueño y la vigilia a los 30 días de edad o día basal 1, durante la fase de actividad (8:00-20:00 h), la fase de reposo (20:00-8:00 h) y durante ambas fases (8:00-8:00) en ratas normales y malnutridas.

A. Vigilia

Los animales malnutridos mostraron una reducción significativa ($p < 0.01$) en la vigilia durante la fase de actividad, la cual también se observó ($p < 0.01$) durante las 24 horas.

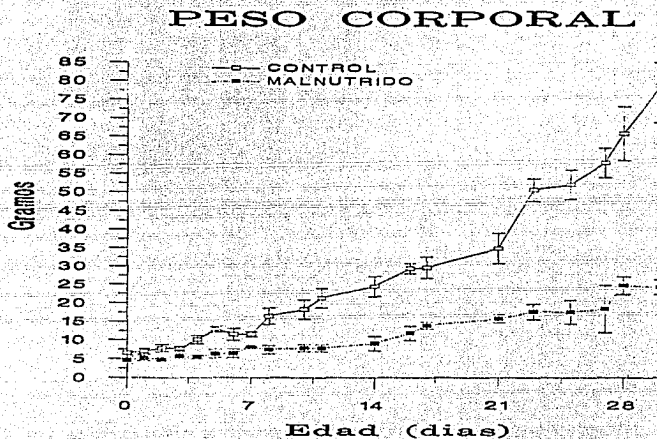


Fig. 9. Registro del peso corporal de los grupos control y malnutrido hasta los 30 días de edad.

B. Sueño de Ondas Lentas

Las ratas malnutridas presentaron un aumento significativo ($p<0.01$) del SOL durante la fase de actividad, este aumento también se presentó durante las 24 horas ($p<0.05$).

C. Sueño de Movimientos Oculares Rápidos

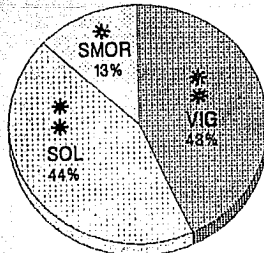
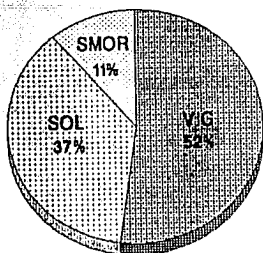
En los animales malnutridos el SMOR presentó un incremento significativo ($p<0.05$) solo durante la fase de actividad.

PRIVACION SELECTIVA DE SMOR Y SU RECUPERACION.

En la figura 11 se muestran los resultados de los estados de vigilancia durante las fases de oscuridad (actividad) y luz (reposo) y el ciclo completo de 24 horas expresados en porcentaje de tiempo de registro durante el día basal 1, el día de privación selectiva de SMOR (2) y los 3 días de recuperación (3, 4 y 5). Aunque los resultados del día basal se mencionaron en la sección anterior, se describen nuevamente para poder comparar los resultados obtenidos de la privación de SMOR.

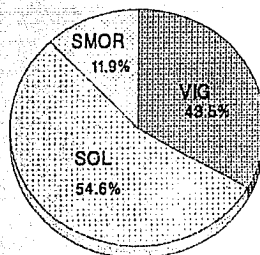
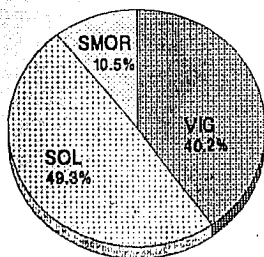
A. Vigilia

En la parte superior de la figura 11a se pueden observar durante la fase de oscuridad en los animales malnutridos una disminución significativa ($p<0.01$) de la vigilia en el día basal 1, la cual aumentó de manera significativa ($p<0.01$) en esos mismos animales en el día 4. Durante la fase de luz, solo se observó una disminución significativa ($p<0.01$) de la vigilia



FASE REPOSO

L 20:00-8:00 h



FASE ACTIVIDAD-REPOSO

OL 12:00-12:00 h

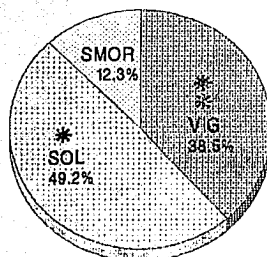
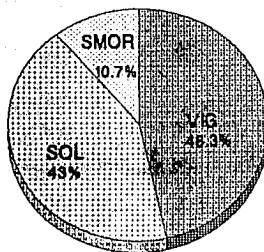


Fig. 10. Porcentajes del tiempo de registro de los estados de vigilia (VIG, SOL y SMOR) que constituyen la arquitectura del ciclo de sueño y vigilia a los 30 días de edad (Día Basal) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

en el día 5 en estos animales y durante el ciclo de 24 horas también se observó una disminución significativa ($p < 0.01$) de la vigilia en los malnutridos en el día 1.

B. Sueño de Ondas Lentas

El sueño de ondas lentas mostró en los animales malnutridos un incremento significativo ($p < 0.01$) en el día basal 1 durante la fase de oscuridad, este aumento significativo en el día basal 1, también se observó en el periodo de 24 horas ($p < 0.05$).

C. Sueño de Movimientos Oculares Rápidos

En los animales malnutridos el SMOR presentó un incremento significativo ($p < 0.05$) en el día basal 1, durante la fase de oscuridad y también en los malnutridos hubo aumentos significativos ($p < 0.01$) los días 4 y 5 en la fase de luz.

D. Relación del Tiempo Total de Sueño/Tiempo Total de Registro (TTS/TOT)

Aunque los animales malnutridos presentaron una mayor cantidad de sueño que los normales durante las fases de luz y oscuridad y en las 24 horas, esta diferencia no fue significativa (Fig 11b).

ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN CIRCADICA DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA

En las figuras 12, 13 y 14 se muestra el análisis continuo de la distribución circádica de los estados de vigilancia tanto en los animales control como en los malnutridos, con intervalos de 4 horas durante los 5 días experimentales.

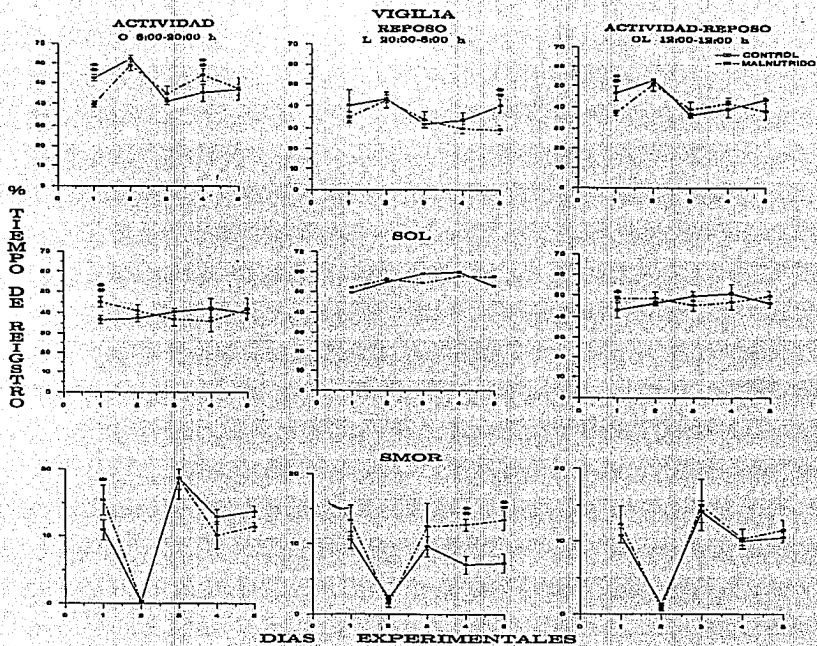


Fig. 11a. (cont.)...

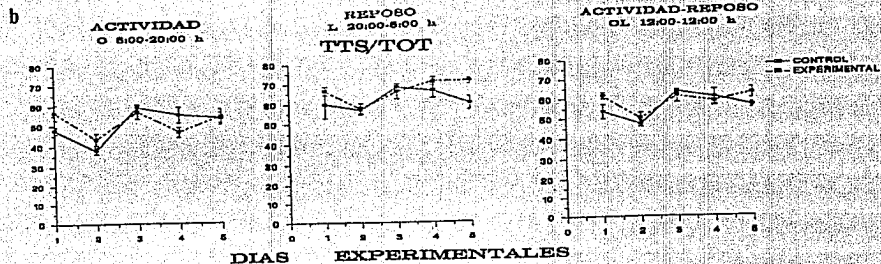


Fig. 11. Efecto de la privación de SMOR durante 24 horas, en los estados de vigilancia (a) y el tiempo total de sueño (b) en los animales control y malnutridos. Cada punto representa la media del porcentaje del tiempo de registro durante las fases de actividad (oscuridad), y de reposo (luz), así como en las 24 horas (oscuridad y luz), en el día basal (1), día 2 de privación de SMOR y 3 días (3, 4 y 5) de recuperación. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Vigilia (Fig. 12)

En el día basal 1 los animales malnutridos presentaron una disminución significativa de la vigilia ($p<0.01$) en el bloque de 12-16 horas y en el día 4, ésta aumentó en forma significativa ($p<0.01$) en el bloque de 12-16 horas en esos mismos animales. En la Tabla 1 se presentan los datos y su error estandar correspondiente, ya que este último no se graficó porque impedía la visualización del comportamiento circádico de las Figs. 12, 13 y 14.

Sueño de Ondas Lentas (Fig. 13)

En el día basal 1 los animales malnutridos presentaron un aumento significativo ($p<0.01$) en el SOL en el bloque de 12-16 horas. Durante el día de la privación selectiva de SMOR (2), sólo se observó en los animales malnutridos un aumento significativo del SOL ($p<0.05$) durante las 4-8 horas y en el primer día de recuperación (3), se observó en los animales malnutridos una disminución significativa ($p<0.05$) del SOL en el intervalo de las 20-24 horas.

Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (Fig. 14)

En el segundo día de recuperación (4), los animales malnutridos tuvieron una disminución significativa ($p<0.01$) del SMOR en el bloque de 8-12 horas y más tarde estos mismos animales presentaron aumentos significativos ($p<0.05$) en el sueño MOR en los bloques de las 20 a las 4 horas. En el día 5 las ratas malnutridas tuvieron disminuciones significativas ($p<0.01$) en los bloques de 8-12 y de 24-8 horas. Los tres estados de vigilancia en ambos grupos, controles y malnutridos, muestran un ritmo circádico consistente entre los 30 y 34 días de edad en los que se efectuó el estudio. Sin embargo, pueden apreciarse algunos

DIA	VIGILIA		SOL		SMOR		BLOQUE (hr)
	C	M	C	M	C	M	
BASAL	48.8 (3.06)	41.3 (5.64)	34.3 (1.06)	40.7 (4.12)	17.0 (1.75)	15.0 (4.46)	8-12
	53.8 (1.37)	34.2 (5.76)	35.6 (2.23)	49.4 (3.41)	10.6 (1.83)	16.3 (4.54)	12-16
	54.4 (5.66)	51.7 (3.32)	40.3 (5.59)	41.6 (1.97)	5.3 (1.79)	6.7 (2.14)	16-20
	38.5 (5.15)	36.4 (1.91)	55.5 (4.74)	57.2 (2.09)	6.0 (1.79)	6.4 (1.28)	20-24
	30.4 (3.24)	27.5 (3.49)	58.9 (2.56)	57.4 (3.49)	10.7 (0.77)	15.0 (3.44)	24-04
	51.7 (14.72)	36.6 (3.19)	33.7 (12.51)	49.1 (4.4)	14.7 (3.58)	14.4 (1.7)	04-08
PSM	63.9 (1.88)	55.9 (4.51)	35.9 (1.99)	43.6 (4.45)	2.0 (0.12)	0.4 (0.29)	8-12
	56.6 (4.65)	60.5 (3.08)	42.9 (4.61)	39.3 (3.14)	4.0 (0.24)	0.2 (0.11)	12-16
	66.3 (3.17)	59.9 (2.07)	33.4 (0.18)	39.7 (2.1)	3.0 (0.16)	0.2 (0.06)	16-20
	41.5 (2.66)	48.2 (3.98)	57.4 (2.65)	50.8 (4.04)	1.1 (0.07)	1.0 (0.32)	20-24
	41.3 (2.39)	41.4 (3.72)	56.1 (2.55)	56.7 (3.5)	2.6 (0.37)	2.0 (0.81)	24-04
	46.3 (3.43)	37.8 (3.32)	50.6 (2.98)	60.7 (3.12)	3.1 (0.97)	1.4 (0.75)	04-08
1° REC	30.4 (6.07)	34.7 (4.38)	43.2 (3.36)	37.0 (2.69)	26.3 (2.73)	38.3 (3.34)	8-12
	46.4 (2.8)	48.4 (10.12)	34.1 (2.99)	36.0 (6.03)	19.6 (0.58)	15.6 (5.85)	12-16
	46.2 (2.27)	50.6 (3.45)	43.7 (4.14)	37.4 (3.04)	10.1 (2.8)	12.0 (3.43)	16-20
	31.5 (2.83)	40.4 (5.6)	65.7 (3.09)	52.0 (3.69)	2.7 (0.83)	2.6 (2.87)	20-24
	33.8 (5.39)	35.7 (8.33)	55.3 (4.87)	48.6 (6.15)	10.9 (1.97)	15.6 (3.76)	24-04
	29.9 (3.42)	24.4 (5.39)	54.9 (5.05)	61.4 (9.22)	15.2 (1.85)	14.2 (4.92)	04-08
2° REC	45.0 (4.06)	46.9 (2.97)	37.0 (3.52)	41.0 (4.16)	18.1 (1.05)	12.1 (2.57)	8-12
	41.9 (3.96)	53.7 (2.52)	45.2 (4.56)	37.7 (2.52)	12.9 (2.0)	6.6 (3.53)	12-16
	48.0 (4.09)	60.6 (3.79)	44.2 (5.28)	34.7 (4.16)	7.8 (1.86)	4.7 (1.54)	16-20
	30.0 (7.14)	35.4 (3.09)	69.1 (7.39)	59.2 (3.45)	0.9 (0.27)	5.4 (1.0)	20-24
	32.3 (3.03)	22.0 (4.43)	59.1 (3.38)	62.0 (4.74)	8.7 (1.44)	16.0 (1.78)	24-04
	38.2 (4.59)	28.9 (2.63)	50.3 (4.96)	56.2 (2.54)	11.5 (2.58)	14.9 (0.84)	04-08
3° REC	43.4 (1.97)	47.3 (5.06)	39.6 (2.69)	41.5 (5.93)	17.0 (1.69)	11.2 (1.58)	8-12
	44.1 (6.03)	47.6 (4.79)	41.5 (4.53)	43.4 (6.44)	14.4 (1.95)	9.0 (2.26)	12-16
	52.1 (3.06)	42.8 (6.35)	38.1 (2.47)	47.4 (6.39)	9.8 (0.79)	9.8 (1.27)	16-20
	39.0 (2.18)	37.2 (3.2)	59.1 (1.65)	56.7 (3.88)	-1.9 (0.62)	-6.0 (1.26)	20-24
	38.8 (10.7)	17.7 (5.55)	51.0 (10.78)	65.3 (4.43)	10.1 (2.77)	17.0 (1.73)	24-04
	42.4 (2.07)	31.8 (5.56)	48.0 (2.3)	52.3 (3.66)	9.6 (1.14)	15.9 (3.45)	04-08

Tabla I. Efecto de la privación de SMOR sobre los estados de vigilancia en animales control y malnutridos. El error estándar, que se presenta entre paréntesis, fue omitido de las gráficas 12, 13 y 14.

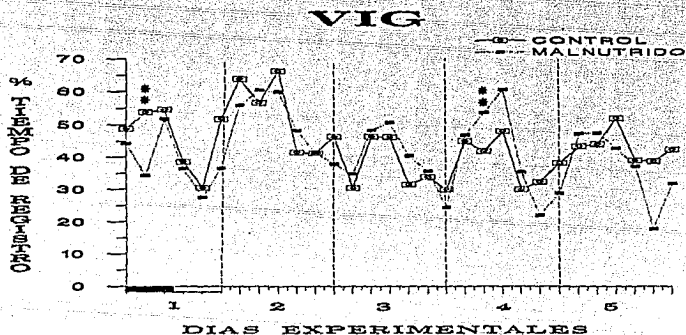


Fig. 12. Efecto de la privación de SMOR sobre la VIG en animales control y malnutridos. Cada punto representa la media del porcentaje del tiempo de registro durante 6 bloques de 4 horas en el día basal (1), el día 2 de privación de SMOR, y los 3 días (3, 4 y 5) de recuperación.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

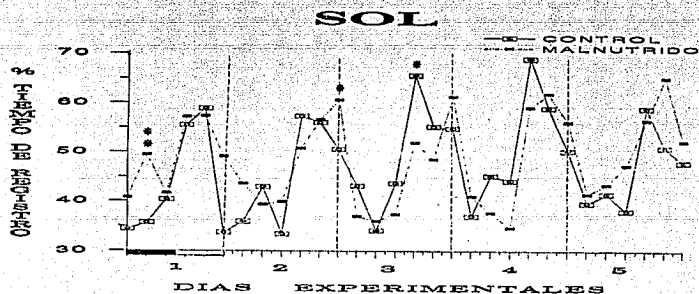


Fig. 13. Efecto de la privación de SMOR sobre el SOL en animales control y malnutridos. Cada punto representa la media del porcentaje del tiempo de registro durante 6 bloques de 4 horas en el día basal (1), el día 2 de privación de SMOR, y los 3 días (3, 4 y 5) de recuperación. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

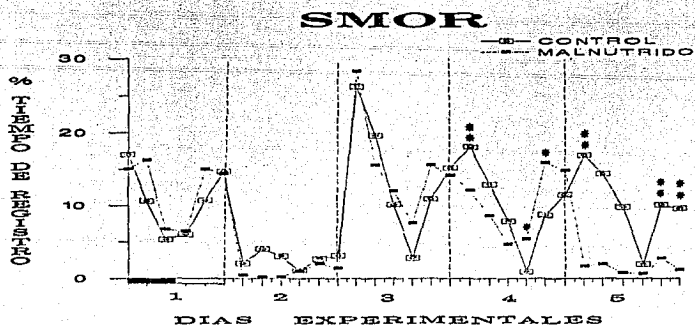


Fig. 14. Efecto de la privación de SMOR sobre el SMOR en animales control y malnutridos. Cada punto representa la media del porcentaje del tiempo de registro durante 6 bloques de 4 horas en el día basal (1), el día 2 de privación de SMOR, y los 3 días (3, 4 y 5) de recuperación.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

desfasamientos de dichos ritmos en los malnutridos en relación con los controles, principalmente en los días de recuperación.

COMPARACIONES ENTRE EL DIA BASAL Y LOS DIAS EXPERIMENTALES

A. Vigilia

Al efectuar la comparación entre el día basal 1 y el día 2 se observó tanto en los animales control como en los malnutridos un aumento significativo ($p<0.001$) de la vigilia durante la fase de oscuridad y en el ciclo de 24 horas. La comparación del día 1 vs 3 reveló disminuciones significativas en los animales control durante la fase de oscuridad ($p<0.01$) y en el ciclo de 24 horas ($p<0.001$); la comparación del día 2 con los días 3, 4 y 5 reveló en ambos grupos control y malnutridos reducciones significativas ($p<0.001$) durante la fase de oscuridad y el periodo de 24 horas (Tabla II).

B. Sueño de Ondas Lentas

El sueño de Ondas Lentas no presentó ninguna diferencia significativa en todas las comparaciones efectuadas (Tabla II).

C. Sueño MOR

La comparación entre el día 1 y el 2 mostró una disminución significativa ($p<0.001$) del SMOR en los animales control y malnutridos en ambas fases y durante las 24 horas; mientras que al comparar el día 1 vs 3 el SMOR aumento significativamente ($p<0.01$) en los controles durante la fase de oscuridad. Al comparar el día 2 con los días 3, 4 y 5 se observó

DIA	CONTROL			VIG	DESNUTRIDO		
	O	FASES L	OL		O	FASES L	OL
1	a*** 52.4 (1.6)	40.7 (6.8)	46.5 (3.51)	a***	43.4 (2.82)	33.5 (2.21)	38.5 (1.47)
2	b*** 63.3 (1.58)	42.8 (1.8)	52.5 (1.1)		56.9 (2.89)	42.4 (2.67)	49.7 (2.6)
3	41.3 (1.7)	32.1 (1.58)	36.7 (1.3)		43.4 (3.47)	33.8 (3.73)	38.6 (3.3)
4	45.0 (4.1)	33.5 (3.6)	39.2 (3.6)		53.7 (2.4)	28.8 (1.9)	41.2 (2.07)
5	40.8 (2.62)	40.1 (0.13)	43.3 (1.37)		45.9 (4.05)	28.9 (1.5)	41.2 (2.73)
1	37.6 (10.78)	48.9 (6.35)	43.2 (3.28)	SOL	43.8 (2.03)	54.8 (2.73)	49.2 (1.16)
2	38.9 (1.7)	38.2 (1.85)	46.1 (1.19)		42.8 (2.92)	58.4 (2.3)	49.6 (2.57)
3	40.4 (1.69)	59.3 (2.56)	48.8 (2.31)		39.0 (4.25)	53.8 (2.29)	45.4 (2.13)
4	43.1 (4.41)	38.5 (4.57)	58.6 (4.35)		37.8 (4.02)	58.1 (1.91)	48.5 (2.86)
5	38.7 (2.35)	32.7 (3.49)	46.2 (2.03)		44.1 (4.44)	58.1 (0.91)	51.1 (2.31)
1	a*** 11.1 (1.49)	10.8 (1.3)	10.8 (1.19)	SMOR	12.7 (3.18)	11.0 (2.06)	12.3 (2.56)
2	b*** 0.3 (0.1)	2.5 (0.35)	1.4 (0.19)		0.2 (0.12)	1.2 (0.45)	0.7 (0.27)
3	18.2 (1.72)	8.4 (1.26)	13.8 (1.57)		17.0 (3.63)	12.4 (3.4)	15 (3.58)
4	13.9 (1.1)	7.0 (1.26)	10.0 (0.56)		8.5 (2.18)	12.1 (0.93)	10.3 (1.37)
5	13.7 (0.85)	7.2 (1.32)	10.5 (0.7)		10 (1.5)	13 (1.69)	11.5 (1.39)
1	a** 47.7 (1.62)	59.8 (5.91)	53.7 (3.49)	TTS/TOT	56.6 (3.95)	66.8 (2.21)	61.5 (1.47)
2	b** 37.7 (1.72)	57.0 (1.74)	47.3 (1.04)		43.1 (2.89)	57.6 (2.87)	50.3 (2.6)
3	50.0 (1.56)	68.3 (1.91)	63.6 (1.21)		58.6 (3.47)	66.2 (3.73)	61.4 (2.3)
4	55 (4.1)	66.3 (3.83)	66.8 (3.8)		58.6 (2.4)	71.2 (1.9)	58.8 (2.07)
5	53.4 (2.62)	59.9 (3.13)	56.7 (1.37)		54.1 (4.05)	71.1 (1.9)	62.6 (2.73)

Tabla II. Comparación de los estados de vigilancia entre el día basal (1), el día 2 de privación de SMOR y los 3 días (3, 4 y 5) consecutivos de recuperación en animales control y malnutridos de 30 días de edad. Los valores expresan la media del porcentaje del tiempo de registro de los estados de vigilancia, durante las fases de actividad (O), reposo (L) y las 24 horas (OL). * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, a día 1 vs día 2; b día 2 vs días 3, 4 y 5.

en ambos grupos control y malnutrido aumentos significativos ($p < 0.001$) en las dos fases y en ciclo de 24 horas (Tabla II).

D. TTS/TOT

La comparación entre el día 1 y el 2 en relación al Tiempo Total de Sueño con respecto al tiempo total de registro mostró una disminución significativa ($p < 0.01$) en la fase de actividad de ambos grupos y una disminución significativa ($p < 0.01$) en el ciclo de 24 horas sólo en los animales malnutridos. Al comparar el día 2 con los días 3, 4, y 5 se encontraron aumentos significativos ($p < 0.01$) en la fase de reposo en ambos grupos, y un aumento significativo en el ciclo de 24 horas sólo en el grupo control (Tabla II).

DISCUSION.

La malnutrición proteínica pre y posnatal causó una reducción significativa tanto en el peso como en el tamaño corporal de la rata, la cual a los 30 días de edad, presentó un porcentaje de disminución, con respecto al control, de 60 y 27% respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con lo que ha sido reportado previamente en la literatura (Resnick y cols. 1982).

Este tipo de malnutrición también produjo un retraso en la maduración de los estados de vigilia lo cual repercutió en la arquitectura del ciclo del sueño y la vigilia. Este retraso fue más aparente en la fase de actividad que en la de reposo, en donde los animales malnutridos presentaron una reducción significativa de la vigilia y un aumento significativo tanto del SOL como del SMOR (ver Fig. 10). Jouvét-Mounier y cols., en 1970, propusieron que cuanto mayor es la inmadurez del animal al nacimiento, mayor es la cantidad de tiempo que duerme en SMOR durante el periodo perinatal. Estos mismos autores determinaron que al momento del nacimiento la rata pasa un 70% del tiempo en SMOR y conforme va alcanzando la madurez de los sistemas responsables del sueño y la vigilia el tiempo que pasa en SMOR disminuye paulatinamente, siendo a los 30 días de edad de un 12 % aproximadamente.

Por otra parte, también se sabe que entre los 17 y 29 días de edad las ratas presentan un incremento del sueño durante la noche en contraste con el animal adulto, que duerme más durante el día. Además, Gramsbergen, en 1976, reportó que la maduración del electroencefalograma (EEG), en ratas desnutridas pre y posnatalmente, a los 11 y 12 días de edad reveló un retardo de 2 a 3 días, así como también un retraso en la aparición de ondas de gran amplitud de los días 12 al 14 y al realizar el análisis espectral de frecuencias reportó anomalías permanentes. Sin embargo, concluye que la maduración del EEG alcanzó las características del adulto en los animales desnutridos a la misma edad que los controles, o sea, a los 18 días. Salas y Cintra (1975) realizaron un estudio del electrocorticograma (ECoG) de ratas desnutridas posnatalmente y también encontraron que las características del ECoG del adulto se alcanzaron a los 18 días, sin embargo, las ratas desnutridas mostraron una mayor cantidad de ondas lentas y un voltaje reducido, persistiendo además las frecuencias bajas hasta los 180 días.

Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos y propuestas anteriores, en el sentido de que un animal como la rata se puede considerar más inmaduro si presenta una mayor cantidad de sueño, como ocurre en particular durante la fase de oscuridad o actividad con nuestros animales malnutridos. El hecho de que la mayor cantidad de sueño se haya presentado en la fase oscura también puede considerarse como un retraso en la variación nictemeral, puesto que en los controles se pudo observar mayor cantidad de sueño durante la fase de luz que en la de oscuridad, patrón que se asemeja al de los adultos. Otra interpretación que se puede dar a este incremento del sueño durante la fase activa y a la disminución de la vigilia en las ratas desnutridas, se relaciona con alteraciones de fase del ciclo circádico de sueño y vigilia. Esta observación podría llevarnos a pensar que aquellas estructuras que forman parte del sistema circádico (o al menos algunas de ellas) estuvieron

dañadas por la malnutrición, por ejemplo, el núcleo supraquiasmático (NSQ) o sus vías, tal como la retino-hipotalámica o tal vez la relación existente entre el NSQ y la glándula pineal. Al respecto es interesante el trabajo de Mouret y Cois. (1974), en el cual se estudió el efecto de la pinealectomía en ratas sobre los estados de SOL y SMOR. Estos autores encontraron que después de la pinealectomía hubo una disociación entre las variaciones nictemerales del SOL y del SMOR; pero no encontraron cambios en la cantidad de SOL y SMOR durante las 24 horas, aunque el SMOR disminuyó durante la fase de oscuridad. En otro estudio, Herbert y Reiter (1981) analizaron el ritmo circádico de la melatonina en ratas normales y malnutridas posnatalmente desde el día 20 hasta el día 50 de edad y encontraron una disminución significativa de la melatonina en las glándulas pineales de las ratas malnutridas a lo largo del nicténero. También observaron que durante la fase de luz se reduce considerablemente la melatonina y aumenta en la fase de oscuridad. En un estudio *in vitro* del NSQ de rata, Prosser y cols., en 1992, demostraron que algunos agonistas de la serotonina, como la quipazina, pueden inducir "cambios de fase" en el NSQ (avances en el día y retrasos en la noche). Al parecer, este mecanismo depende de la recaptura de la 5 hidroxí-triptamina tipo IA durante el día y de otros tipos aún no determinados que producen los retrasos en la noche y que se encuentran en algunas de las células del NSQ. Estas evidencias apoyan la idea de la participación de la melatonina (que es una sustancia derivada de la serotonina) en los cambios de fase.

Por otro lado, también se ha encontrado (Takahashi y Turek, 1987) que el carbacol, un agonista de la acetilcolina, induce tanto avances como retrasos de fase en el reloj circádico de los roedores. Estos hallazgos indican que son varios los neurotransmisores y sustancias que participan en el control del ritmo circádico y que su aumento o disminución pueden producir adelantos o retrasos de fase. Como se mencionó, los animales malnutridos

tienen reducida la cantidad de melatonina (Herbert y Reiter, 1981) y también se conoce que tienen aumentados los niveles de serotonina en diversas regiones del cerebro (Morgane y cols., 1978), lo que nos hace suponer que posiblemente las alteraciones de fase que observamos en la VIG, el SOL y el SMOR durante la fase activa de nuestros animales (ver Fig. 11) pueden deberse a una alteración del metabolismo de estos neurotransmisores y quizá a otros que participan en la regulación de los ritmos circádicos.

En relación a la privación selectiva de SMOR, fue necesario utilizar dos tamaños de plataforma, una para los controles y otra para los malnutridos; para estos últimos se redujo el tamaño de la plataforma un 30% considerando la reducción que tuvieron estos individuos en su talla corporal. La razón de esta modificación se debió a que existen suficientes evidencias en la literatura (Morden y cols., 1967; Grahnedt y Ursin, 1985; y Luijtelaar y Coenen, 1986, por citar algunos), sobre el hecho de que usar plataformas grandes puede permitir la aparición de SMOR reduciendo su privación, por otra parte, si se usan plataformas pequeñas también se priva de SOL al animal. La privación de SMOR que se logró fue muy similar (ver fig. 11a y tabla II) tanto en la fase de oscuridad como en la de luz para ambos grupos.

Se utilizó el ciclo de luz-oscuridad invertido, es decir, se inició el experimento durante la fase de actividad y se continuó en las 12 horas de luz, (día 1) con la finalidad de que al terminar el día 2 de la privación de SMOR el animal se encontrara ante una "situación conflicto" dado por un lado por lo que se ha denominado el "componente homeostático" del sueño, que induciría al animal a dormir y, por otro lado, el "componente circádico" que lo induce a mantenerse despierto (Borbély y Neuhaus, 1979). Estos autores reportaron que después de 24 horas de privación total de sueño en un cilindro rotatorio, terminando al inicio

de la fase de oscuridad, el SMOR se incrementó en las primeras horas de la fase de oscuridad y los niveles altos de actividad prevalecieron en la última parte de esta fase. En cambio, el SOL mostró una actividad bifásica, es decir, un pico al inicio de la fase y otro al final. Los resultados del presente experimento con la técnica de la plataforma son similares a los descritos por Borbély (no obstante que ellos emplearon la técnica del cilindro rotatorio), ya que como se puede apreciar en las gráficas (ver figs. 12, 13 y 14) donde se muestra el ritmo circádico de los estados de vigilancia en bloques de 4 horas se presenta un pico elevado de SMOR que coincide con el rebote y que fue similar en ambos grupos (ver fig. 14); la vigilia es mayor al final de la fase de oscuridad (ver fig. 12) y finalmente, el SOL también presentó una distribución bifásica, la cual tuvo mayor amplitud en el control al inicio y menor al final de la fase de actividad (ver fig. 13). Estos resultados confirman que la distribución de los estados de vigilancia en la rata es semejante en ambos experimentos "conflicto" al emplear cualquiera de las técnicas de privación de sueño.

En los días de recuperación 4 y 5 los animales malnutridos tuvieron un comportamiento diferente durante la vigilia que aumentó en el día 4 en la fase de luz y disminuyó en la fase de oscuridad. Asimismo, el SMOR en los animales malnutridos se incrementó en la fase de luz los días 4 y 5, en cambio el SOL no presentó ninguna diferencia. Estos resultados están de acuerdo con la propuesta de que existen 2 posibles osciladores circádicos uno para la actividad u ondas rápidas del EEG y otro para las ondas lentas (Borbély, 1978). Uno de los aspectos que más llama la atención es el incremento de SMOR durante los días 4 y 5 en los malnutridos, esto quizá pudiera deberse por una parte, como ya se mencionó, a una alteración en el metabolismo de los neurotransmisores o bien a alteraciones durante la síntesis de aquellas proteínas que se sabe participan en el rebote de SMOR (Drucker-Colín, 1981). Otra posible explicación a este aumento de SMOR quizá

dependa del hecho de que es un sistema altamente complicado en el que intervienen múltiples estructuras desde el tallo cerebral hasta la corteza cerebral. Al parecer este tipo de sistemas multisensoriales así como las llamadas vías inespecíficas son más afectados por la malnutrición que las vías específicas (Salas y cols., 1983).

Existen evidencias de que la cantidad de SMOR puede ser aumentada por ciertos tipos de estimulación sensorial, por ejemplo la estimulación auditiva que induce un aumento en la duración de SMOR que a su vez se asocia con los cambios en la excitabilidad neuronal de la formación reticular pontina. Esta situación es semejante al incremento de SMOR producido por el "rebote" después de una privación selectiva (Merchant-Nancy, 1993). De acuerdo con esto podríamos suponer que las vías sensoriales de los animales malnutridos también se encuentran alteradas, siendo más sensibles a la estimulación sensorial los animales con malnutrición hipoproteínica alterándose los parámetros de recuperación del SMOR de manera semejante a como se presentaron en los animales malnutridos sometidos a privación selectiva de SMOR durante este estudio.

CONCLUSION.

En conclusión, podemos decir que la malnutrición pre y posnatal produce alteraciones significativas en los estados de vigilia representadas por el incremento del SOL y del SMOR y la disminución de la vigilia, lo cual da una configuración diferente a la arquitectura del ciclo sueño y vigilia. En cuanto a la distribución circádica también se observó que varía en los animales malnutridos respecto a los controles, principalmente en los 3 días de recuperación. Además, en el experimento conflicto, ya sea empleando la técnica del cilindro rotatorio o la técnica de la plataforma, se obtienen resultados similares. El aumento en el SMOR y la disminución en la VIG durante los días 4 y 5 apoyan la idea de que existen 2 osciladores circádicos.

Es posible que este aumento dependa de alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores o, de la síntesis de proteínas o, por otra parte, que se afecten más las diversas estructuras y vías neurales que participan en ambos estados de vigilia. Sin embargo, aún se requiere de una mayor experimentación para tratar de entender con mayor detalle los efectos que produce la malnutrición en las estructuras que regulan la homeostasis y el ritmo circádico del ciclo de sueño y vigilia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alföldi, P., Tobler, I., y Borbély, A. A. Sleep regulation in rats during early development. *Am J Physiol* 258: 217-226, 1990.

Ambrosini, M. V., Langella, M., Gironi-Carnevale, U. A., y Giuditta, A. The sequential hypothesis of sleep function. III. The structure of postacquisition sleep in learning and nonlearning rats. *Physiol Behav* 51(2):217-226, 1992.

Aserinsky, E., y Kleitman, N. Regular occurring periods of eye motility and concomitant 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.

Azzolin, I.R., Bernard, E.A., Trinidae, V.M.T., Gamallo, J.L.G., y Perry, M. Effects of protein malnutrition on glycoprotein, protein and lipid synthesis in the rat cerebellum during the period of brain growth spurt. *Ann Nutr Metab* 35:82-88, 1991.

Bedi, K. S. Early-life undernutrition causes deficits in rat dentate gyrus granule cell number. *Experientia* 47: 1073-1074, 1991.

Bedi, K. S., y Warren, M. A. Effects of nutrition on cortical development. In: A. Peters y E. G. Jones (Eds.), *Cerebral cortex. Development and maturation of cerebral cortex*. Plenum Press, New York, 1988. pp. 441-178.

Borbély, A. A. Effects of light on sleep and activity rhythms. *Prog Neurobiol*, 10:1-31, 1978.

Borbély, A. A. The S-Deficiency Hypothesis of Depression and the Two-process Model of Sleep Regulation. *Pharmacopsychiat* 20: 23-29, 1987.

Borbély, A. A., y Neuhaus, H. U. Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod, continuous darkness and continuous light. *J Comp Physiol* 128: 37-46, 1978.

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

Borbély, A. A., y Tobler, I. Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. *Physiol Rev* 69(2): 605-670, 1989.

Borbély, A. A., Tobler, I., y Groos, G. Sleep homeostasis and the circadian sleep-wake rhythm. In: M. H. Chase y E. D. Weitzman (Eds.), *Sleep Disorders: Basic and clinical research*. Spectrum Publications, New York, 1983. pp. 227-243.

Brought, R., DeKoninck, J., Gagnon, P., Dunham, W., y Stampi, C. Sleep-wake biorhythms and extended sleep in man. In: J. Montplaisir y R. Godbout (Eds.), *Sleep and biological rhythms: basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. p. 25.

Carpenter, G. A., y Grossberg, S. A neural theory of circadian rhythms: Aschoff's rule in diurnal and nocturnal mammals. *Am Physiol* 247: R1067-R1082, 1984.

Cintra, L., Díaz-Cintra, S., Galván, A., Kemper, T., y Morgane, P. J. Effects of protein undernutrition on the dentate gyrus in rats of three age groups. *Brain Res* 532: 271-277, 1990.

Cintra, L., Díaz-Cintra, S., Galván, A., y Morgane, P. J. Circadian rhythm of sleep in normal and malnourished rats. *Estud Med Biol Univ Nac Auton Méx* 36(1-4): 3-17, 1988.

Coons, S. Development of sleep and wakefulness during the first six months of life. In: C. Guilleminaut (Ed.), *Sleep and its disorders in children*. Raven press, New York, 1987. pp. 17-27.

Crick, F., y Mitchison, G. The function of dream sleep. *Nature* 3(4): 111-114, 1983.

Daan, s., Beersma, D. G. M., y Borbély, A. A. Timing of human sleep: recovery process gated a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246(15): R161-R178, 1984.

Dobbing, J. Vulnerable periods in developing brain. In: A. N. Davison y J. Dobbing (Eds.), *Applied Neurochemistry*. Blackwell, Oxford, 1968a. pp. 287-316.

Dobbing, J. Effects of experimental undernutrition on development of the nervous system. In: N. S. Scrimshaw y J. Gordon (Eds.), *Malnutrition, learning, and behavior*. MIT Press, Cambridge, 1968b.

Dobbing, J. Undernutrition and the developing brain. In: W. Himwich (Ed.), *Developmental Neurobiology*. CC Thomas, Springfield, 1970. pp. 241-261.

Dobbing, J. Vulnerable periods of brain development. In: CI BA Foundation Symposium (Ed.), *Lipids, malnutrition and developing brain*. Elsevier, Amsterdam, 1972. pp. 9-29.

Dobbing, J. Vulnerable periods in brain growth and somatic growth. In: D. F. Robertis y A. M. Thompson (Eds.), *The biology of human fetal growth*. Taylor & Francis, London, 1976.

Dobbing, J. Early nutrition and later achievement. *Proc Nutr Soc* 49: 103-118, 1990.

Dobbing, J., Hopewell, J. W., y Lynch, A. Vulnerability of developing brain. VII. Permanent deficit of neurons in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition. *Exp Neurol* 32: 439-447, 1971.

Dobbing, J., y Sands, S. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 3(1): 79-83, 1979.

Drucker-Colin, R. Endogenous sleep peptides. In: *Psychopharmacology of Sleep*. Wheatley, D. (Ed.) Raven Press, New York, 1981, pp 53-72.

Fishman, R., y Roffwarg, H. P. REM Sleep inhibition by light in the albino rat. *Exp Neurol* 36: 166-178, 1972.

Forbes, W. B., Tracy, C., Resnick, O., y Morgane, P. J. Effects of maternal dietary protein restriction on growth of the brain and body in the rat. *Brain Res Bull* 2(2): 131-135, 1977.

Franken, P., Tobler, I., y Borbély, A. A. Sleep homeostasis in the rat: simulation of the time course of EEG slow-wave activity. *Neurosci Lett* 130: 141-144, 1991.

Galler, J., y Kanis, K. B. Animal models of malnutrition applied to brain research. In: *Current topics in nutrition and disease. Basic and clinical aspects of nutrition and brain development.* Alan R Liss, Inc, New York, 1987. pp. 57-73.

Grahnstedt, S., y Ursin, R. Platform sleep deprivation affects deep slow wave sleep in addition to REM sleep. *Behav Brain Res* 18: 233-239, 1985.

Gramsberger, A. EEG development in normal and undernourished rats. *Brain Res* 105: 287-308, 1976.

Grasing, K., y Szeto, H. Diurnal variation in continuous measures of the rat EEG power spectra. *Physiol Behav* 51(2): 249-254, 1992.

Halberg, F. Physiologic 24-hour periodicity in human being and mice, the lighting regimen and daily routine. In: R.B. Withrow (ed.) *Photoperiodicity and related phenomena in plants and animals.* Washington: AAAS, 1959. pp. 803-878.

Harper, R. M., Leake, B., Hoffman, H., Walter, D. O., Hoppenbrouwers, T., Hodgman, J., y Sterman, M. B. Periodicity of the sleep states is altered in infants at risk for the sudden infant death syndrome. *Science* 213: 1030-1032, 1981.

Harper, R. M., Leake, B., Miyahara, L., Mason, J., Hoppenbrouwers, T., Sterman, M. B., y Hodgman, J. Temporal sequencing in sleep and waking states during the first six months of life. *Exp Neurol* 72: 294-307, 1981.

Herbert, D.C., y Reiter, R.J. Influence of protein-caloric malnutrition on the circadian rhythm of pineal melatonin in the rat (41074). *Proc Soc Exp Biol Med* 166: 360-363, 1981.

Herchkowitz, N. Brain development and nutrition. In: P. Evrard y A. Minkowski (Eds.), *Developmental neurobiology.* Nestec Vevey/Raven Press Lt, New York, 1989. pp. 297-304.

Hobson, A. J. Sleep Mechanisms and pathophysiology: Some clinical implications of the reciprocal interaction hypothesis of sleep cycle control. *Psychosom Med* 45(2): 123-140, 1983.

Horne, J. Why we sleep. The functions of sleep in humans and other mammals. Oxford University Press, Oxford, 1988, p. 319.

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

Jouvet, M., y Michel, R. Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésoencéphalique chronique. *CR Soc Biol (Paris)* 153: 422, 1959.

Jouvet, M. The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis. *Arch Ital Biol* 126: 259-274, 1988.

Jouvet-Mounier, D., Astic, L., y Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Dev Psychobiol* 2(4): 216-239, 1970.

Kafka, M. S. Central nervous system control of mammalian circadian rhythms. Symposium presented by the Am Physiol Soc at the 66th Annual Meeting of the Federation of Am Soc for Exp Biol, New Orleans, Louisiana, 1989. *Federation Proc* 42: 2782, 1983.

Kippert, F. Chrono-colloquium on the origin of circadian rhythms. *J Interdiscip Cycle Res*, 1985.

Kleitman, N. *Sleep and Wakefulness*. 2a.ed, Chicago University Press, Chicago, 1963.

Kretchmer, N. Nutritional influences on neurological development: A contemplative essay. In: P. Evrard y A. Minkowski (Eds.), *Developmental neurobiology*. Nestec LTD, Vevey/Raven Press LT, New York, 1989. pp. 261-286.

Lancel, M., y Kerkhoff, G. A. Effects of repeated sleep deprivation in the dark-or-light-period on sleep in rats. *Physiol Behav* 45(2): 289-297, 1989.

Lathja, A., Banay-Schwartz, M., y Stella, Giuffrida A. M. Changes in brain protein metabolism with developmental and nutritional state. In: *Clinical aspects on nutrition and brain development*. Alan R Liss, Inc, New York, 1987. pp. 43-56.

Lavic, P., y Hobson, J. A. Origin of dreams; anticipation of modern theories in the philosophy and physiology of the eighteenth and nineteenth centuries. *Psychol Bull* 100(2): 229-240, 1986.

Leug, C., Bergmann, B. M., Rechtschaffen, A., y Benca, R. M. Heritability of dark pulse triggering of paradoxical sleep in rats. *Physiol Behav* 52(1): 127-131, 1992.

Marti-Nicolovius, M., Portell-Cortes, I., y Morgado-Bernal, I. Intracranial self-stimulation after paradoxical sleep deprivation induced by the platform method in rats. *Physiol Behav* 33(2): 165-167, 1984.

McCarley, R. W. Brainstem Cholinergic systems and models of REM sleep production. In: J. Montplaisir y R. Godbout (Eds.), *Sleep and Biological rhythms: Basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. pp. 131-147.

Merchant-Nancy, H. Cambios en la expresión del proto-oncogen c-fos en el tallo cerebral en relación a la duración del sueño MOR. Tesis de Maestría, UNAM, México, 1993.

Mirmiram, M., y Kok, J. H. Circadian rhythms in early human development. *Early Hum Dev* 26: 121-128, 1991.

Mirmiram, M., Scholtens, J., Van de Poll, N., Van Oyen, H., y Corner, M. Developmental effects of chronic REM sleep deprivation in the postnatal life of male rats. 6th Eur Congr Sleep Res, Zurich, 1982. *Karger-Basel*: 286-289, 1983.

Mirmiran, M., Scholtens, J., Van de Poll, N. E., Uylings, H. B. M., Van der Gugten, J., y Buer, G. J. Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult. *Dev Brain Res* 7: 277-286,1983.

Mirmiran, M. The importance of fetal/neonatal REM sleep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 21: 283-291,1986.

Mittler, M. M., Lund, R., Sokoiove, P. G., Pittendrigh, C. S., y Dement, W. C. Sleep and activity rhythms in mice: a description of circadian patterns and unexpected disruptions in sleep. *Brain Res* 131: 129-145,1977.

Monk, T. H. Circadian rhythm. *Geriatr Med* 5(2): 31-46,1989.

Moore, R. Y. The circadian system and sleep-wake behavior. In: J. Montplaisir y R. Godbout (Eds.), *Sleep and Biological rhythms: Basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. pp. 3-10.

Morden, B., Mitchell, G., y Dement, W. Selective REM sleep deprivation and compensatory phenomena in the rat. *Brain Res* 5: 339-349,1967.

Morgane, P. J., Miller, M., Kemper, T., Stern, W., Forbes, W., Hall, R., Bronzino, J., Kissane, J., Hawrylewicz, E., y Resnick, O. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2(3): 137-239,1978.

Morgane, P. J., Austin-LaFrance, R. J., Bronzino, J. D., Tonkiss, J., y Galler, J. R. Malnutrition and the developing central nervous system. In: R. L. Isaacson y K. F. Jensen (Eds.), *The vulnerable brain and environmental risks. Malnutrition and Hazard assessment*. Plenum Press, New York, 1992. pp. 3-44.

Morgane, P. J., Austin-LaFrance, R., Bronzino, J., Tonkiss, J., Díaz-Cintra, S., Cintra, L., Kemper, T., y Galler, J. R. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 17: 91-128,1993.

Morrison, J.H., y Hof, P.R. The organization of the cerebral cortex: from molecules to circuits. *Discussions in Neuroscience*, Elsevier IX(2), 79pp,1992.

Moruzzi, G. The sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 64:1-165,1972.

Mouret, J., Coindet, J. y Chouvet, G. Effet de la pinéalectomie sur les états et rythmes de sommeil du rat mâle. *Brain Res* 81:97-105,1974.

Prosser, R.A., Heller, H.C., Miller, J.D. Serotonergic phase shifts of the mammalian circadian clock: effects of tetrodotoxin and high Mg^{2+} . *Brain Res* 573:336-340,1992.

Rapp, P. E. Why are so many biological systems periodic?. *Prog Neurobiol* 29: 261-273,1987.

Reiuid, W. J. The central control and ontogeny of the circadian rhythmicity. *Eur J Morphol* 28(2-4): 301-307,1990.

Resnick, O., Morgane, P. J., Hasson, R., y Miller, M. Overt and hidden forms of chronic malnutrition in the rat and their relevance to man. *Neurosci Biobehav Rev* 6:55-75, 1982.

Rodier, P. M. Chronology of neuron development: Animal studies and their clinical implications. *Dev Med Child Neurol* 22: 525-545, 1980.

Roffwarg, H. P., Muzio, J. N., y Dement, W. C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619, 1966.

Rusak, B. Biological Rhythms: from physiology to behavior. In: J. Montplaisir y R. Godbout (Eds.), *Sleep and Biological rhythms: Basic mechanisms and applications to Psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. pp. 11-24.

Rusak, B., y Zucker, I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev* 59: 449-526, 1979.

Salas, M., y Cintra, L. Development of the Electrocorticogram during starvation in the rat. *Physiol Behav* 14:589-593, 1975.

Salas, M., Ruiz, C., Torrero, C., y Pulido, S. Neonatal food restriction; its effects on the sleep cycles and vigil behavior of adult rats. *Estud Med Biol Univ Nac Auton Méx* 32:209-215, 1983.

Schandry, R. Origins of the main human biosignals. In: Weitkunat, R. (ed.) *Digital biosignal Processing*, 1991. pp. 3-35.

Shiromani, P. J., Kilduff, T. S., Bloom, F. E., y McCarley, R. W. Cholinergically induced REM sleep triggers fos-like immunoreactivity in dorsolateral pontine regions associated with REM sleep. *Brain Res* 580: 351-357, 1992.

Skinner, R. D., y Garcia-Rill, E. Brainstem modulation of rhythmic functions and behaviors. In: W. R. Klemm y R. P. Vertes (Eds.), *Brainstem mechanisms of behavior*. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1990. pp. 465-496.

Smart, J. L. Critical periods in brain development. In: *The childhood environment and the adult disease*. Wiley, Chichester, 1991. pp. 109-128.

Smart, J. L., y Bedi, K. S. Early life undernutrition in rats. *Br J Nutr* 47: 439-444, 1982.

Steriade, M., Gloor, P., Llinás, P. P., Lopes da Silva, F. H., y Mesulam, M. M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76: 481-508, 1990.

Steriade, M., y McCarley, R. W. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*, Plenum Press, New York, 1990, p. 499.

Steriade, M., y Pare, D. Brainstem genesis and thalamic transfer of internal signals during dreaming sleep: cellular data and hypotheses. In: J. Montplaisir y R. Godbout (Eds.), *Biological Rhythms: Basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. pp. 148-162.

Stern, W.C., Forbes, W.B., Resnick, O., y Morgane, P.J. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. *Brain Res* 79:375-384,1974.

Stern, W.C., Miller, M., Forbes, W.B., Leahy, J.P., Morgane, P.J., y Resnick, O. Effects of protein malnutrition during development on protein synthesis in brain and peripheral tissues. *Brain Res Bull* 1:27-31,1976.

Sternthal, H. S., y Webb, W. B. Sleep deprivation of rats by punitive and non punitive procedures. *Physiol Behav* 37(2): 249-252,1986.

Stupfel, M., y Pavely, A. Ultradian, circahoral and circadian structures in endothermic vertebrates and humans. *Com Biochem Physiol* 96a(1): 1-11,1990.

Takahashi, J.S., y Turek, F.W. Anisomycin, and inhibitor of protein synthesis, perturbs the phase of a mammalian circadian pacemaker. *Brain Res* 405:199-203,1987.

Thakkar, M., y Mallick, B. N. Effect of REM sleep deprivation on rat brain acetylcholinesterase. *Pharmacol Biochem Behav* 39(1): 211-214,1991.

Timo-Jaria, C., Negrao, N., Schmidk, K., Hoshino, K., DeMenezes, C. E. L., y DaRocha, T. L. Phases and states of sleep in the rat. *Physiol Behav* 5(9):1057-1062,1970.

Tobler, I., y Borbély, A. A. Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64: 74-76,1986.

Trachsel, L., Tobler, I., Achermann, P., y Borbély, A. A. Sleep continuity and the REM-NON-REM cycle in the rat under baseline conditions and after sleep deprivation. *Physiol Behav* 49(3): 575-580,1991.

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

Turek, F.W. Circadian neural rhythms in mammals. *Ann Rev Physiol* 47:49-64,1985.

Valatx, J. L., et Nowaczyck, T. Essai de suppression pharmacologique du sommeil paradoxal chez le rat nouveau-ne. *Rev EEG Neurophysiol* 7(3): 269-272,1977.

Van Betteray, J. N. F., Vassen, J. M. H., y Coenen, A. M. L. Biobehavioral characteristics of sleep in rats under different light/dark conditions. *Physiol Behav* 50(1): 79-82,1991.

Van Luijckelaar, E. L. J. M., y Coenen, A. M. L. Electrophysiological evaluation of three paradoxical sleep deprivation techniques in rats. *Physiol Behav* 36(4): 603-609,1986.

Venero, J. L., Herrera, A. J., Machado, A., y Cano, J. Changes in neurotransmitter levels associated with the deficiency of some essential amino acids in the diet. *Br J Nutr* 68: 409-420,1992.

Vertes, R. P. A life sustaining function for REM sleep: A theory. *Biobehav Rev* 10(4): 371-376,1986.

Vertes, R. P. Brainstem mechanisms of slow-wave sleep and REM sleep. In: W.R. Klemm y R. P. Vertes (Eds.), Brainstem mechanisms of behavior. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1990. pp. 535-583.

Webb, W. B., y Agnew, H. W. Sleep deprivation, age, and exhaustion time in the rat. Science 136: 1122, 1962.

Wehr, T. A. A brain-warming function for REM sleep. Neurosci Biobehav Rev 16: 379-397, 1992.

Yamaoka, S. Participation of limbic-hypothalamic structures in circadian rhythm of slow wake sleep and paradoxical sleep in the rat. Brain Res 151: 255-268, 1978.

Yokogoshi, H., Hayase, K., y Yoshida, A. The quality and quantity of dietary protein affect brain protein synthesis in rats. J Nutr 122: 2210-2217, 1992.

Zamenhof, S., y van Marthens, E. Distribution of nutrients between fetal brain and body during rat development. Biol Neonate 41:68-73, 1982.