

01985
12



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA
POSGRADO**

**ACTIVIDAD MAGNETOENCEFALOGRAFICA
PREVIA A LOS MOVIMIENTOS OCULARES
RAPIDOS DEL SUEÑO PARADOJICO Y
DE LA VIGILIA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORA EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A**

MTRA. IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLA

TUTOR: DRA. MARIA CORSI CABRERA

COMITE TUTORAL: DRA. SELENE CANSINO ORTIZ

DR. JOSE MARIA CALVO Y OTALORA

DR. GERMAN PALAFOX PALAFOX

DR. AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA

DR. ANDREAS IOANNIDES

DRA. THALIA HARMONY BAILLET



MEXICO, D. F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

***La vida me ha llevado por diversos senderos,
los cuales se me han abierto.***

***La vida me ha llevado por un sendero
que es la investigación
que me ha dado muchas satisfacciones
y retos a seguir conociendo y descubriendo,
las maravillosas espesuras del bosque de neuronas
para poner un granito de arena
y conocer el funcionamiento cerebral.***

***He caminado y salido de los senderos escabrosos,
En los cuales, la vida me ha rodeado de personas
que han hecho que esos caminos sean más sencillos y placenteros.***

MUCHAS GRACIAS POR ESTAR EN ESOS CAMINOS.

A Yolanda, mami: gracias por estar en todo momento de mi vida y no dejar que nos caigamos, tan fuerte. gracias por tu fortaleza y riqueza que nos has enseñando a seguir adelante en todo momento, aunque haya tormentas.

A Jesús Antonio gracias papá.

A Toñis, Fede, Mike y Ani: como les he dicho crearon un monstruo, una mutación que es parte de ustedes.

A Tofito, Rita, Dani, Itzel y Eric gracias por darme el tiempo que les correspondía.

A Rita María, Ale, Lulú y Roberto gracias por su paciencia y apoyo.

A mis tías, tíos y primos con cariño.

A mis abuelitos y tío que siguen presentes, y más cerca de mi en Japón.

Este trabajo forma parte de una colaboración entre

**El laboratorio de sueño
que dirige la Dra. María Corsi Cabrera
Facultad de Psicología de la
Universidad Nacional Autónoma de México
(UNAM), México**

y

**El laboratory for Human Brain Dynamics
que dirige el Dr. Andreas Ioannides
RIKEN Brain Science Institute (BSI), Saitama, Japón.**

El trabajo experimental y el procesamiento técnico de las señales magnéticas y eléctricas del sueño y de las tareas en vigilia lo realicé durante mi estancia en el laboratorio for Human Brain Dynamics que dirige el Dr. Andreas Ioannides y con la participación de Nikolaos Laskaris PhD., Naruhito Hironaga Mat., Asuka Otsuka, Tadahiko Shibata PhD. y Vahe Poghosyan PhD, miembros de ese laboratorio.

El análisis espectral y estadístico del sueño y de las tareas en vigilia lo realicé en el Laboratorio de Sueño con la participación en el desarrollo de programas del Dr. Miguel Angel Guevara Pérez del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

La realización de este trabajo y mi estancia en el Laboratory for Human Brain Dynamics fue financiado por el Instituto RIKEN. El desarrollo en México fue apoyado por la Facultad de Psicología de la UNAM

The experimental work and technical processing of magnetic and electric signals of sleep and wakefulness was made in the laboratory for Human Brain Dynamics, with laboratory head Andreas Ioannides PhD and participation of Nikolaos Laskaris PhD, Naruhito Hironaga Mat, Asuka Otsuka, Tadahiko Shibata PhD. and Vahe Poghosyan PhD.

Spectral and statistical analysis of sleep and waking tasks were made in the Laboratory of Sleep with participation of Dr. Miguel Angel Guevara Pérez from Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

The experimental work and my employment at the Laboratory for Human Brain Dynamics was financed by RIKEN Institute. The work at Mexico was supported by the Faculty of Psychology.



A TODAS LAS PERSONAS QUE PARTICIPARON EN ESTE PROYECTO

GRACIAS

EFJARISTO

ARIGATO

THANKS

MERCI

MULTSUMESC

DZIENKUJE BARDZO

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a la Dra. Maria Corsi Cabrera por confiar en mí, por permitir el desarrollo continuo tanto personal como académico y no dejar que uno claudique, gracias por todo el apoyo y la ayuda incondicional. Mari no tengo palabras para agradecerte todo el apoyo incondicional y para decirte que este trabajo es gracias a ti.

Agradezco al Dr. Andreas Ioannides, director del Laboratory for Human Brain Dynamics del Instituto RIKEN por su apoyo y su confianza para la realización de este trabajo durante mi estancia en su laboratorio, así como por permitir la utilización de los datos para la realización de la tesis.

I thank Dr. Andreas Ioannides, head of the Laboratory for Human Brain Dynamics of RIKEN Institute for his support and trust for the fulfillment of this research work during my employment at his laboratory and the opportunity to use the data for my PhD thesis.

Agradezco al Instituto de Investigación de Química y Física de Japón (RIKEN) y a la Facultad de Psicología de la UNAM. por su apoyo económico, tanto para mí, como para la realización de este trabajo de investigación

I thank RIKEN Institute and the Faculty of Psychology (UNAM) for the financial support to me and this research.

Agradezco a los miembros del comité tutorial Dra. Selene Cansino Ortiz y al Dr. José María Calvo y Otálora y a mis sinodales Dr. Augusto Fernández Guardiola, Dr. Germán Palafox Palafox, Dra. Thalía Harmony Baillet y al Dr. Andreas A. Ioannides por sus comentarios, aportaciones y al tiempo que dieron para la revisión de este trabajo.

Agradezco al Dr. Miguel A. Guevara por la realización de todos los programas, sin ellos no estaría esta tesis terminada y por tu apoyo, gracias amigo.

Thank you very much everybody in RIKEN that help this project in special the staff of the Laboratory for Human Brain Dynamics: Nikos, Asuka, Tada, Naru, Vahe, Araik, Reiko, Keiko, Marc, Arman, Anda, Mihai, Alex and Areti.

Agradezco a Jacobo Martínez la ayuda en la elaboración de las figuras.

A todas las personas, amigos que tuvieron la curiosidad de conocer más sobre el sueño y ese sueño quedó truncado.

A ti que de otra forma sigues presente IDEM

A Julieta Ramos, Jorge Juárez, Consuelo Arce, Enrique Ugalde y Enrique Pérez, amigos, maestros de los que he aprendido día con día. Gracias.

Gracias a los miembros del Laboratorio de Sueño y a las personas que me ayudaron en mi trabajo y por soportar que acaparara a Mari: Zeidy Muñoz, Verónica Martínez, Berenice Gálvez, Enrique Flores, Jacobo Martínez, Edmundo González, Luz María Galindo y Benito García.

A mis amigas las tres "Es" Elsa, Elvira y Elizabeth, gracias por su apoyo y estar presentes en todo momento de mi vida.

A Adriana, Víctor, Luis Miguel, Judith, Ivonne, David representantes de mis compañeros, amigos que han pasado y estado en las etapas de mi vida.

A todos mil gracias.



**"life is like a river.
Don't be afraid, don't get old.
Life is full of choice,
And the beauty of the past
is re-enjoying your mind"
-Scorpions**

INDICE

RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	1
SUEÑO	3
MOVIMIENTOS OCULARES SACÁDICOS EN LA VIGILIA Y EL SUEÑO.	4
Movimientos oculares en la Vigilia	4
Movimientos oculares en el Sueño Paradójico.	5
MECANISMOS RELACIONADAS CON LA GENERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS EN VIGILIA.	7
Músculos y núcleos motores oculares	7
Estructuras subcorticales	10
Corteza cerebral	11
Estudios de neuroimagen en el ser humano	14
Estudios de actividad eléctrica cortical antes, durante y después de las sácadas en el ser humano.	16
MECANISMOS RELACIONADOS CON LOS MOVIMIENTOS OCULARES DEL SUEÑO PARADÓJICO.	18
Actividad metabólica cerebral durante el sueño.	23
Estudios de la actividad eléctrica y magnética cerebral en el humano	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	27
OBJETIVO	28
MÉTODO	28
Estudio piloto	28
Procedimiento	28
Tareas	29
Sácadas iniciadas por un estímulo auditivo (SIE)	29
Sácadas iniciadas sin estímulo externo (SIS)	29
Análisis de los movimientos oculares	30
EXPERIMENTO.	32
Sujetos.	32
Registro y Captura de datos	32
Registro electroencefalográfico (EEG)	32
Registro electro-oculográfico (EOG)	32
Registro electro-miográfico (EMG)	33
Registro magnetoencefalográfico (MEG)	33
Captura de los movimientos oculares en vigilia y noche de adaptación.	34
Captura de la actividad MEG durante el sueño.	35
Captura de vigilia con ojos cerrados.	35
Característica de la captura de las señales.	35
Procesamiento y análisis de los datos.	35
Análisis espectral de la señal cortical o de superficie.	37
Bandas Anchas.	38

H

	Análisis estadísticos	38
RESULTADOS		40
1. ARQUITECTURA Y EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA CALIDAD DEL SUEÑO.		40
Hipnograma de sueño.		40
2. MOVIMIENTOS OCULARES		46
3. REDES CORTICALES COMUNES AL SUEÑO PARADÓJICO Y DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ANTES DE LAS SÁCADAS.		48
Diferencias significativas entre SPpre y SPF		49
Banda de 70 - 96 Hz		50
Banda de 54-68 Hz		51
Banda de 14-46 Hz		52
4. REDES CORTICALES FUNCIONALMENTE RELACIONADAS DURANTE 500mseg ANTES DE LAS SÁCADAS DEL SUEÑO PARADÓJICO (SPpre).		54
Banda de 54-96 Hz		55
Banda 14-46 Hz		57
5. REDES CORTICALES FUNCIONALMENTE RELACIONADAS DURANTE VIGILIA.		58
Sácadas iniciadas por un estímulo auditivo (SIE)		58
Banda de 34-96 Hz		59
Banda de 22-32 Hz		59
Banda 16-20 Hz		60
Sácadas iniciadas sin estímulo (SIS)		61
Banda de 34 - 96 Hz		62
Banda de 22 - 32 Hz		63
Banda de 8-20 Hz		64
6. CURSO TEMPORAL DE LA POTENCIA ABSOLUTA ANTES DE LAS SÁCADAS		65
Curso temporal de la PA antes de las sácadas del Sueño Paradójico		65
Curso temporal de la PA antes de las sácadas iniciadas con un estímulo		67
Curso temporal de la PA antes de las sácadas iniciadas sin estímulo		67
DISCUSIÓN		69
BIBLIOGRAFÍA		76
ANEXOS		

1

ACTIVIDAD MAGNETOENCEFALOGRÁFICA PREVIA A LOS MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS DEL SUEÑO PARADÓJICO Y DE LA VIGILIA.

Los movimientos oculares durante el sueño paradójico son movimientos sacádicos similares a la vigilia cuando se está observando un objeto aunque con menor amplitud y velocidad. Estudios en monos han descrito la participación de regiones frontales y parietales de la corteza cerebral para la realización de las sácadras durante vigilia. La participación cortical durante las sácadras del sueño paradójico (SP) no se conoce aún y mucho menos en el ser humano. Desde 1962 se sabe que ni la corteza, ni los colículos superiores son necesarios para el sueño paradójico, ya que esta etapa del sueño, así como los movimientos oculares rápidos persisten en gatos decorticados y después de la sección pontomesencefálica. Recientemente se ha demostrado en el ser humano, que la actividad metabólica cerebral medida con tomografía por emisión de positrones disminuye durante el sueño paradójico en la corteza frontal. Con estos resultados podemos suponer que los lóbulos frontales en especial el campo visual frontal y el campo visual suplementario no participan durante la planeación de los movimiento oculares durante el sueño paradójico como en la vigilia. Pero esta técnica está basada en reflejos vasculares y no permite observar la actividad cerebral inmediatamente previa a las sácadras.

Se registró simultáneamente la actividad magnética cerebral (MEG) con 151 sensores, el EEG (C3 y C4), el electroculograma y el electromiograma durante 8 horas de sueño y durante la realización de dos tareas de movimientos oculares en vigilia de 4 hombres voluntarios diestros entre 23 a 48 años de edad, sin daños neurológicos y sin alteraciones del sueño. Se analizó la actividad MEG 500 ms antes de las sácadras del SP, de las tareas de vigilia, del SP fásico (con movimientos oculares) y del SP tónico (sin movimientos). Se utilizó la transformada de Fourier para obtener espectros de potencia absoluta de 1 a 96 Hz. y el análisis de componentes principales para obtener las regiones corticales con actividad covariante.

La distribución de la actividad oscilatoria de 14 a 96 Hz en el arreglo de los sensores de MEG inmediatamente antes a las sácadras del SP es consistente con redes bilaterales extensas independientes de la dirección de las sácadras. La comparación entre estos patrones en las diferentes condiciones demuestra que las redes activadas durante SP fueron diferentes de las que se obtuvieron para las sácadras de vigilia y más extensas que las redes persistentes durante el SP tónico y fásico. La distribución de la señal sugiere que las redes activadas durante el SP incluyeron no solo a las regiones involucradas en el control de las sácadras de la vigilia como el campo visual frontal, el campo visual suplementario y el área visual parietal, sino también áreas motoras, premotoras, somatosensoriales, áreas involucradas en el procesamiento espacial de la información visual como la corteza extracstriada y la corteza parietal superior y regiones con conexiones directas con el sistema límbico. La activación se inició simultáneamente en el campo visual suplementario, en el área parietal inferior lateral y occipital anterior 256 ms antes de las sácadras. El incremento de activación en las frecuencias rápidas es consistente con resultados que demuestran incremento de la activación cortical durante el SP y específicamente en relación temporal con las ondas pontogeniculo-occipitales (PGOs) en los gatos.

Esta información nueva sobre la participación cortical antes de las sácadras del SP muestra que un conjunto de redes corticales ampliamente distribuidas entran en relación funcional inmediatamente antes de las sácadras. Estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo de activación fásica capaz de tener una influencia global sobre amplias regiones corticales y capaz de hacerlas entrar en una relación funcional, consistente con el papel propuesto para las ondas PGOs. Este trabajo inicia el estudio no invasivo de los movimiento oculares del SP en el hombre en una escala de milisegundos.

El trabajo experimental se llevó a cabo en el laboratory for Human Brain Dynamics del RIKEN Brain Science Institute en Saitama, Japón cargo del Dr. Andreas Ioannides con participación del Dr. Nikolaos Laskaris, Mat. Naruhito Hironaga, Mitra. Asuka Otsuka, Dr. Tadahiko Shibata, y Dr. Vahe Poghosyan. El análisis espectral se realizó en el Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología de la UNAM a cargo de la Dr. María Corsi Cabrera, con la participación de Dr. Miguel Angel Guevara Pérez.

5

MAGNETOENCEPHALOGRAPHIC ACTIVITY BEFORE RAPID EYE MOVEMENTS DURING PARADOXICAL SLEEP AND WAKEFULNESS

Rapid eye movements during paradoxical sleep are similar to saccadic eye movements during observation in wakefulness, although, with less amplitude and velocity. Several studies on primates have reported the participation of frontal and parietal areas of the cerebral cortex in the generation of waking saccades. The participation of the cerebral cortex in paradoxical sleep (PS) saccades has not been studied yet, much less in humans. Since 1962, it is known that neither the cortex nor the superior colliculi are necessary for paradoxical sleep as this stage of sleep, as well as the rapid eye movements, can be recorded in decorticated and ponto-mesencephalic sectioned cats. It has been recently reported that in humans, metabolic activity in the frontal cortex measured by positron-emission tomography decreases during paradoxical sleep. With this evidence it can be hypothesized that the frontal cortex, especially the frontal eye field and supplementary eye field do not participate during the generation of rapid eye movements in paradoxical sleep as they do in wakefulness. However, neuroimaging is based on vascular reflexes and does not permit observation of cerebral activity immediately previous to eye movements.

Magnetoencephalographic (MEG) activity was recorded in four right-handed male volunteers free of neuropsychiatric disorders and medications. At the time of the experiment subjects ranged in age from 23 to 48. MEG (151 sensors), EEG activity at C3 and C4, electro-oculogram and electro-miogram were simultaneously recorded during 8 hours of sleep and two waking saccadic tasks. 500ms of MEG activity before saccade initiation during PS and tasks, from paradoxical sleep with (Phasic PS) and without (Tonic PS) eye movements were submitted to Fast Fourier Transform to obtain absolute power from 1 to 96 Hz and to Principal Component Analysis to obtain cortical regions with covariant activity.

The distribution of oscillatory activity from 14 to 96 Hz in the MEG sensor array preceding paradoxical sleep saccades is consistent with bilateral extensive networks independent of saccades direction. The comparison between these signal patterns in the different conditions shows that the activated networks during PS were different from those obtained for waking saccades and more extensive than persistent networks during tonic and phasic PS. The signal distribution suggests that the networks activated during PS included not only cortical areas involved in saccade generation like frontal eye fields, supplementary eye fields and parietal eye fields but, also motor, pre-motor and somatosensory cortex, and areas involved in visuo-spatial processing as the extra-striate and parietal superior cortex and regions with direct connections with the limbic system. Activation started simultaneously in the supplementary eye field, in the lateral inferior parietal area and anterior occipital regions 256 ms. before PS saccades onset. The increased activity in fast frequencies is consistent with results showing increased cortical activation during PS, specifically in temporal relationship with ponto-geniculo-occipital waves (PGOs) in cats. The new information about cortical participation before PS saccades shows that a set of widely distributed cortical networks becomes functionally related immediately before PS saccades. These results suggest the existence of a mechanism of phasic activation capable of having global influence over large cortical regions and capable to induce functional relationship among them and are consistent with the role proposed for PGOs waves. This work, begins the non-invasive study of PS eye movement in humans on a millisecond scale.

Acknowledgement

The experimental work and technical process was made in the laboratory for Human Brain Dynamics, RIKEN Brain Science Institute in Saitama, Japan, with laboratory head Andreas Ioannides PhD, and participation of Nikolaos Laskaris PhD., Naruhito Hironaga Mat., Asuka Otsuka, Tadahiko Shibata PhD and Vahe Poghosyan PhD.

The spectral analysis was made in the Laboratory of Sleep in the Faculty of Psychology of UNAM with laboratory head Maria Corsi Cabrera PhD and participation of Miguel A. Guevara Pérez PhD.

INTRODUCCIÓN

El ser humano desde tiempos muy remotos se ha interesado en conocer el por qué dormimos y qué mecanismos son responsables de tan apasionante proceso fisiológico. La investigación realizada en los últimos 50 años ha permitido conocer más sobre dicho proceso, pero, aún así, sigue habiendo muchas incógnitas. Por ejemplo, a pesar de que en este año se cumplen 50 años del descubrimiento del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) o sueño paradójico por Aserinsky y Kleitman en 1953, la participación de la corteza cerebral durante la preparación de los movimientos oculares rápidos de esta etapa del sueño sigue siendo desconocida.

Los movimientos oculares de la vigilia permiten explorar el entorno en diferentes puntos, permitiendo que la información observada sea captada por la fovea. Los movimientos oculares sacádicos son movimientos balísticos y rápidos, que en vigilia pueden ser reflejos o voluntarios e intencionales. Los movimientos oculares durante el sueño paradójico también son movimientos sacádicos similares a los de la vigilia cuando se está observando un objeto (Jeannerod y Mouret 1962), aunque de menor amplitud y velocidad.

Las evidencias clínicas en el ser humano (Pierrot-Deseilligny, Israël, Berthoz, Rivaud, y Gaymanrd, 1993; Rivaud, Müri, y Gaynard, 1994; Heide y Kömpf, 1998) y los estudios experimentales realizados en monos (Segraves, 1992; Segraves y Park; 1993; Burman y Segraves, 1994; Tian y Lynch, 1996; Tehovnik, Sommer, Chou, Slocum, y Schiller, 2000) han permitido describir la participación de áreas específicas en los lóbulos frontales y parietales, además de los centros subcorticales y pontinos, en la programación y control de los movimientos sacádicos de la vigilia. Los estudios (Aserinsky y Kleitman, 1953; Aserinsky, Lynch, Mack, Tzankoff, y Hurn, 1985; Takahashi y Atsumi, 1997) sobre los mecanismos de los movimientos oculares del sueño paradójico, en cambio, son escasos a pesar de la gran cantidad de investigación realizada sobre los mecanismos de generación del sueño paradójico.

La corteza cerebral, en especial la corteza frontal, se activa en procesos cognoscitivos que requieren juicio y planeación en el caso de los movimientos oculares. Los campos visuales frontales, los campos visuales suplementarios y la corteza dorsolateral prefrontal participan en la preparación de las sácadas voluntarias de la vigilia. La actividad neuronal de estos campos se incrementa varios milisegundos (ms) antes de la activación subcortical y de la ejecución de la sácada. En el sueño paradójico en cambio, Jouvét demostró desde 1962 que ni la corteza, ni los colículos superiores son necesarios para el sueño paradójico, ya que esta etapa del sueño, así como los movimientos oculares rápidos persisten en gatos decorticados y después de la sección pontomesencefálica. Recientemente se ha demostrado en el ser humano (Buchsbaum *et al.* 1989; Maquet *et al.* 1990; Maquet *et al.* 1996; Nofzinger, Mintun, Wiseman, Kupfer, y Moore, 1997;

Braun *et al.* 1997; 1998), que la actividad metabólica cerebral medida con tomografía por emisión de positrones (PET) disminuye durante el sueño paradójico en la corteza frontal. De acuerdo con estos resultados, se podría suponer que los campos visuales frontales y suplementarios y la corteza prefrontal no intervienen en la preparación de los movimientos oculares del sueño paradójico como lo hacen en los de la vigilia. Esta técnica sin embargo, al estar basada en reflejos vasculares, no permite ver la actividad cerebral en tiempo real, solamente un promedio de un tiempo muy largo en relación a lo que tarda la preparación de la sácada, por lo que no es posible separar con precisión qué pasa antes y qué pasa después del movimiento ocular.

El objetivo de este trabajo es investigar la actividad de la corteza cerebral durante la preparación de los movimientos oculares sacádicos del sueño paradójico utilizando la magnetoencefalografía (MEG), técnica no invasiva, que permite conocer milisegundo a milisegundo la actividad cerebral. Se analizará por lo tanto la actividad MEG que precede a las sácaras de la vigilia y del sueño paradójico

En los siguientes capítulos se revisarán con más detalle los mecanismos que subyacen a la preparación de las sácaras de la vigilia y del sueño paradójico.

SUEÑO

El sueño o proceso del dormir, es un estado normal, recurrente, restaurador y espontáneo, durante el cual disminuye la respuesta a los estímulos del medio. Se presentan fenómenos fásicos y tónicos, los cuales son característicos de las diferentes etapas de sueño, por ejemplo: los movimientos oculares en el sueño paradójico.

La vigilia y el sueño son estados fisiológicos que se suceden de manera cíclica. Un ser humano adulto pasa las dos terceras partes de su vida despierto y una tercera parte durmiendo. Esta alternancia se acompaña por gran cantidad de cambios conductuales, neurofisiológicos, neuroquímicos, vegetativos, endocrinos etc. Cuando una persona no duerme en forma adecuada, o está privada de sueño parcial o totalmente, presenta alteraciones de diferente índole, como son: falta de atención, percepción, interés, errores de memoria, irritabilidad, así como alteración y modificación de los procesos superiores o cognoscitivos, de tal manera, que no puede realizar eficazmente su vida cotidiana (Kleiman, 1923; Luby *et al.* 1962; Corsi-Cabrera, 1983). En conclusión, el sueño como la vigilia es indispensables para la vida normal del humano.

El manual para clasificar las etapas de sueño en el hombre (Rechtschaffen y Kales, 1968) se basa en la inspección visual de la actividad electroencefalográfica (EEG), el electro-oculograma (EOG), y el electro-miograma (EMG). Dicho manual propone la división del sueño en dos grandes etapas: Sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño de ondas lentas (SOL), éste a su vez dividido en cuatro etapas por criterios ya estandarizados (etapa I, II, III, IV) que se caracterizan de la siguiente manera:

Fase Vigilia: cuando a una persona se le pide que cierre los ojos, muestra la presencia de actividad EEG de alfa que va de 8 a 13 Hz en regiones parieto-occipitales. Por lo cual la vigilia antes de dormir se caracteriza por abundancia de actividad alfa con o sin movimientos oculares.

Fase I: se caracteriza por una mezcla de frecuencias de beta, alfa y theta, de bajo voltaje con predominio de frecuencias entre 2 y 7 Hz. Esta etapa ocurre principalmente durante la transición entre la vigilia y el sueño, o después de movimientos corporales durante el sueño; al final de esta etapa puede aparecer ondas agudas en el vértex. Para clasificar la etapa I no debe haber ningún huso de sueño, ni complejo K. Tiene aproximadamente una duración de 1 a 7 min y puede presentar movimientos oculares lentos de segundos de duración.

Fase II: se identifica por la presencia de husos de sueño y de complejos K, así como de una pequeña proporción de ondas lentas. Los husos de sueño se caracterizan por una frecuencia entre 12 y 14 ciclos por segundo (cps) con amplitud creciente y con una duración mínima de 0.5 s. Mientras que los complejos K consisten en ondas bien definidas con un componente negativo agudo seguido inmediatamente de uno positivo con una duración mayor de 0.5 s.

La fase III: se define por un EEG de por lo menos el 20% y no más del 50% de una época de actividad lenta de 2 a 4 Hz y de una amplitud de $75\mu\text{V}$ de pico a pico. Puede haber o no husos de sueño.

La fase IV: la cantidad de ondas lentas en el EEG debe ser mayor al 50% del tiempo con o sin husos de sueño, y con una amplitud mayor a $75\mu\text{V}$ de pico a pico.

Tanto en la fase I, como en las II, III y IV puede haber movimiento oculares lentos.

La fase MOR: en la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos o de sueño paradójico (SP), la actividad eléctrica es muy similar al patrón descrito para la etapa I, o sea una mezcla de frecuencias theta, alfa, beta y gamma de bajo voltaje. Adicionalmente se presentan movimientos oculares rápidos y pérdida de tono muscular.

Como puede verse, solamente durante el sueño paradójico se presentan movimientos oculares rápidos.

MOVIMIENTOS OCULARES SACÁDICOS EN LA VIGILIA Y EL SUEÑO.

Movimientos oculares en la vigilia

Los Movimientos oculares en vigilia permiten explorar de forma más eficiente el entorno, sin necesidad de mover la cabeza o el cuerpo y se han clasificado en diferentes tipos (Palmer, 1999):

1. Nistagmus fisiológico (*physiological nystagmus*): movimientos rápidos causados por temblores de los músculos extraoculares; son movimientos involuntarios.
2. Movimiento de seguimiento uniforme (*smooth pursuit*): cuando se sigue la trayectoria de un objeto en movimiento, para guardarla en la fovea. Importante para la identificación de los objetos en movimiento. El movimiento es conjugado.
3. Movimientos de convergencia y divergencia (*vergence*): cuando se observa fijamente un objeto en movimiento a una distancia lejana y se va acercando al observador. El movimiento es no conjugado.
4. Movimiento vestibular (*vestibular*): Esta relacionado con el movimiento de la cabeza, los ojos están fijos y la cabeza o el cuerpo están en movimiento. Está relacionado con el sistema vestibular (regulado por señales cinestésicas).
5. Movimiento opto-cinético (*optokinetic*): Este movimiento está regulado por translación óptica de todo el campo visual, también cuando la cabeza está en movimiento. El propósito de la respuesta opto-cinética es semejante al vestibular, pero, la trayectoria del objeto es fija en el campo visual.
6. Movimientos sacádicos o de sacudidas: movimientos rápidos, abruptos de los ojos, con el objeto de llevar nuevos objetos de interés a la fovea. El término sácadas se adoptó del francés

saccade (se refiere a la sacudida de la cabeza del caballo) y por primera vez fueron descritos los movimientos oculares rápidos por Javal en 1879 y Landolt en 1891. Los movimientos ocurren más frecuentemente cuando uno ve alrededor de un ambiente estacionario. Los movimientos sacádicos son balísticos (la trayectoria no se puede cambiar una vez iniciados). Las sácadas pueden ser de tres tipos (Leigh y Zee 1999):

- Aparentemente al azar o sácadas espontáneas
- Sácadas reflejas provocadas por un estímulo novedoso que aparece inesperadamente en el medio
- Sácadas voluntarias iniciadas intencionalmente como parte de una conducta propositiva. La preparación del movimiento se toma alrededor de 150-200 ms y planeación es más o menos 200 ms.

Las sácadas de 5.5 grados de deflexión tienen una duración entre 52.8 y 66.3 ms y una velocidad entre 121.6 y 201.4 s y para 11 grados 162.2 a 328.4 s (Becker y Fuchs, 1969; Baloh, Sills, Kumley y Hornubia, 1975; Aserinsky *et al*, 1985). La pendiente según la condición experimental varía entre 4.87 a 22 *gra/seg/gra* (Becker y Fuchs, 1969; Baloh *et al*. 1975; Herman, Barker y Roffwarg, 1983).

Movimientos oculares en el sueño paradójico.

Aserinsky y Kleitman en 1953, estudiaron los procesos de atención en los niños y observaron la aparición de periodos, durante los cuales, los niños cerraban los ojos. Debido a ello, Aserinsky (Aserinsky y Kleitman, 1953) decidió estudiar los movimientos oculares colocando electrodos en la periferia de la cavidad ocular; técnica conocida como electro-oculograma (EOG). También incluyó en sus registros el EEG con el fin de observar posibles cambios en la actividad eléctrica del cerebro. Encontraron que cuando los niños se quedaban totalmente dormidos, el EEG presentaba un estado de desincronización acompañado de movimientos oculares rápidos. Dement y Kleitman en 1957 aplicaron ambas técnicas para el estudio del sueño en humanos adultos y observaron la aparición a intervalos regulares de un estado similar de sueño al observado en los niños. Este sueño se caracterizó por la presencia de una actividad de EEG semejante a la etapa I, descrita por Kleitman (1963) llamada hasta entonces etapa I ascendente o emergente (frecuencias altas de bajo voltaje y actividad lenta entre 3 y 7 Hertz), acompañado por movimientos oculares rápidos como de ráfagas. A esa fase de sueño la denominaron sueño de Movimientos Oculares Rápidos o sueño MOR. Posteriormente Juvet (1959) la llamó Sueño Paradójico debido a la combinación de un umbral de despertar elevado, atonía muscular y un EEG desincronizado.

Los movimientos oculares del sueño paradójico ocurren como desviaciones binoculares sincrónicas que irrumpen en patrones repetitivos o salvas, las cuales describen trayectorias rectilíneas a diferencia de los movimientos lentos que son curvos (Schneider, 1978a), predominando los movimientos en dirección horizontal temporo-nasal (Schneider, 1978b).

Los movimientos oculares rápidos del sueño paradójico (MORP), pueden ser aislados o en forma de ráfagas. Las ráfagas (10% del total del sueño paradójico) se caracterizan por 5 a 10 o hasta 50 movimientos seguidos (Hodes, 1964). La cantidad de movimientos aumenta en los últimos episodios del SP (Ktonas, Bonilla y Boukadoum, 1981; Takahashi y Atsumi, 1997).

La frecuencia descrita para los MORP va desde 4.2 hasta 25.4 por minuto (Aserinsky, 1971; Ornitz, Forsythe y Pena, 1973; Benoit, Parot y Garma, 1974; Schneider 1978a; McPartland, Kupfer, Coble, Shaw y Spiker, 1979; Coble, Reynolds, Kupfer y Houck, 1987; Ehlers y Kupfer, 1989; Reynolds, Buysse y Kupfer, 1990; Takahashi y Atsumi, 1997). Takahashi y Atsumi (1997) encontraron que en el 69% de las ráfagas el intervalo entre MORPs es de 1.4 s y entre los movimientos aislados es de 9.16 s. El intervalo promedio, tanto de movimientos aislados como en ráfagas, es de 3.74 s; el 80% del total de los MORP tienen un intervalo de 2.6 s y el 90% un intervalo menor de 7 s.

El globo ocular tiene una deflexión entre 5 y 30 grados abajo de la línea intercantal (Jacobs, Feldman y Bender, 1971) y los MORP pueden ser horizontales (5-15%), verticales (25-35%) y oblicuos (55-65%). La densidad de los movimientos oculares (definida como el número de movimientos oculares por minuto) horizontales es de 8.419 y de los verticales es de 11.63 (Lucidi *et al.* 1996).

El 46% de los movimientos oculares tienen una duración entre 75 y 100 ms según Takahashi y Atsumi (1997) y de 74.3 ms para los movimientos de 5.5° y de 121.6 ms para los de 11° según Aserinsky y colaboradores (1985). Por otro lado se ha descrito que la velocidad máxima es proporcional a la amplitud de los movimientos oculares (Jacobs *et al.* 1971), la velocidad descrita por Aserinsky y colaboradores (1985) es de 149.8 ± 6.6 °/s para los movimientos de 5.5° y de 180.2 ± 8.1 °/s para los de 11°. Takahashi y Atsumi (1997) observaron que los movimientos oculares tienen una velocidad promedio de 58.73 y que el 83 % de los movimientos tienen una velocidad menor a 90 °/s y el 91 % una velocidad de 120 °/s. La pendiente de los movimientos oculares es de 7.15 gra/s/gra (Herman *et al.* 1983).

Aunque siempre se ha descrito que los movimientos oculares durante el sueño paradójico son conjugados, en un estudio en monos, Zhou y King (1997) encontraron que un 93.4 % del tiempo los globos oculares divergen; el 77% de los movimientos horizontales y 51% de los verticales son divergentes y en ocasiones monoculares.

Soh, Morita y Sei (1992) han descrito en el gato, que durante el sueño paradójico el 61.9% de los movimientos oculares rápidos son en forma aislada, el 38.12 % en ráfagas y que el número de movimientos oculares por ráfaga es de 4.6. Los movimientos horizontales son más frecuentes que los movimientos verticales y presentan una pendiente de 1.81 grados por segundos por grado (Jeannerod y Mouret, 1963).

Vanni-Mercier y Debilly (1998) han observado que los movimientos oculares en los gatos durante el sueño se presentan en ráfagas de 43.76 núm/m. (± 4.09) y aislados de 4.9 núm/m. (± 0.47) con una amplitud promedio de los movimientos aislados de 5.31 gra. (± 0.42) y la amplitud para las ráfagas es de 3.93 gra. (± 0.29). También han descrito que se presentan 5.4 núm/m. (± 0.47) en dirección hacia la izquierda y 4.4 núm./m. (± 0.47) en dirección hacia la derecha, para los movimientos oculares aislados, y para los movimientos en ráfagas en promedio se presentan más a la izquierda (46.26 núm/m. ± 3.52) que hacia la derecha (41.26 núm/m. ± 4.66). La pendiente que se observa en los movimientos oculares en los gatos es de 26.69 ± 1.12 gra/s/gra para los movimientos aislados y 37.41 ± 0.92 gra/s/gra para los movimientos oculares en ráfagas.

Las características descritas han llevado a la conclusión de que los MORP son movimientos sacádicos como los de la vigilia durante la observación de objetos (Jeannerod y Mouret 1962) aunque de menor amplitud y más lentos (Aserinsky *et al.* 1985).

MECANISMOS RELACIONADAS CON LA GENERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS EN VIGILIA (MORv).

Músculos y núcleos motores oculares

El movimiento ocular es el resultado de una integración sensoriomotora que ocurre en todos los niveles del sistema nervioso y se manifiesta por la activación de los efectores que son los músculos extra-oculares (López-Antúnez, 1979).

Los músculos extra-oculares participan en el movimiento ocular rápido tanto en vigilia como en sueño. La rotación ocular puede ser de tres tipos horizontal, vertical y torsional. El movimiento torsional es relativamente más pequeño en comparación con los otros dos.

Todos los músculos actúan en forma sinérgica, para realizar el movimiento adecuado de los ojos (cuadro 1 y Fig. 1).

Los músculos extra-oculares están directamente innervados por axones que provienen de los núcleos oculomotores y que viajan por los pares craneales (cuadro 2) oculomotor (III), tróclea (IV) y abducens (VI) o motor ocular externo (VI).

El nervio oculomotor se divide en rama superior e inferior. La superior innerva el músculo recto superior y el elevador superior del párpado. La rama inferior innerva los músculos medios e inferiores y el músculo oblicuo inferior. Recibe aferencias de los fascículos longitudinal medio, provenientes del núcleo vestibular, intersticiales y comisurales, de la formación reticular, de la corteza y de los colículos superiores. El nervio tróclea, se decusa debajo de los colículos inferiores, e innerva al músculo oblicuo superior. El nervio *abducens* innerva el músculo recto lateral.

Cuadro 1: Músculos extra-oculares

Músculos Extra-oculares (López Antúnez)	Músculos Rectos	Superior: gira el globo ocular hacia arriba y produce aducción
		Inferior: gira el globo ocular hacia abajo y produce aducción.
		Medial: mueve el globo ocular hacia la línea media.
		Lateral: mueve el globo ocular hacia fuera.
	Músculos Oblicuos	Superior: dirige el ojo hacia abajo y afuera. Corrige la acción aductora de los músculos rectos.
		Inferior: dirige el ojo hacia arriba y afuera. Corrige la acción aductora de los músculos rectos.

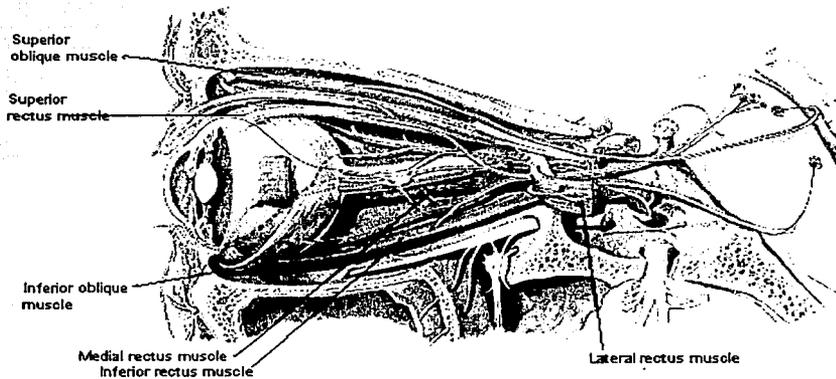


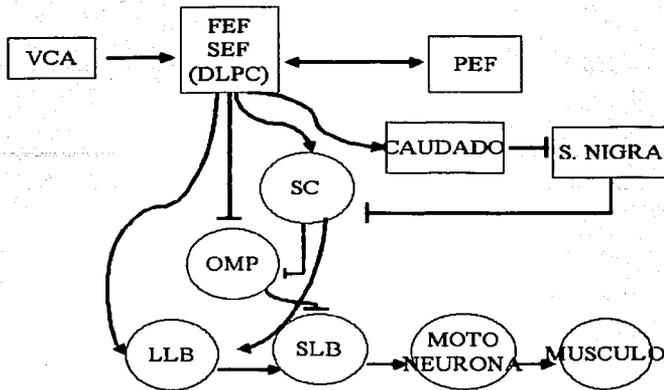
Fig. 1 Representación de los músculos extrínsecos del ojo, así como los núcleos de los pares craneales que los innervan. (Tomado de Netter, 1995 versión 1.1 de CD).

FALLA DE ORIGEN

En el tallo cerebral se encuentran los núcleos oculomotores, como se describe en el cuadro 2. Además de estos núcleos, el núcleo vestibular participa en la respuesta optocinética y se ha dicho que posiblemente también participe en los movimientos de seguimiento uniforme (*Smooth pursuit*) y el núcleo intersticial de Cajal y el núcleo perihipogloso están involucrados en el mantenimiento de la mirada fija (Leigh y Zee 1999). El núcleo fastigiado y el vermis participan en forma conjunta en la calibración de la producción de la sácadas (Moschovakis, Scudder y Highstein, 1996).

Cuadro 2: Pares Craneales que participan en los movimientos oculares.

Nervio Craneal (López Antúnez)	Función	Localización núcleo	Músculo Inervado
III Oculomotor	Reflejo de acomodación, esta relacionado con las conexiones intrahemisféricas entre la corteza visual y el campo frontal de los ojos.	Se encuentra en la sustancia gris periacueductal a nivel del colículo superior, Parte ventrolateral respecto al núcleo Edinger Westphal. Atraviesa el núcleo rojo.	<ul style="list-style-type: none"> • Oblicuo inferior • Recto inferior • Recto superior • Recto medial
IV Troclear (patético)		Se encuentra en la sustancia gris que rodea el acueducto cerebral a nivel del colículo inferior, dorsal al fascículo longitudinal medial. Emerge en la parte dorsal del neuro-eje.	<ul style="list-style-type: none"> • Oblicuo superior
VI <i>Abducens</i> (motor ocular externo)	Movimientos laterales del ojo	Nivel caudal del puente bajo el piso del cuarto ventrículo	<ul style="list-style-type: none"> • Recto lateral



Esquema 1 Control neuronal de las sácadas nivel subcortical. VCA corteza visual, FEF campo visual frontal; SEF campo visual suplementaria, DLPC corteza frontal dorsolateral, PEF campo visual parietal, SC colículos superiores, OMP células omnipausa, LLB células de largo-inicio, SLB células de corto-inicio.

Estructuras subcorticales

Los núcleos oculo-motores reciben influencias tanto activadoras como inhibitorias de estructuras localizadas en el tallo cerebral (esquema 1) descritas por (Moschovakis *et al.* 1996; Leigh y Zee 1999).

Para la generación de los MORv horizontales participan neuronas localizadas en la formación reticular en la parte rostral del núcleo *abducens* (limitadas dorsalmente por el fascículo longitudinal medial (MLF) y ventralmente por el núcleo tegmental reticular del Puente). Para los MORv verticales participa el núcleo intersticial de Cajal o el área cercana al MLF y para todas las direcciones participa la parte caudal del puente. En estas regiones existen neuronas excitadoras e inhibitorias. Las neuronas excitatorias activan el núcleo abducen ipsilateral y las inhibitorias inhiben el abducen contralateral.

Las células inhibitorias descargan en un rango de 400 a 800 ms antes de los MORv, se desaceleran durante el movimiento y se silencian 10 ms antes de que termine el movimiento ocular. Las neuronas inhibitorias para los movimientos horizontales, se localizan caudal al núcleo *abducens* en el núcleo *paragiganto celularis dorsalis* de la porción dorsomedial rostral de la médula oblongada y mandan axones que cruzan en la línea media hacia las motoneuronas del abducen

FALLA DE ORIGEN

contralateral y a las interneuronas durante las sácadadas ipsilaterales. Así que las neuronas inhibitorias silencian la actividad en el músculo antagonista durante las sácadadas horizontales y las excitadoras activan al músculo agonista.

Las neuronas excitatorias se encuentran en la capa rostral (PPRF) al *abducens*, descargan a una alta frecuencia alrededor de 12 ms, antes del movimiento para las diferentes direcciones de movimientos, pero descargan preferentemente en las neuronas ipsilaterales a las sácadadas horizontales (*dorsomedial reticulares pontis caudalis*). Algunas de ellas inician la descarga de 8-10 ms antes del MORv a las cuales se les llaman de corto-inicio, y otras neuronas inician la descarga 40-100 ms antes del movimiento ocular que son llamadas de largo-inicio.

Otras neuronas de largo inicio se encuentran en el mesencéfalo y reciben proyecciones de los colículos superiores. Ellas proyectan a las células excitatorias del puente e inhibitorias de la médula y a las neuronas omnipausa; ellas también proyectan al núcleo *reticularis tegmenti pontis* (NRTP), y descargan antes y durante las sácadadas.

Las neuronas omnipausa localizadas en la formación reticular pontina, con mayor precisión en el núcleo del Rafé *interpositus* (parte caudal del Puente) participan en el control de la movimiento ocular. La neuronas omnipausa, descargan tónicamente (100-200 Hz) y dejan de disparar antes y durante los MORv (se da una pausa de aquí su nombre, también se silencian durante los parpadeos). El núcleo de Rafé *interpositus* recibe proyecciones del polo rostral de los colículos superiores, tanto en gatos (Ohtsuka y Nagasaka, 1999) como en monos (Büttner-Ennever, Horn, Henn y Cohen, 1999), del campo visual frontal (CVF) (Stanton, Deng, Goldberg y McMullen, 1989), del campo visual suplementario (CVS) (Shook, Schlag-Rey y Schlag, 1988) y de la formación reticular central mesencefálica. El CVF hiperpolariza estas neuronas causando potenciales postsinápticos inhibitorios desde 15.9 ms antes hasta el final de la sácada.

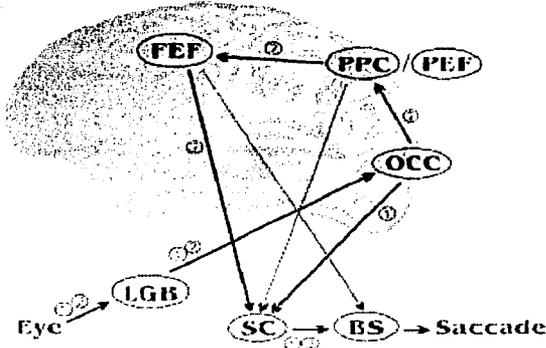
Las neuronas en el colículo superior descargan 20 ms antes de MORv activando a las neuronas de largo-inicio e inhibiendo a las omnipausa. El colículo superior recibe directamente proyecciones de la retina, del pedúnculo-pontino tegmental, del núcleo tegmental lateral- dorsal, de la substancia nigra, del CVF (Mize, 1996) y del CVS (Segraves, 1992). Las neuronas del CVF pueden ser ortodrómicamente activadas por la estimulación de los colículos superiores (Sommer y Wurtz, 1998).

Corteza cerebral

Las sácadadas son controladas por una red de distribución cortical (esquema 2) que incluye nodos en las regiones frontales y parieto-occipital. Dos áreas principales han sido descritas en la corteza frontal que participan en la generación de los MORv en los monos: el CVF y el CVS (Schall, Morel y Kaas, 1993) y otra región frontal, la corteza prefrontal dorsolateral (DLPC) que

contribuye a la programación de la sácada para recordar la localización del estímulo (Funahashi, Bruce y Goldman-Rakic, 1991).

La localización del CVF en el mono cebus, corresponde las áreas 8A y 45 del macaco. Se ha relacionado la parte central (área 8A) con los MORv de amplitud media, la parte lateral (área 45) con los MORv cortos y la parte medial del CVF (área 8A) con los MORv largos (Tian y Lynch, 1996).



Esquema 2 Control neuronal de las sácaras a nivel cortical. LGB núcleo geniculado lateral, OCC corteza occipital, PPC corteza posterior parietal, PEF campo visual parietal, FEF campo visual frontal, SC colículos superiores, BS tallo cerebral. (Tomado de Broerse *et al.*, 2001)

En diversos estudios realizados en monos utilizando estimulación del CVF (Tehovnik, 1999), inactivación reversible con musimol (Dias y Segraves, 1999) o lidocaina (Sommer y Tehovnik, 1997), ablación (Schiller y Chou, 1998) y registro unitario (Hanes, Patterson y Schall, 1998; Mushiake, Fujii y Tanji, 1996; Schall, 1991; Bon y Lucchetti, 1992) han demostrado una fuerte participación del CVF en la generación de los diferentes tipos de MORv voluntarios, así como para que se lleve a cabo la fijación de la mirada.

Las neuronas del CVF que participan en el movimiento pre-sacádico descargan 52 ms antes de la sácada (Umeno y Goldberg, 1997). Los registrados obtenidos por Thompson y colaboradores en 1996, describen que las neuronas descargan en promedio 67 ms antes (un rango de 35 ms mínimo y máximo de 138 ms). Las neuronas del CVF tienen conexiones directas con los colículos superiores (Schlag-Rey, Schlag y Dassonville, 1992) y con los centros pontinos (Segraves, 1992;

TEXAS A&M
FALLA DE ORIGEN

Segraves y Park, 1993). Estas neuronas identificadas por activación antidrómica, muestran un pico de activación a los 13 ms antes del movimiento sacádico (Segraves y Park, 1993).

Existen evidencias de la participación de la corteza dorsomedial frontal (DMFC), cercana a la CVS, por inactivación reversible con lidocaina (Sommer y Tehovnik, 1999), por ablación (Schiller y Chou, 1998) y por registro unitario (Bon y Lucchetti, 1992) en secuencia complejas de sácadas y en la fijación de la mirada, pero no en sácadas simples. El CVS está involucrado en tareas de tipo oculomotor o de combinación ojo-brazo (Mushiaké *et al.* 1996). La DMFC contiene un mapa representativo de la posición de los ojos en coordenadas craneotópicas para mantener la posición ocular (Tehovnik y Lee, 1993).

Las neuronas del CVS disparan con mayor anticipación en tareas de antisácadas que antes de las prosácadas (Schlag-Rey, Amador, Sánchez y Schlag, 1997) y más tempranamente que las neuronas del CVF (Hanes, Thompson y Schall, 1995); sin embargo, la intensidad de estimulación eléctrica necesaria para evocar una sácada en el CVS es más alta que la necesaria en el CVF (Tehovnik y Sommer 1997).

Considerando las diferencias entre los primates y los gatos el límite ventral del surco central en el área 6^ª alfa puede ser considerada como el área CVF de los felinos (Weyand, Updyke y Gafka, 1999; Weyand y Gafka, 1998).

El surco lateral intraparietal (LIP) y la pared lateral del LIP están involucrados en el cálculo de la sácada desde el punto de fijación inicial al estímulo en sácadas voluntarias (Mushiaké, Fujii y Tanji, 1999).

El CVF recibe proyecciones del CVS, del campo visual parietal, del área temporal superior media, de la región del surco principal (Tian y Lynch, 1996) y de la corteza occipital. Dos vías separadas llevan información de la corteza primaria visual a otras regiones corticales visuales y convergen en el CVF. La corteza temporal (inferotemporal, límite ventral y fondo del surco superior temporal) que proyecta principalmente al área lateral del CVF (área 45) es importante para la visión central y para los MORv pequeños, y la corteza parietal (surcos intraparietal) que proyecta al área medial (área 8a) y lateral del CVF (área 45 y 46) es importante para la visión periférica y para los MORv amplios (Bullier, Schall y Morel, 1996; Schall *et al.* 1993).

Las proyecciones corticales del CVF han sido descritas a la corteza del cíngulo, al área premotora, al área prefrontal lateral, a la corteza orbitofrontal, al *operculum*, a la corteza parietal posterior, a la corteza temporal lateral, a la corteza temporal inferior, al área parahipocampal y a la región insular (Morecraft, Geula y Mesulam, 1993) y al *striatum* (Parthasarathy, Schall, Graybiel, 1992). La región ventrolateral del CVF (provoca sácadas pequeñas) proyecta al área intraparietal, parte parietal del área visual V3A en la base del área visual temporal superior, área temporal

medial, área temporal superior media, área temporal inferior, área occito-temporal y V2, V3, y V4. La parte dorsomedial del CVF (provoca sácadas largas) proyecta al área parietal (7A), LIP, VIP y parte medial parietal PE, temporal superior, temporal superior polisensorial, V2 y parte posterior del área cingular 23b (Stanton, Bruce y Goldberg, 1995).

Estudios de neuroimagen en el ser humano

Para poder estudiar los movimientos oculares en el ser humano se ha recurrido a las técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI). Algunos autores coinciden en algunas estructuras que se activan en diferentes condiciones.

- a) Para las sácadas provocadas por un estímulo, las estructuras que muestran activación son:
- El campo visual frontal (CVF) (Anderson *et al.* 1994; Sweeney *et al.* 1996; Bodis-Wollner *et al.* 1997; Petit, Clark, Ingeholm, y Haxby, 1997; Luna *et al.* 1998; Muri *et al.* 1998; O'Driscoll *et al.* 1998; Petit y Haxby, 1999; Rosen *et al.* 1999; Berman *et al.* 1999).
 - El campo visual suplementario (CVS) (Luna *et al.* 1998; Doricchi *et al.* 1997; Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999; Berman *et al.* 1999).
 - El área parietal inferior y la superior (Luna *et al.* 1998; Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999) el surco intra-parietal (Luna *et al.* 1998; Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999; Petit y Haxby, 1999; Berman *et al.* 1999).
 - El Precuneus (Luna *et al.* 1998; Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999; Petit y Haxby, 1999)
 - La corteza temporal media (Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999; Petit y Haxby, 1999) y la corteza temporal superior medial (Anderson *et al.* 1994; Petit *et al.* 1997; Rosen *et al.* 1999; Petit y Haxby, 1999).
 - La corteza pre-estriada (Anderson *et al.* 1994; Sweeney *et al.* 1996).
 - La parte lenticular del putamen izquierdo (Sweeney *et al.* 1996).
 - La actividad en la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC), en cambio, disminuye (Sweeney *et al.* 1996).
- b) Para las sácadas iniciadas voluntariamente se ha encontrado activación en:
- El CVF (Petit *et al.* 1996; Sweeney *et al.* 1996; Bodis-Wollner *et al.* 1997; Dejardin *et al.* 1998; Culham *et al.* 1998; Grosbras, Lobel, Van de Moortele, LeBihan, y Berthoz, 1999); Law, Svarer, Rostrup y Paulson en 1998 mencionan que solamente en el hemisferio derecho.

- El CVS (Petit *et al.* 1996; Bodis-Wollner *et al.* 1997; Dejardin *et al.* 1998; Law *et al.* 1998) pero Grosbras y colaboradores en 1999 describen que se activa solamente en el hemisferio izquierdo.
- La parte lenticular del putamen (Petit *et al.* 1996; Law *et al.* 1998; Dejardin *et al.* 1998), Grosbras y colaboradores (1999) describen que es solamente el derecho.
- El cerebelo (Petit *et al.* 1996; Law *et al.* 1998; Grosbras *et al.* 1999).
- El tálamo (Law *et al.* 1998); Petit y colaboradores en 1996 mencionan que solamente se activa el tálamo derecho. El área motora suplementaria (Petit *et al.* 1996).
- La corteza estriada (Bodis-Wollner *et al.* 1997) y el cuneus (Law *et al.* 1998).
- El colículo izquierdo (Law *et al.* 1998).

c) En estudios realizados con PET, en que el objetivo es realizar sácadas recordando el estímulo se ha descrito que se activa adicionalmente a las regiones anteriores, la corteza dorsolateral prefrontal y la ínsula (Anderson *et al.* 1994; O'Sullivan, Jenkins, Henderson, Kennard, y Broks, 1995; Sweeney *et al.* 1996; Petit *et al.* 1996). En cambio si se imaginan las sácadas hay mayor activación en el CVF con fMRI (Bodis-Wollner *et al.* 1997) y en CVS y CVF con PET (Lang *et al.* 1994; Law *et al.* 1998).

d) En las antisácadas y en la supresión de las sácadas se observa mayor activación en el CVF y en la corteza dorsolateral prefrontal con fMRI (Muri *et al.* 1998), en el CVS, CVF, corteza dorsolateral prefrontal, giro frontal inferior, región caudal del cíngulo, corteza parietal derecha, lóbulo parietal superior e inferior, surco intra parietal, tálamo y putamen con PET (O'Driscoll *et al.* 1995; Doricchi *et al.* 1997; Luna *et al.* 1998; Petit *et al.* 1998).

e) En la atención viso-espacial y el aprendizaje de secuencias de sácadas, se incrementa la actividad en CVF, corteza dorsolateral prefrontal, parietal posterior, lóbulo parietal superior, precuneus, surco intraparietal, cíngulo, ganglio basal, tálamo, corteza medial temporal, ínsula anterior y cerebelo realizado con fMRI (Culham *et al.* 1998; Gitelman *et al.* 1999; Rosen *et al.* 1999) Con PET se observó activación en el parietal derecho al tener atención en el hemicampo izquierdo y activación en ambos parietales con atención en el hemicampo derecho (Corbetta, Miezin, Dohmeyer, Shulman y Petersen, 1991). En el caso de movimientos de seguimiento uniforme se observa activación en CVF, corteza frontal superior izquierda, corteza temporo-occipital izquierda, parietal inferior, precuneus, surco intra-parietal, corteza temporal inferior y medial, y área 6 de Brodman (Cheng, Fujita, Kanno, Miura y Tanaka, 1995; O'Driscoll *et al.* 1998).

Estudios de actividad eléctrica cortical antes, durante y después de las sácadas en el ser humano.

Se han descrito tres tipos de actividad eléctrica relacionada con los MORv.

a) La actividad pre-sácada. La variación contingente negativa (CNV) (descrito por primera vez por Walter, Cooper, Aldridge, McCallum, y Winter en 1964) onda de expectancia y el potencial preparatorio (Kornhuber y Deecke, 1965) son cambios de negatividad lentos que pueden observarse 1-2 s antes de emitir una respuesta. Ambos pueden ser considerados como un correlato cerebral de la activación previa a los procesos cognoscitivos y la conducta dirigida a metas, y a procesos voluntarios motores. Una onda negativa lenta previa a la ejecución de las sácadas, pero no lateralizada, se ha registrado en humanos en las áreas frontales y parietales con predominancia en los frontales (Kurtzberg, y Vaughan, 1982; Thickbroom y Mastaglia, 1985; Moster y Goldberg, 1990; Evdokimidis, Mergner, y Lücking, 1992; Evdokimidis, Liakopoulos, Constantinidis, y Papageorgiou, 1996; Jagla, Zikmund, y Kundrat, 1994; Gómez, Atienza, Gómez, y Vázquez, 1996; Everling, Krappmann, Spantekow y Flor, 1996; Everling, Krappmann y Flohr 1997; Wauschkhun, Wascher y Verleger, 1997), con amplitud máxima 650ms (Kurtzberg, y Vaughan, 1982) o 800 ms antes del inicio de la sácada (Moster y Goldberg, 1990). Este potencial negativo, está localizado en el CVF y en el área motora suplementaria (SMA). Se ha registrado también con electrodos subdurales en pacientes (Sakamoto, Luders y Burgess, 1991). La negatividad es mayor antes de las sácadas con tiempo de reacción rápidos, mientras que las sácadas con tiempos de reacción lentos son precedidas por un potencial positivo (Everling *et al.* 1997).

En algunos estudios se ha observado una actividad positiva de 100 a 200 ms antes de la sácada (Kurtzberg, y Vaughan, 1982) en la región parieto-occipital después de la negatividad en las áreas frontales (Thickbroom y Mastaglia, 1985; Moster y Goldberg, 1990) y un potencial negativo temporo-occipital (Everling *et al.* 1996) entre 350 y 500 ms después de la descarga (Wauschkhun *et al.* 1997).

B) El potencial de espiga. Justamente antes del inicio y durante la sácada se registra un potencial rápido positivo con pico entre 10 ms a 40ms después del inicio de la sácada (Kurtzberg *et al.* 1982) con amplitud proporcional a la amplitud de la sácada (Itsuki *et al.* 1991). En registros intracraneanos no se registra (Sakamoto *et al.* 1991). Estos tiempos junto con la lateralización focal frontal y su distribución a nivel del cuero cabelludo sugieren un origen cercano a la órbita (Moster y Goldberg, 1990), probablemente en la región que innerva a los músculos oculares (Riemslog, Van der Heijde, Van Dongen y Ottenhoff, 1988). Los modelos computacionales del potencial de espiga también sugieren que representa la actividad sumatoria de la unidad motora en los músculos extraoculares reclutados por las neuronas motoras (Thickbroom y Mastaglia, 1987).

C) Eventos eléctricos post-sacádicos. Inmediatamente después de la sácada se presentan dos potenciales positivos que están asociados con los movimientos oculares o con las ondas lambda, uno después del inicio del movimiento y otro después del final del movimiento (Thickbroom *et al.* 1991). El primer potencial tiene latencias entre 65 ms según Skrandies y Laschke (1997) y entre 140 ms a 150 ms según Miyauchi, Takino, Fukuda y Torii, (1987). El segundo componente tiene latencias entre 74 ms después del final del movimiento (Thickbroom, Knezewic, Carroll y Mastaglia, 1991) o 260-310 ms después del inicio del movimiento (Miyauchi *et al.* 1987). Las ondas lambda se han interpretado como potenciales evocados visuales como resultado del movimiento de la imagen visual en la periferia de la retina a la fovea durante la sácada. Las latencias de los picos de la onda lambda son similares a la de los potenciales evocados visuales (Thickbroom *et al.* 1991).

Mecanismos relacionados con los movimientos oculares del sueño paradójico.

Las investigaciones sobre los mecanismos que generan los movimientos oculares del sueño paradójico no son numerosos, en cambio, los mecanismos neurofisiológicos que participan en la generación del SP especialmente los que participan en la generación de las ondas ponto-geniculo-occipitales (PGOs), uno de los fenómenos fásicos más notable que está asociado temporalmente con los MORP se han estudiado extensamente en el gato. Jouvet demostró desde 1962 que ni la corteza ni los colículos superiores son necesarios para el sueño paradójico, ya que esta etapa del sueño, así como los movimientos oculares rápidos persisten en gatos decorticados y después de la sección ponto-mesencefálica. Por lo tanto, las investigaciones sobre los mecanismos del sueño paradójico se han enfocado principalmente a estudiar las estructuras colinérgicas en el tallo cerebral como la región laterodorsal tegmental (LTD) y el pedúnculo pontino tegmental (PPT) o área X.

Jouvet y Michel en 1959 dieron a conocer en los gatos los PGOs como espigas que ocurren espontáneamente en la formación reticular pontina; se registraron primero en el puente donde, presentan un voltaje entre 100 y 200 μV y una duración de 100 ms (Jouvet, Michel, y Courjon, 1959). Posteriormente se observaron en el núcleo geniculado lateral, con un voltaje entre 200 y 300 μV y una duración de 50 ms (Mikiten, Niebyl, y Hendley, 1961) y en la corteza occipital (Mouret, Jeannerod, y Jouvét, 1963). En la corteza occipital estas espigas tienen un voltaje entre 100 y 500 μV con una duración entre 15 y 20 ms.

Estos potenciales presentan una estrecha relación temporal con fenómenos fásicos periféricos como los movimientos oculares (ver más adelante), así como las contracciones de los músculos del oído medio (Dewson, Dement, Wagener y Nobel, 1967), mioclonías de los músculos esqueléticos (Gassel, Ghelarducci, Marchiafava, y Pompeiano, 1964) y modificaciones transitorias de las frecuencias cardíacas y respiratorias (Calvo, Contreras, y Fernández-Guardiola, 1973; Orem y Barnes, 1980).

Las ondas PGOs pueden ocurrir aisladas o en forma de ráfagas y además constituyen el primer signo de aparición (30 a 60 segundos antes) de un episodio de Sueño Paradójico (Thomas y Benoit, 1967). Se ha demostrado que los PGOs no solo se observan en la vía visual, sino también, en otros núcleos talámicos, como el núcleo pulvinar, la corteza parietal, la amígdala, el hipocampo, la circunvolución del cíngulo (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984) y los colículos superiores (Jeannerod, Mouret y Jouvét, 1965).

Las células colinérgicas y colinoceptivas de la región peribraquial son primordiales para la generación de los PGOs y en la inducción del sueño paradójico, Datta, Calvo, Quattrochi y Hobson en 1992 demostraron que la respuesta colinérgica de la región parabraquial provoca la instalación de los PGOs independientemente de los estados del sueño durante tres días en el gato. Está

manipulación siempre va seguido del aumento significativo del sueño paradójico durante los 6 a 8 días posteriores a la estimulación (Calvo, Datta, Quattrochi y Hobson, 1992).

La destrucción de la región peribraquial produce una supresión completa de las PGOs en la región tálamo-cortical (Sakai, Kanamori y Jouvet, 1976; Laurent, Cespuglio y Jouvet, 1974). El disparo neuronal del generador de las PGOs en el puente se mantiene por la región caudolateral peribraquial y por el área subcoeruleus (Saito, Sakai y Jouvet, 1977; Sakai, Kanamori y Jouvet, 1976). La transferencia neuronal del generador pontino de las PGOs se localiza en las neuronas colinérgicas del LTD y PPT. El núcleo del pedúnculo pontino tegmental es una estructura mesopontina que contiene predominantemente neuronas colinérgicas. Datos fisiológicos indican que estas neuronas descargan al tálamo durante el sueño paradójico (Higo, Ito, Fuchs y McCarley, 1990; Calvo *et al.* 1992; Datta, 1997). Las neuronas PGOs-on (PGO ejecutivas o PGOs de ráfagas) proyectan directamente a las neuronas colinérgicas del núcleo geniculado lateral en la parte dorsal (De Lima y Singer 1987).

Las ondas PGOs en el NGL consisten de un potencial negativo seguido de un potencial positivo de larga duración. En registros unitarios, el relevo neuronal de NGL muestra una despolarización entre 200 –300 ms seguido por una hiperpolarización de 50-60 ms con un retraso de 40-80 ms entre los dos potenciales (Steriade y Deschenes, 1988).

Las PGOs talámicas involucran una excitación directa nicotínica de las neuronas de NGL, provocada por neuronas colinérgicas del tallo cerebral y una inhibición intratalámica (interneuronas) probablemente causada por interneuronas GABAérgicas localizadas en el NGL (Ruch-Monachon, Jalfre y Haefely, 1976). Hu, Steriade y Deschenes, (1989) han demostrado que la aplicación iontoforética en NGL de un antagonista nicotínico abole las ondas PGOs talámicas.

Se ha propuesto que los PGOs se generan en la región pontina y se propagan hacia los núcleos oculomotores de los pares craneales III, IV y VI (Costin y Hafemann, 1970) para provocar los movimientos oculares del sueño paradójico (Brooks y Bizzi, 1963; Cespuglio, Laurent y Calvo, 1976).

En los gatos las ondas PGOs aisladas del puente son seguidas por una sácada ipsilateral y contralateral al PGO en el núcleo geniculado lateral (NGL). Cespuglio, Laurent y Jouvet (1975) describieron la secuencia temporal de eventos, para los movimientos oculares horizontales durante el sueño paradójico y las ondas PGOs: Las espigas PGOs aisladas registradas en el NGL tienen una latencia de 6.9 ms entre el NGL derecho e izquierdo, disparando primero el ipsilateral al movimiento. Este retardo corresponde con la velocidad de propagación (2 a 4 ms) y el calibre de la fibra de 1-4 micras. Los PGOs, ipsilaterales al generador pontino, en NGL es precedido por un potencial inhibitorio ipsilateral (al generador pontino) núcleo *abducens* (bifásico potencial con una

duración de 100 a 150 ms) y una inhibición al músculo recto lateral ipsilateral y por un potencial excitatorio (monofásico 100 a 140 ms de duración) de contralateral al núcleo *abducens* y activación del músculo recto lateral controlateral. El potencial excitatorio del núcleo *abducens* contralateral aparece a 3.6 ms después del PGO pontino, la activación contralateral del músculo recto lateral después de 12.1 ms, EL PGO ipsilateral (al generador pontino) del NGL después de 14.9 ms y el contralateral después de 20.09 ms En la corteza occipital el PGO (ipsilateral al generador pontino) ocurre a las 23.5 ms después.

El curarizar a los músculos oculares no afecta los potenciales centrales. En el caso de las ondas PGOs aisladas el disparo de cada generador pontino alterna cada 80 ms seguido de una sácada en dirección opuesta. En el caso de las ráfagas de PGOs se puede traslapar en el tiempo y ellas aparecen bilateralmente sincronizadas con el NGL.

En el campo central tegmental (FTC), las neuronas de largo-inicio descargan entre 100-380 ms (media 200 ms) antes del área peribraquial a 10-40 Hz antes de PGOs. El 16% de las neuronas peribraquiales descargan entre 10 y 30 ms antes de las PGOs, el 20% antes de 30-70 ms. La descarga de las neuronas de los colículos superiores ocurre 100-200 ms después de la fase positiva de los PGOs (Paré, Hazrati, Parent y Steriade, 1990).

Se ha identificado neuronas con descargas relacionadas con las ondas PGOs de corto-inicio y de largo-inicio. Las neuronas PGOs-on de corto-inicio en el área peribraquial descargan grupos de 3 a 5 espigas entre 10 y 25 ms antes del inicio del componente negativo ipsilateral de las ondas PGOs del NGL (McCarley, Nelson y Hobson, 1978; Sakai y Jouvét, 1980; Nelson, McCarley y Hobson, 1983; Sakai, 1985). Las neuronas de largo-inicio registradas en la formación reticular medial pontina y en el núcleo tegmental reticular, descargan entre 50 y 150 ms antes (McCarley e Ito, 1983; Higo *et al.* 1989). En PPT y LTD algunas células disparan tónicamente durante el sueño paradójico en épocas sin PGOs y detienen su disparo antes y durante las ondas PGO del NGL, o células PGO-off. Estas probablemente sean GABAérgicas.

Algunas evidencias sugieren que estas neuronas son homólogas a las neuronas que participan en las sácadas en vigilia. Durante el sueño paradójico tónico las neuronas de disparo corto y largo que están activas durante la vigilia, están silentes durante sueño de ondas lentas y en el principio de sueño paradójico vuelven a disparar (Pivik, McCarley y Hobson, 1977).

En los gatos las neuronas del núcleo *abducens*, y de las moto-neuronas inter-nucleares reducen la descarga, en los monos reduce alrededor de 50%. Las neuronas de corto inicio reducen su disparo y esto hace que las diferencias con las neuronas de largo disparo desaparecen. Las neuronas tónicas del puente permanecen calladas mientras las neuronas tónicas vestibulares no tienen cambio.

Estos resultados sugieren que las PGOs son eventos pre-sacádicos. Sin embargo Vanni-Mercier y Debilly (1998) proponen que ambos fenómenos son generados como un todo por una estructura común en el tegmento pontino caudo-ventral, y que el circuito de los PGOs y de los movimientos oculares sería no en serie sino en paralelo coordinando simultáneamente a los dos fenómenos, PGOs y movimientos oculares.

Evidencias de los cortes sagitales a nivel del tegmento pontino y de la comisura preóptica junto con hemisecciones a nivel del núcleo *reticularis pontis caudalis* han permitido describir vías tanto ipsilaterales como contralaterales al NGL. La hemisección rostral del generador pontino y sección sagital de la decusación supraóptica abole las PGO contralateral (Laurent *et al.* 1972). Con esa preparación la activación del músculo recto lateral no está sincronizado al generador pontino ipsilateral, ni al NGL ipsilateral a los PGOs, mientras que la activación del *abducens* contralateral y el recto lateral están sincronizados al generador pontino (Cespuglio *et al.* 1976). Pero con precisión no se tiene la vía determinada; las dos posibilidades pueden ser el fascículo medial lateral (Perenin y Jeannerod, 1971), o el fascículo intermediario, catecolaminérgico, que se origina en el núcleo subcoeruleus y parabraquial *medialis* (Cespuglio *et al.*, 1976).

En el humano, la existencia de los PGOs no ha sido plenamente demostrado. Se han realizado varios intentos para demostrar la existencia de potenciales corticales equivalentes a los potenciales PGO de otras especies animales. Salzarulo, Lairy, Bancaud y Munari en 1975 demostraron que al registrar la corteza estriada durante el sueño paradójico, aparecen potenciales parecidos a los PGO. Estas espigas ocurren antes de los movimientos oculares y además se pueden registrar cerca de las diferentes estructuras de la corteza visual, con una duración semejante a las del gato y parecidas a las sácadas en vigilia en el humano (McCarley, Winkelman y Duffy, 1983).

Los estudios de McCarley consistieron en registrar los potenciales de los movimientos oculares durante sueño paradójico; con este objeto promedió el EEG de -40 ms antes del movimiento ocular a 120 ms después. Alrededor de 27.4 ms antes del movimiento ocular obtuvo una onda positiva en las regiones occipitales contralaterales seguida de otra onda positiva con un pico a los 7-6 ms alrededor del inicio del movimiento ocular y que termina 12 ms después del movimiento. En el lóbulo frontal ipsilateral encontró una espiga positiva y después negativa, que inició -4.4 ms antes del movimiento con un poco máximo alrededor de 20 ms después del movimiento.

En otro estudio realizado por Niyama y colaboradores en 1988 registraron 16 electrodos y promediaron -100 ms antes del movimiento ocular a 300 ms después del movimiento ocular. Durante el sueño paradójico observaron una espiga positiva en las regiones centrales, parietales y occipitales y una negativa en la región frontal. La onda positiva inició alrededor de los 6.7 ms con

un pico a los 10 ms y una amplitud de 4.3 micV. La onda negativa inició a los 0.0 ms, con un pico a los 14.2 ms con 6.3 micV de amplitud. En Pz se registró un potencial positivo con el pico a los 205 ms, una duración de 100-150 ms y una amplitud de 4.3 micV. Durante los movimientos oculares en la obscuridad en vigilia ellos observaron una espiga positiva con un inicio similar. Durante los movimientos oculares voluntarios con luz, la actividad cerebral fue similar a la obtenida durante sueño paradójico pero el pico del componente positivo fue más temprano a los 171.7 ms y con mayor amplitud (13 micV) con la amplitud máxima en la corteza occipital semejante a la actividad lambda.

Miyauchi, Takino y Azakami en 1990 promediaron con 14 electrodos la actividad eléctrica desde -800 ms antes del movimiento ocular a 1200 ms después. Durante el sueño paradójico, observaron una espiga positiva a los 0.0ms sobre las regiones parietales y occipitales, un componente positivo a los 185 ms en Cz y un componente negativo a los 329 ms predominantemente en regiones posteriores. Ellos estimularon también con luz durante el sueño paradójico y encontraron un componente a los 236 ms y un componente negativo a los 411 ms, ambos con amplitud máxima en Cz; en las regiones occipitales obtuvieron una onda positiva a los -170 ms y una onda negativa a los 325 ms Ellos interpretan el potencial del sueño paradójico como un complejo K.

Los potenciales positivos descritos por estos autores de -7 a 12 ms corresponden a los tiempos al potencial de espiga y los descritos después del movimiento ocular corresponden con los tiempos de las ondas lambda más que con los tiempos de las ondas PGO.

Peigneux y colaboradores (2001) encontraron que el metabolismo cerebral evaluado con PET en el hombre se correlaciona positivamente con el número de movimientos oculares del sueño paradójico en el puente y en el núcleo geniculado lateral.

Hong, Gillin, Dow, Wu y Buchsbaum en 1995, analizaron con la técnica de PET datos obtenidos durante sueño paradójico y movimientos continuos oculares durante vigilia. El número de movimientos oculares durante sueño paradójico se correlacionó positivamente con el metabolismo de la glucosa en el campo visual frontal (CVF), la corteza dorsolateral prefrontal y frontal medial, el cíngulo, el precuneus, y la parte inferior del lóbulo parietal en el hemisferio derecho, y en los lóbulos parietales superiores en ambos hemisferios estructuras que se activan durante las sácadas de vigilia. En cambio el metabolismo se correlacionó negativamente en el lóbulo parietal inferior izquierdo. Los mismos resultados fueron obtenidos durante la vigilia excepto en el lóbulo parietal inferior, por lo tanto, ellos concluyen que las sácadas durante el sueño paradójico son movimientos que siguen las imágenes visuales.

Con lo anterior, podemos decir que en el ser humano sigue sin conocerse la participación de la corteza en la generación de los movimientos oculares del sueño paradójico, más que con métodos que tienen una resolución temporal pobre y que por lo tanto, no se logra tener con precisión la actividad cortical antes del movimiento ocular.

Actividad Metabólica Cerebral durante el Sueño.

Al utilizar la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) en humanos se ha observado que durante el sueño lento decreció la actividad metabólica en comparación con vigilia en ambos hemisferios (Meyer, Ishikawa, Hata y Karacan, 1987). Específicamente se ha encontrado una disminución en:

- Los lóbulos frontales en la parte medial, lateral, orbital, e inferior, en los parietales, en los temporales en la parte anterior medial y superior (Buchsbbaum *et al.* 1989; Maquet *et al.* 1990)
- Los occipitales en la región lateral y medial (Maquet *et al.*, 1990).
- El núcleo caudado, el putamen, (Buchsbbaum *et al.* 1989; Maquet *et al.*, 1990)
- El tálamo, el puente (Maquet *et al.*, 1990; Madsen, 1991)
- El cíngulo anterior (Buchsbbaum *et al.*, 1989; Maquet *et al.* 1990).

En cambio, Madsen (1991) describe un aumento metabólico en la corteza visual y en el área auditiva secundaria.

El análisis regional de la actividad metabólica durante el sueño paradójico en comparación con la vigilia ha mostrado cambios metabólicos diferentes del sueño lento y diferentes según las regiones cerebrales. La tasa metabólica decreció en:

- Los lóbulos frontales en la región dorsolateral (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998; Maquet *et al.*, 1996),
- La región orbital lateral (Braun *et al.* 1997; Braun, 1998),
- La región inferior, opercular, el giro angular y el giro supramarginal (Braun *et al.*, 1997),
- Los lóbulos occipitales (Buchsbbaum *et al.*, 1989),
- El cíngulo posterior (Buchsbbaum *et al.* 1989; Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998; Maquet *et al.* 1996)
- y en el núcleo caudado (Buchsbbaum *et al.* 1989).

Otras estructuras cerebrales en cambio incrementan su actividad metabólica:

- Los lóbulos occipitales en su parte extraestriada y fusiforme (Braun, 1998),

- La circunvolución infero-temporal lateral y la amígdala (Braun, 1998; Maquet *et al.* 1990),
- El giro parahipocampal y el hipocampo (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998),
- El cíngulo anterior (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Maquet *et al.* 1996),
- El operculum derecho del lóbulo parietal, el puente y el vermis (Maquet *et al.* 1996).

Como puede verse hay una coincidencia de varios trabajos en que la actividad metabólica durante el sueño paradójico es mayor en algunas estructuras que en otras como en el giro parahipocámpico y la amígdala, (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998; Maquet *et al.* 1996).

Algunos autores discrepan en el aumento o la disminución del metabolismo en algunas estructuras como en la ínsula posterior, el cíngulo anterior (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998; Maquet *et al.* 1996), el área dorso lateral prefrontal (Buchsbaum *et al.* 1989; Braun *et al.* 1997), los lóbulos parietales (Buchsbaum *et al.* 1989; Meyer *et al.* 1987) y los lóbulos temporales (Buchsbaum *et al.* 1989; Meyer *et al.* 1987).

Durante el sueño paradójico en comparación con el sueño lento, se incrementa la actividad metabólica en:

- Los lóbulos frontales, parietales y occipitales (Buchsbaum *et al.* 1989) en especial en la corteza prefrontal medial (Buchsbaum *et al.* 1989; Braun *et al.* 1997),
- El tálamo, áreas paralímbicas y límbicas, el tegmento pontino, la formación hipocampal y el giro hipocámpico (Braun *et al.* 1997),
- El núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y el cíngulo anterior, medio y posterior (Buchsbaum *et al.* 1989).
- El parietal inferior, el puente y mesencéfalo (Braun *et al.* 1997)

Durante la transición de la vigilia al sueño lento, se observa un decremento en el sueño lento en: la corteza parietal inferior (giro supramarginal y angular), el núcleo dorsomedial y el núcleo ventrolateral del tálamo, el putamen posterior, el núcleo caudado y los hemisferios cerebelosos. Mientras que durante la transición del sueño lento a la vigilia se observa un incremento metabólico en: la corteza frontal dorsolateral, el tálamo, el putamen, el puente, el cerebro anterior basal, el cerebro medio, los hemisferios cerebelares y el cíngulo anterior (Braun *et al.* 1997).

Durante el sueño lento también disminuye la actividad en algunas estructuras como en el área orbital lateral prefrontal, el giro angular, el estriado etc. (Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997; Braun, 1998; Maquet *et al.* 1996).

Estudios de la actividad eléctrica y magnética cerebral en el humano

Entre las técnicas no invasivas que permiten estudiar el funcionamiento cerebral resultante de los cambios eléctricos que se generan a nivel de membrana neuronal debido al intercambio iónico, están el EEG, que mide las diferencias de potencial eléctrico, y el MEG que mide los cambios producidos en el campo neuromagnético. El EEG ha sido la herramienta fundamental para el estudio del sueño y el MEG, una técnica relativamente nueva, también ha empezado a utilizarse en los últimos años. Actualmente el avance de la tecnología ha permitido la aplicación de métodos cuantitativos al estudio del EEG, abriendo una gama de posibilidades para el entendimiento de la organización funcional cerebral durante diferentes situaciones conductuales incluyendo el sueño paradójico.

Broughton en 1968 demostró con el estudio cuantitativo de la actividad EEG que la activación local cambia profundamente durante el sueño surgiendo un patrón de organización funcional diferente al de la vigilia. Los resultados de la aplicación del EEG cuantitativo al SP han demostrado un incremento de la actividad beta y gamma durante el SP en comparación con el sueño de ondas lentas tanto en humanos (Llinás y Ribary, 1993), como en ratas (Maloney, Cape, Gotman, y Jones, 1997; Franken, Dijk, Tobler y Borbély, 1994; Corsi-Cabrera, Pérez-Garci, del Río-Portilla, Ugalde y Guevara, 2001). Cuando se realizan cirugías por alguna alteración o patología se tiene la oportunidad de realizar registros directamente en el cerebro. Gross y Gottman (1999) demostraron de esta manera la existencia de actividad gamma, tanto en vigilia, como en SP. Estos resultados señalan al SP como un estado Fisiológico activado.

Estudios realizados en gatos demuestran además una activación transitoria relacionada con las ondas PGO ya sea espontáneas o producidas por estimulación del tallo cerebral. Estas ondas están asociadas con un índice de descarga incrementado en las neuronas corticales (Steriade, Paré, Bouhassira, Deschenes y Oakson, 1988; Hu, Steriade y Deschenes, 1989) y con la despolarización de las neuronas de relevo tálamo-corticales (Steriade y Deschenes, 1989) facilitando la transferencia de información visual del NGL a la corteza (Hu *et al.* 1989) y de los procesos sensoriomotores (Wu y Siegel, 1990). Las ondas PGO van seguidas por oscilaciones corticales dentro del rango de frecuencia de 30 a 40 Hz (Steriade y Amzica, 1996; Steriade, Amzica y Contreras, 1996).

El patrón espacio-temporal de activación de la corteza, así como la interacción funcional entre regiones corticales característico del sueño de ondas lentas y del SP es significativamente diferente de la vigilia (Corsi-Cabrera, González-Rudo y Molina, 1988; Corsi-Cabrera, 1994; Corsi-Cabrera, Guevara, del Río-Portilla, Arce y Villanueva-Hernández, 2000; Guevara, Lorenzo, Arce, Ramos y Corsi-Cabrera, 1995; Pérez-Garci, del-Río-Portilla, Guevara, Arce y Corsi-Cabrera, 2001). La actividad coherente entre regiones interhemisféricas es mayor mientras que entre regiones intrahemisféricas es menor durante el sueño paradójico que durante la vigilia.

Pero aún con esos avances utilizando el EEG, uno de los problemas con los que se han topado los investigadores que utilizan el EEG, es que no se puede saber con exactitud la localización del generador de la actividad cerebral, ya que el EEG presenta algunas limitaciones debidas a la conducción en volumen así como a la resistencia y difusión debidas al cráneo, el cuero cabelludo y demás tejidos (Núñez, 1981).

Una de las grandes ventajas del MEG es que los campos magnéticos cerebrales son menos sensibles que la señal de EEG a la atenuación y a la distorsión al atravesar el cráneo y los tejidos extracerebrales (Cohen y Cuffin, 1983; Lopes da Silva y van Rotterdam, 1999). Además la actividad magnética registrada está libre de electrodos de referencia. Por lo cual la cartografía de los campos magnéticos cerebrales se encuentra menos distorsionada (Balish, Sato, Connaughton y Kufta, 1991). Otra diferencia entre el EEG y el MEG es que la señal obtenida con el EEG se origina en los potenciales postsinápticos excitatorios de las dendritas, mientras que la actividad magnética proviene principalmente de las corrientes intracelulares (Wikswo y Van-Egeraat, 1991).

Estudios realizados sobre algunas patologías han demostrado que el MEG puede ayudar a la localizar regiones epileptógenas, así como regiones que deben ser preservadas para el caso de una cirugía (Baumgartner y Deeke, 1990; Parra y Velis, 2000). Sin embargo, solamente existe un solo estudio con MEG sobre sueño paradójico restringido a la actividad cercana a 40 Hz. En dicho trabajo se demostró la existencia de oscilaciones rápidas en el rango de gamma durante SP (Llinás y Ribary, 1993).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los movimientos oculares durante el sueño paradójico también son movimientos sacádicos similares a los de la vigilia cuando se está observando un objeto (Jeannerond y Mouret 1962), aunque de menor amplitud y velocidad (Aserinsky *et al.* 1985).

Las evidencias clínicas en el ser humano y los estudios experimentales realizados en monos han permitido describir la participación de áreas específicas en los lóbulos frontales y parietales, además de los centros subcorticales y pontinos, en la programación y control de los movimientos sacádicos de la vigilia. Los estudios sobre los mecanismos de los movimientos oculares del sueño paradójico, en cambio, son escasos a pesar de la gran cantidad de investigación realizada sobre los mecanismos de generación del sueño paradójico.

La corteza cerebral, en especial la corteza frontal, se activa en procesos cognitivos que requieren juicio y planeación y en particular los campos visuales frontales y los campos visuales suplementarios participan en la preparación de las sácadas de la vigilia. La actividad neuronal de estos campos se incrementa varios milisegundos antes de la activación subcortical y de la ejecución de la sácada. En sueño paradójico en cambio, se sabe desde 1962 (Jouvet, 1962) que ni la corteza, ni los colículos superiores son necesarios para el sueño paradójico, ya que esta etapa del sueño, así como los movimientos oculares rápidos persisten en gatos decorticados y después de la sección pontomesencefálica.

Recientemente se ha demostrado en el ser humano, que la actividad metabólica cerebral medida con tomografía por emisión de positrones (PET) disminuye durante el sueño paradójico en la corteza frontal (Maquet *et al.* 1996; Braun *et al.* 1997). De acuerdo con estos resultados, se podría suponer que los campos visuales frontales y suplementarios no intervienen en la preparación de los movimientos oculares del sueño paradójico como lo hacen en los de la vigilia. Esta técnica sin embargo, al estar basada en reflejos vasculares, no permite ver la actividad cerebral en tiempo real, solamente un promedio de un tiempo muy largo en relación a lo que tarda la preparación de la sácada, por lo que no es posible saber con precisión qué pasa antes y qué pasa después del movimiento ocular.

El objetivo de este trabajo es investigar la participación de la corteza cerebral en la preparación de los movimientos oculares sacádicos del sueño paradójico utilizando la magenetoencefalografía (MEG), técnica no invasiva, que permite conocer milisegundo a milisegundo la actividad cerebral. Se analizará por lo tanto la actividad MEG que precede a las sácadas de la vigilia y del sueño paradójico.

OBJETIVO.

Observar las diferencias de la actividad magnetoencefalográfica previa a las sácdas de vigilia y de sueño paradójico.

Hipótesis:

Las redes corticales previas al movimiento ocular serán diferentes para los movimientos oculares en vigilia y en sueño paradójico.

Existen diferencias en el grado de activación de la corteza cerebral, durante el periodo de planeación entre los movimientos oculares en la vigilia y en el sueño paradójico.

MÉTODO

Estudio piloto

Con el objeto de probar el equipo de registro, de determinar los parámetros y las características eléctricas de los movimientos oculares y así poder identificarlos durante el sueño paradójico, se realizó un estudio piloto. Se registró la actividad magnetoencefalográfica (MEG), electroencefalográfica (EEG) y electroculográfica (EOG) de una persona diestra del sexo masculino, de 25 años de edad, durante los movimientos oculares en vigilia, con diferentes grados de amplitud y dirección, en dos tareas: sácdas iniciadas al escuchar un estímulo auditivo (SIE) y sácdas iniciadas sin estímulo externo (SIS). Se registró además la actividad electromiográfica (EMG) y cardíaca, con el objeto de utilizarlas posteriormente para eliminar segmentos contaminados con esa actividad. Con el fin de evitar repeticiones, las técnicas de registro se detallarán en la sección de método del experimento.

Procedimiento

Antes de la prueba piloto se entrenó al sujeto para seguir las instrucciones generales para los movimientos oculares, que se encuentran en el anexo 1.

Se colocaron 3 sensores de referencia para la localización de la cabeza dentro del casco del MEG.

Se colocó enfrente del sujeto una pantalla a una distancia de 60 cm, con una cruz en el centro y un círculo dependiendo de la dirección y amplitud del movimiento ocular a realizar. Las direcciones utilizadas fueron: a la derecha, a la izquierda, superior e inferior. Los diferentes grados de apertura ocular fueron 6, 8 y 10 grados (Fig.1). Se registraron bloques de 10 movimientos oculares para cada grado, dirección y tarea. Antes de iniciar los bloques se le indicaba al sujeto la dirección del movimiento a realizar.

Tareas

Sácdas iniciadas por un estímulo auditivo (SIE).

En esta condición el estímulo auditivo utilizado fue un tono de 1000 Hz con 200 ms de duración y 110 dB de intensidad y un intervalo inter-estímulo de 4 s. Se le indicó al sujeto mantener fija su vista al centro de la pantalla (cruz) y que cuando escuchara un sonido moviera rápidamente los ojos hacia al estímulo (un círculo de 1.3 cm de diámetro) y que posteriormente regresara lentamente la vista a la cruz.

Sácdas iniciadas sin estímulo externo (SIS).

En esta tarea de movimientos voluntarios, se dieron las mismas instrucciones que en la tarea anterior, pero se le indicó al sujeto que él decidiera el momento de iniciar el movimiento ocular, ya que no se le presentaría ningún sonido. Antes de la tarea el sujeto fue entrenado para mover los ojos más o menos cada 3 o 4 s.

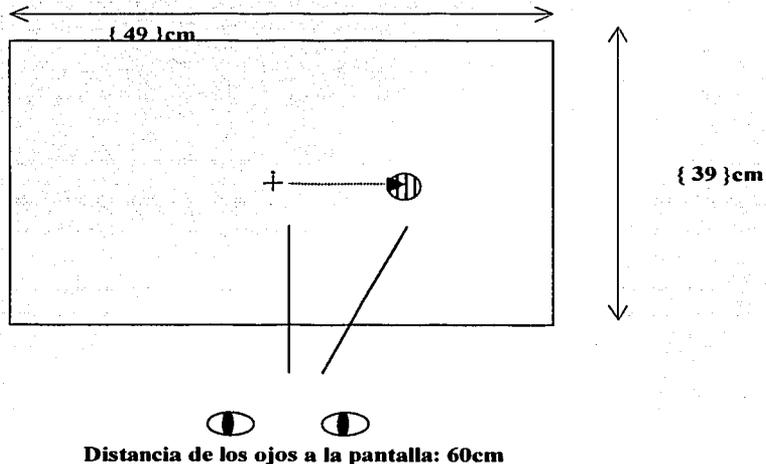


Fig. 1 Representación de la pantalla con el estímulo para provocar movimientos oculares de 10° de apertura a la derecha. Distancia entre los ojos y la pantalla 60cm; distancia entre la cruz y el círculo 1 cm

Análisis de los movimientos oculares

1. Se seleccionaron los movimientos oculares horizontales solamente cuando los canales de los electrodos correspondientes a los movimientos verticales tuvieron 0 de voltaje y viceversa (Fig. 2).
2. Se estableció el inicio del movimiento ocular y se obtuvo el voltaje del inicio del movimiento ocular o línea base y para el primer pico máximo para cada uno de los grados de amplitud y dirección registrados.
3. Se obtuvo el promedio de voltaje para cada grado y dirección de los movimientos oculares.
4. Se realizó el mapa cortical de 1 s de MEG antes de la sácada, para 6, 8 y 10 grados

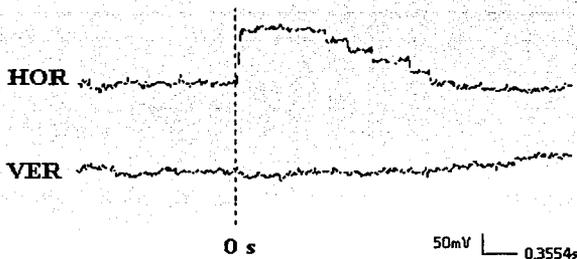


Fig. 2 Ejemplo del registro electro-oculográfico (EOG) de las sácadas. El trazo superior (HOR) muestra el registro de sácadas horizontales con los electrodos colocados en los cantos externos del ojo izquierdo y derecho, y el trazo inferior (VER) las sácadas verticales con los electrodos en los cantos inferior y superior del ojo izquierdo. Se muestra una sácada horizontal a la izquierda. La línea punteada indica el inicio del movimiento ocular. Nótese la deflexión en HOR y la ausencia en VER.

De esta forma se obtuvo la equivalencia en voltaje para cada grado de movimiento ocular. El voltaje fue linealmente proporcional a los grados de amplitud del movimiento (Fig.3). Los focos de activación de los mapas para cada grado fueron iguales entre sí. Por lo tanto, se decidió que era suficiente registrar la actividad cortical de sólo los movimientos oculares de 10 grados de deflexión para no fatigar a los sujetos.

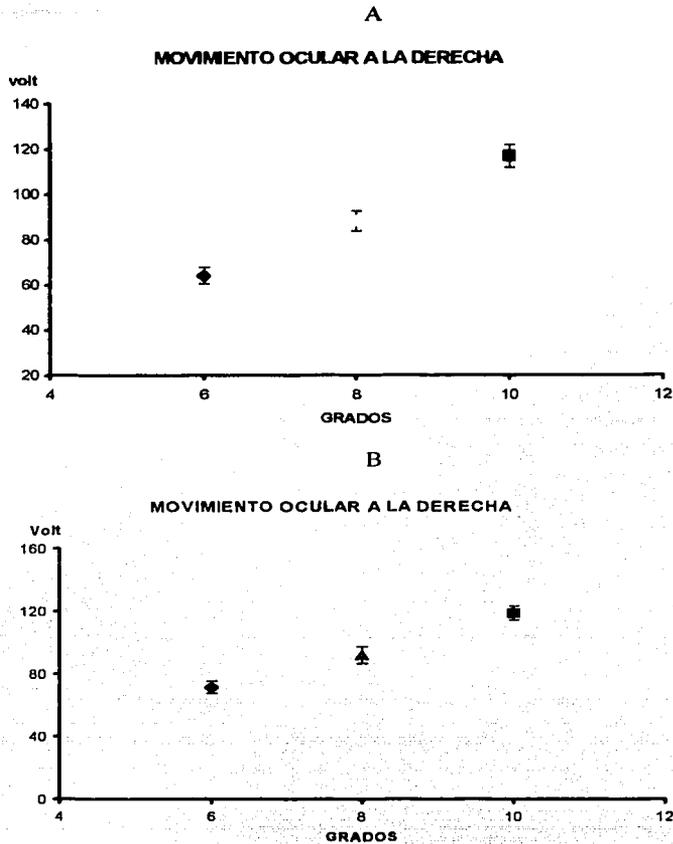


Fig. 3 Voltaje promedio de los movimientos oculares a la derecha con diferentes grados de deflexión (6, 8 y 10); A, para las sácadidas iniciadas sin estímulo externo (SIS) y B para las sácadidas iniciadas por un tono (SIE).

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

EXPERIMENTO.

Sujetos.

Se hizo una selección de los mejores voluntarios que quisieran participar en el estudio y que cumplieran con los criterios de inclusión que se encuentran en el anexo 2.

Se seleccionaron 4 personas del sexo masculino, diestros y con edades entre 23 a 48 años. Mediante una entrevista, se exploró que los sujetos no presentaran antecedentes de daño neurológico y que no estuvieran tomando medicamentos que afecten al sistema nervioso central. Mediante la entrevista y un cuestionario se exploró que tuvieran hábitos regulares de sueño y que no presentaran alteraciones en el dormir (anexo 3 y 3B). Se les aplicó la prueba de Annet (anexo 4) para lateralidad constatando que fueran sujetos diestros.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada sujeto para su participación (anexo 5). El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Investigación de Química y Física de Japón (RIKEN).

Registro y Captura de datos

Cada sujeto durmió dos noches consecutivas en el laboratorio. La primera noche, fue de habituación a las condiciones experimentales y se registró la actividad magnética cerebral en vigilia durante los movimientos oculares en las mismas tareas descritas en el estudio piloto y la segunda noche se registró la actividad magnética y eléctrica cerebral durante el sueño, además de la actividad electro-oculográfica, electro-miográfica y electrocardiográfica.

El sujeto se presentó en el laboratorio 3 horas antes de dormir, siguiendo las instrucciones que se le dieron previamente (anexo 6). A su llegada, se le aplicó un cuestionario sobre el estado físico y anímico en que se encontraba (anexo 7) con el objeto de ver si era conveniente o no realizar el registro en ese momento; en ningún caso fue necesario suspender el registro. Enseguida, se le pedía que se cambiara a ropa de dormir.

Registro electroencefalográfico (EEG).

Se le colocaron electrodos en las derivaciones C3 y C4 de acuerdo al sistema internacional 10-20. Cada derivación fue referida monopolarmente a A1.

Registro electro-oculográfico (EOG).

Se colocaron cuatro electrodos perioculares para el registro de la actividad EOG; uno en cada canto externo (1cm de distancia del ojo), tanto del ojo izquierdo como del derecho para los movimientos horizontales. Un electrodo en el canto superior y otro en el canto inferior del ojo izquierdo (a 1 cm de distancia de la órbita) para los movimientos verticales (Takahashi y Atumi, 1997).

Registro electro-miográfico (EMG).

Se registró bipolarmente la actividad EMG mediante dos electrodos colocados sobre la superficie de los músculos peribucales (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Registro magnetoencefalográfico (MEG).

Para la localización de la cabeza en el casco de MEG, se colocó antes del registro, un sensor de cada lado en la parte anterior-superior de la oreja al inicio del hueso temporal (periarticular) y otro en el nasion. Con el objeto de tener la morfología del cráneo y puntos céntricos de cada sujeto (co-registro) y empalmarla posteriormente con la imagen de la resonancia magnética, se digitalizó la imagen anatómica del cráneo por medio de un equipo magnético "Polhemus".

El registro MEG se realizó con un casco con 151 sensores (superconducting quantum interference device, SQUID), con un equipo OMEGA (CTF Systems, Inc, Vancouver). Los sensores están distribuidos uniformemente en la parte interior del casco y en la parte baja del "DEWAR" (Neuromagnetómetro) que se encuentra sobre el casco. Cada canal o sensor está formado por gradiómetros axiales (completamente galvanizados) de primer orden con dos espirales de 1 cm de radio separados entre sí por 5 cm (longitud base del gradiómetro). Los espirales proximales están en promedio a 3 cm afuera del DEWAR en dirección al sujeto. La distancia entre el sensor proximal y la superficie del cerebro varía entre 5 y 8 cm dependiendo del cuero cabelludo y la posición real de la cabeza de los sujetos dentro del casco. La unidad de medición es en femtoTeslas (fT). La señal fue registrada de los 151 sensores primarios junto con los 28 sensores de referencia. Los canales de referencia son una sección de magnetómetros y gradiómetros colocados más o menos a 30 cm de la parte más alta del gradiómetro dentro del DEWAR orientados hacia la cabeza de los sujetos (Fig. 4), para eliminar el ruido de otras fuentes que no sea del sujeto.

Los registros se llevaron a cabo dentro de una cámara de 3 x 4 x 2.4 m aislada magnéticamente (NKK, Japan).

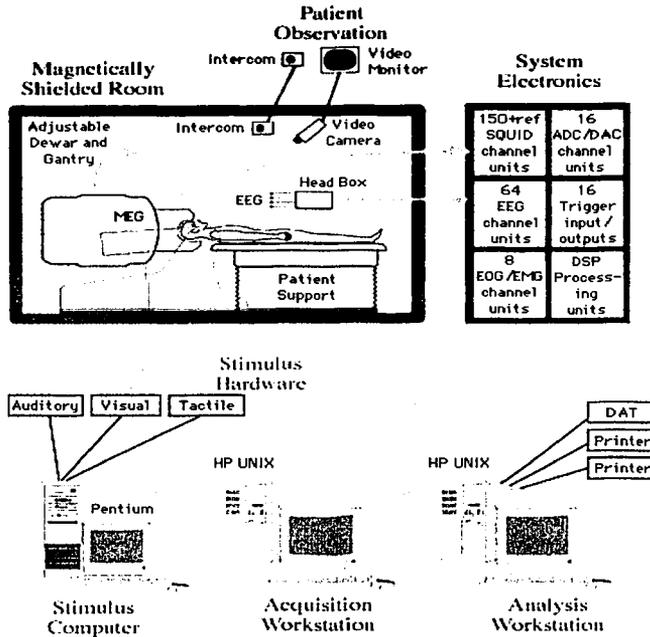


Fig. 4 Diagrama que ilustra el sistema de registro y adquisición de datos (tomado de CTF system manual)

Captura de los movimientos oculares en vigilia y noche de adaptación

Antes de iniciar el registro, se entrenó al sujeto (anexo 1), para los ensayos de los movimientos oculares descritos en el piloto. Se registraron los movimientos oculares de 10 grados de amplitud en las cuatro direcciones (izquierda, derecha, superior e inferior) con la secuencia de los bloques (direcciones) contrabalanceadas para cada sujeto. El registro se realizó con el sujeto sentado frente a la pantalla y el DEWAR en posición vertical.

Al finalizar la sesión de los movimientos oculares, se acompañó al sujeto a otro cuarto donde se encontraba una cama y un casco idénticos a los de registro. Se le pidió al sujeto que se colocara en posición supina con la cabeza dentro del casco y se mantuviera el mayor tiempo posible en esa posición sin mover la cabeza. Junto a la cama se encontraba un inter-comunicador

para asistir al sujeto en forma inmediata en caso de que necesitara algo (se utilizó dos veces solamente para ir al baño).

Los registros de sueño se iniciaron a las horas habituales de cada sujeto. Se le dejó dormir 8 horas. Al cumplir las 8 horas de sueño se le despertó, se le retiraron los electrodos y se le aplicó un cuestionario de calidad de sueño, para conocer la evaluación subjetiva de su dormir (anexo 8).

Captura de la actividad MEG durante el sueño.

Durante la segunda noche se realizó el registro polisomnográfico y MEG de sueño siguiendo el mismo procedimiento de la noche de adaptación, exceptuando el registro de los movimientos oculares de vigilia. Se registró en forma simultánea la actividad MEG, EOG, EMG, EKG y EEG. Todas estas señales se registraron y capturaron simultáneamente. El EEG sirvió solamente para clasificar las diferentes etapas de sueño, según Rechtschaffen y Kales (1968).

Seis horas previas al registro se movió el DEWAR a posición horizontal, para que se estabilizara el *helio* y evitar posibles problemas de ruido.

Captura de vigilia con ojos cerrados.

Se capturó la actividad EEG, EOG y MEG con ojos cerrados por 30 s antes de dormir como control.

Característica de la captura de las señales.

Todas las señales se capturaron con una frecuencia de muestreo de 625 Hz y filtros de 0 a 208 Hz y se almacenaron en una estación de trabajo para su análisis posterior.

La señal cruda del MEG, se registró continuamente durante el sueño salvo interrupciones cada 3 min. para calcular la posición de la cabeza en forma automática. Ocho horas de registro corresponden a 148 segmentos de 3 minutos.

Procesamiento y análisis de los datos.

Se identificaron los movimientos oculares en los canales de EOG con los siguientes criterios: ausencia de movimientos oculares tanto horizontales como verticales durante 2 s antes del movimiento seleccionado y ausencia de movimientos oculares verticales para seleccionar los horizontales y viceversa.

Se identificaron y clasificaron las etapas de sueño de acuerdo con el manual estandarizado (Rechtschaffen y Kales, 1968) con un programa realizado por el Dr. Vahe Poghosyan y se seleccionaron los movimientos oculares del SP. Se calculó el voltaje máximo para determinar la amplitud de cada sácada. En el caso de SP, el número de movimientos oculares de 10 grados puramente horizontales, puramente verticales y sin artefactos, fue reducido, por lo que se aceptaron también movimientos oculares de más de 10 grados de deflexión. Se seleccionaron, también, segmentos de SP sin movimientos oculares o SP tónico (SPT).

Se inspeccionó visualmente la actividad MEG de todos los movimientos oculares, tanto e vigilia como de SP, y se eliminaron todos aquellos segmentos que presentaron artefactos. Para cada movimiento ocular limpio, de todas las condiciones, se determinó el punto de inicio del movimiento con un cursor y se cortó la señal de todos los canales (MEG, EEG y EOG) un segundo antes y un segundo después de cada movimiento. Para cada movimiento ocular limpio, de todas las condiciones, se determinó el punto de inicio del movimiento con un cursor y se cortó la señal de todos los canales (MEG, EEG y EOG) un segundo antes y un segundo después de cada movimiento.

En el caso de SPT se obtuvo para cada sujeto un número de segmentos equivalente al de las condiciones experimentales. Estos segmentos se subdividieron a su vez en épocas de 500 ms o 312 puntos cada una (Fig. 5), obteniendo datos para tres condiciones experimentales:

1. SPpre. de -500 a 0 ms inmediatamente previos al inicio de las sácadas de sueño paradójico.
2. SIEpre. de -500 a 0 ms inmediatamente previos a las sácadas iniciadas con el estímulo auditivo.
3. SISpre. de -500 a 0 ms inmediatamente previos a las sácadas iniciadas voluntariamente.

Y para dos condiciones control:

1. SPF. Sueño paradójico fásico (SPF), 500 ms correspondientes a épocas con movimientos oculares de -1000 a -500 ms antes del movimiento ocular.
2. SPT. Sueño paradójico tónico (SPT), 500 ms correspondientes a épocas de SP sin movimientos oculares durante al menos 2 s consecutivos.

Se seleccionaron 500 ms para el análisis con base en los resultados obtenidos con tomografía de campo magnético que demostraron activación de los centros pontinos de la visión durante este intervalo de tiempo (Ioannides, Corsi-Cabrera, Fenwick, del Río-Portilla, Laskaris, Theofilou, Shibata, Uchida, Nakabayashi y Kostopoulus, 2001).

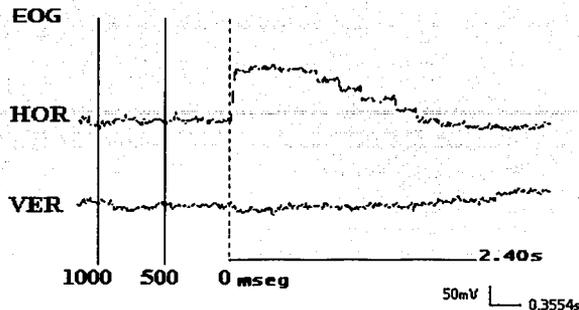


Fig.5 Esta figura ilustra la selección de los segmentos de MEG para el análisis posterior con base en el inicio del movimiento ocular (línea vertical punteada). Se cortó un segundo previo y un segundo posterior a esta línea. Estos segmentos se subdividieron en épocas de 0 a -500 ms (línea vertical sólida) previos al inicio de la sácada (SPpre, SIEpre, SISpre) y en el caso de sueño paradójico, de -500 a -1000 ms (línea vertical sólida) previos a la sácada (SPF).

Análisis espectral de la señal cortical o de superficie.

La amplitud de una señal bioeléctrica y biomagnética es considerada como la distancia máxima de voltaje pico a pico de una señal, o puede ser tomada como la distancia de voltaje de la línea base al pico máximo.

La transformada de Fourier permite descomponer la señal en sus componentes de frecuencia, pasando la señal del dominio de tiempo al dominio de la frecuencia. Los valores de potencia son expresados en microvolts cuadrados (que deben ser convertidos a logaritmos para su manejo estadístico) constituyen una medida de la energía de la señal total o componente sinusoidal a tratar (Hesselmann, 1991). Este análisis ha sido utilizado para el estudio de las señales bioeléctrica de animales como de humanos por mucho tiempo en nuestro laboratorio (Corsi-Cabrera *et al.* 1987; 1988; 1992; 2000; 2001; 2003) y recientemente también se ha usado en las señales biomagnética (Nakasato, Kado, Nakanishi, Koyanagi, Kasai, Niizuma y Yoshimoto, 1990; Yoshida, Iramina y Ueno, 1996; Simon *et al.* 2000).

Se utilizó la Transformada de Fourier (TF) para obtener los espectros de potencia absoluta (PA) de 1 a 96 Hz de los segmentos de 500 ms de todas las condiciones y se obtuvo el promedio de PA de todo los segmentos de cada condición. Los espectros resultantes de 312 puntos tuvieron una resolución de 2 Hz. La PA de 48, 50 y 52 Hz no se consideró para los análisis estadísticos, ya que en Japón la corriente eléctrica es de 50Hz. Este análisis se realizó en el

laboratorio de Sueño, de la Facultad de Psicología de la UNAM con programas realizados por el Dr. Miguel Angel Guevara.

Bandas Anchas.

El análisis de componentes principales (CP) tiene dos ventajas, por un lado permite reducir variables, y al mismo tiempo arroja información sobre las variables que covarian formando un conjunto o componente (eigenvector) con variables relacionadas entre sí e independiente de los demás conjuntos o componentes (Jollifer, 1986). Por lo tanto, con el objeto de reducir variables se utilizó éste análisis.

Se realizaron dos análisis de CP, uno con las tres condiciones de SP, SPpre, SPT y SPF, y el otro para cada tipo de movimiento ocular por separado es decir SPpre, SIEpre y SISpre con las frecuencias como variables. Esto permitió agrupar las frecuencias en bandas anchas. La tabla 1 muestra las bandas anchas que se formaron. La PA de las frecuencias que entraron a formar cada banda se promedió para cada sujeto, sensor y condición y estos valores son los que se utilizaron en los siguientes análisis.

Análisis estadísticos.

Se realizaron tres tipos de análisis:

1. Con el objeto de investigar la distribución de la actividad oscilatoria en el arreglo de los sensores común al sueño paradójico y si existen diferencias significativas en la PA entre el SPF, SPT y el SPpre, se realizaron análisis de CP con la PA de todos los sensores de estas condiciones como variables. Se empleó la rotación Varimax.

Se consideraron solamente los componentes con un peso factorial mayor a 1 y las variables con una r mayor de 0.9. Se comparó la PA entre las tres condiciones con la prueba "t" de Student para grupos relacionados. Los valores de PA se transformaron a logaritmos naturales con el objeto de normalizarlos (Gasser, Bächer y Möcks, 1982) antes de las pruebas estadísticas.

2. Con el objeto de identificar la distribución de la actividad oscilatoria en el arreglo de los sensores que participan exclusivamente durante la preparación de las sácad de cada condición experimental, se utilizó un análisis de CP para cada condición experimental por separado (SPpre, SIEpre y SISpre) con los sensores como variables.

Las redes de sensores que explicaron la mayor cantidad de varianza en cada banda se contrastaron con las redes que mostraron diferencias significativas entre las tres condiciones de SP y entre las tres condiciones experimentales (SPpre, SIEpre y SISpre). Se decidió tomar por separado la banda de 8 y 10 Hz. ya que se ha descrito la presencia de alfa en sueño paradójico.

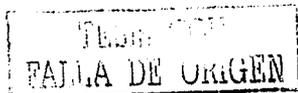


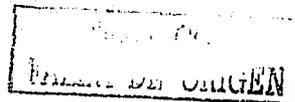
Tabla I: Bandas anchas de MEG obtenidas con el análisis de componentes principales de la potencia absoluta, para la banda de sueño paradójico (las sácadras de sueño paradójico (SPpre), el sueño paradójico tónico (SPT) y el fásico (SPF)) y para las condiciones de movimiento ocular (las sácadras iniciadas con un estímulo auditivo (SIEpre), las sácadras iniciadas sin estímulo externo (SISpre)).

BANDA DE SUEÑO PARADÓJICO (SPpre, SPT y SPF)	BANDAS PARA CADA CONDICION DE MOVIMIENTO OCULAR		
2-6	SIEpre	SISpre	SPF
8	2-10 Hz	2-6 Hz	2-12 Hz
10		8-18 Hz	
14-46	12-14 Hz 16-20 Hz 22-34 Hz	20-36 Hz	14-46 Hz
54-68 70-96	32-96 Hz	34-96 Hz	54-96 Hz

3. Se utilizó la transformada rápida de Fourier para calcular la PA para ventanas de 51 ms de tiempo para los 500 ms previos a la sácadras (32 puntos; 20, 40, 60 y 80 Hz de resolución; los 60 Hz se eliminaron por posible contaminación de los aparatos). Esto se hizo para sensores representativos de cada región de la corteza incorporada en los análisis de componentes principales que dieron resultados significativos entre SPF y SPpre.

Aunque con esta metodología no se puede tener la localización precisa de la actividad cerebral, una de las características de la señal MEG es que es más sensible a actividad de los surcos corticales más que a los provenientes de regiones más lejanas a los difundidos por la conducción en volumen (Cohen y Cuffin, 1983; Lopes da Silva y van Róterdam, 1999).

En todo caso, para mayor facilidad de comprensión de los resultados se describirán refiriéndose a las regiones corticales o como a los sensores y no con el nombre de los sensores.



RESULTADOS

1. ARQUITECTURA Y EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA CALIDAD DEL SUEÑO.

Hipnograma de sueño.

Las diferentes etapas de sueño fueron calificadas mediante la inspección visual en pantalla del EEG de las derivaciones C3 y C4, del EOG y del EMG (Figs 1.1 a 1.5).

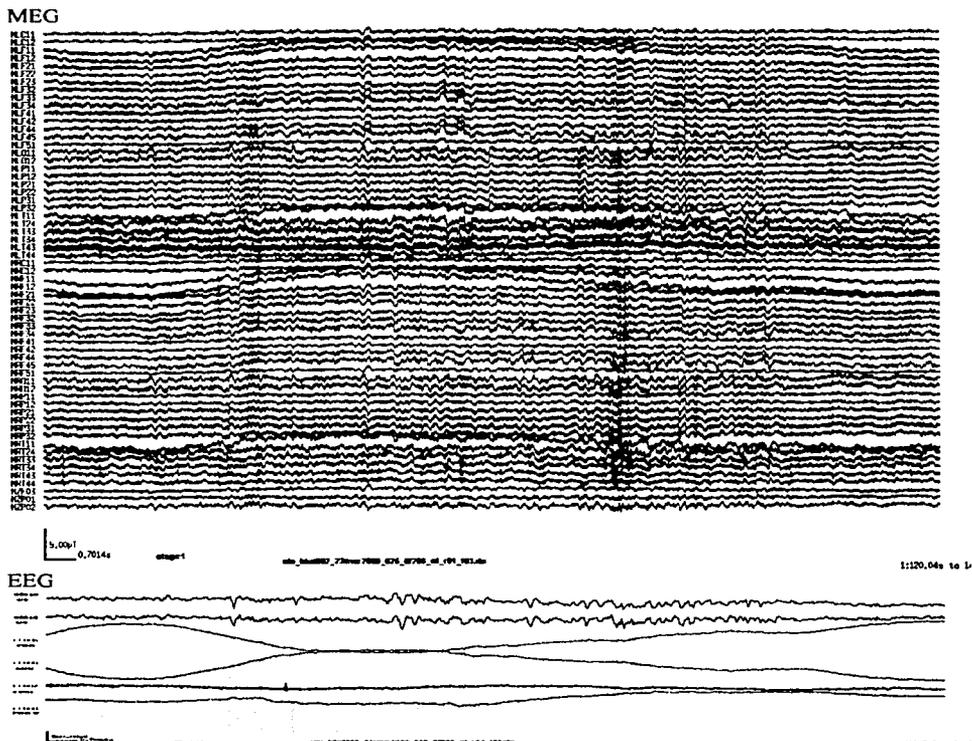


Fig. 1.1 Etapa 1 de sueño. Se ilustra la actividad magnetoencefalográfica (MEG; parte superior) de 75 sensores; en la parte inferior se ilustra dos canales de la actividad electroencefalográfica (EEG: C3 y C4), tres canales de la actividad electro-oculográfica: horizontal de ambos ojos y vertical del ojo izquierdo, así como la actividad electro-miográfica del mentón.

TESIS (C...)
FALLA DE ORIGEN

MEG

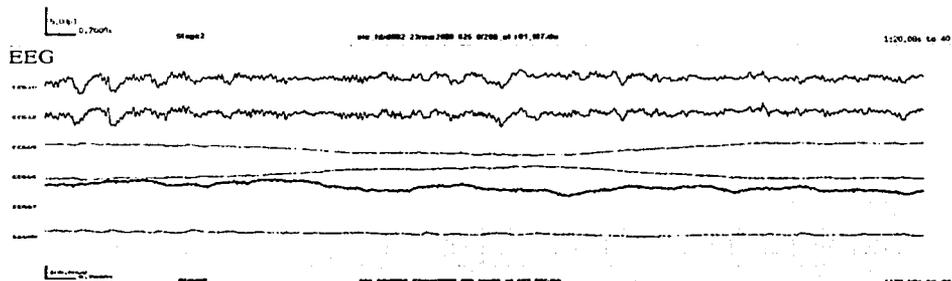
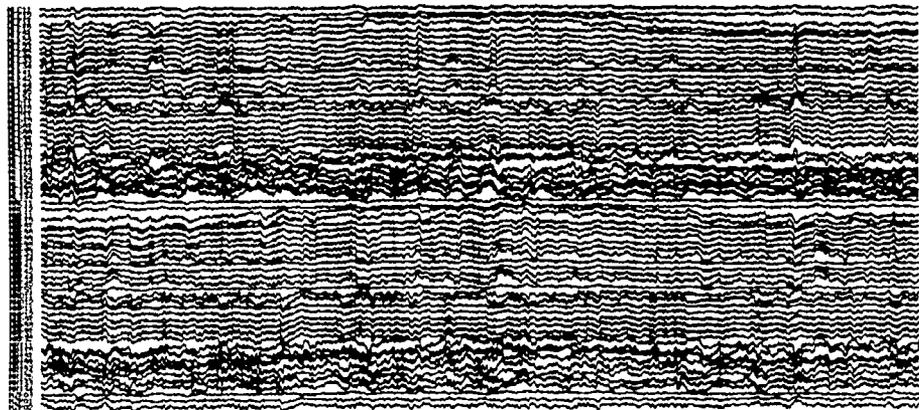


Fig. 1.2 Etapa 2 de sueño. Se ilustra la actividad magnetoencefalográfica (MEG; parte superior) de 75 sensores; en la parte inferior se ilustra dos canales de la actividad electroencefalográfica (EEG: C3 y C4), tres canales de la actividad electro-oculográfica: horizontal de ambos ojos y vertical del ojo izquierdo, así como la actividad electro-miográfica del mentón.

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACIA DE ORIGEN

MEG

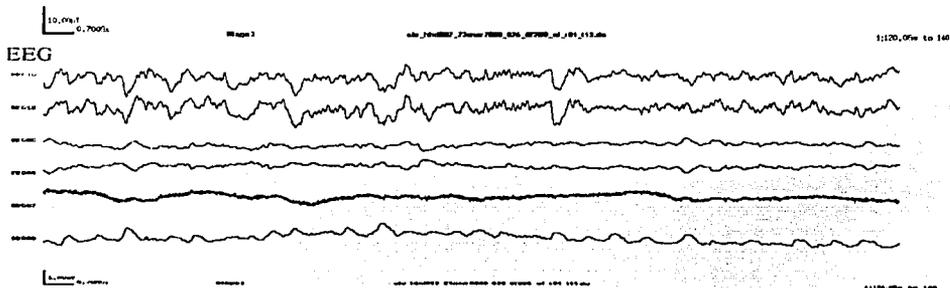
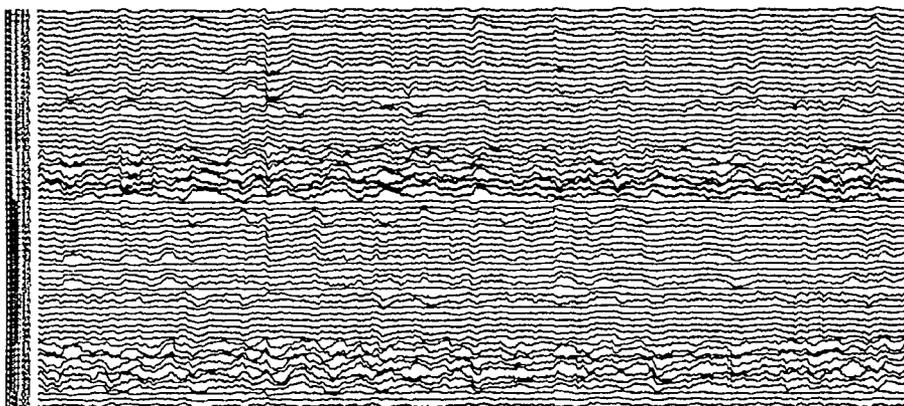
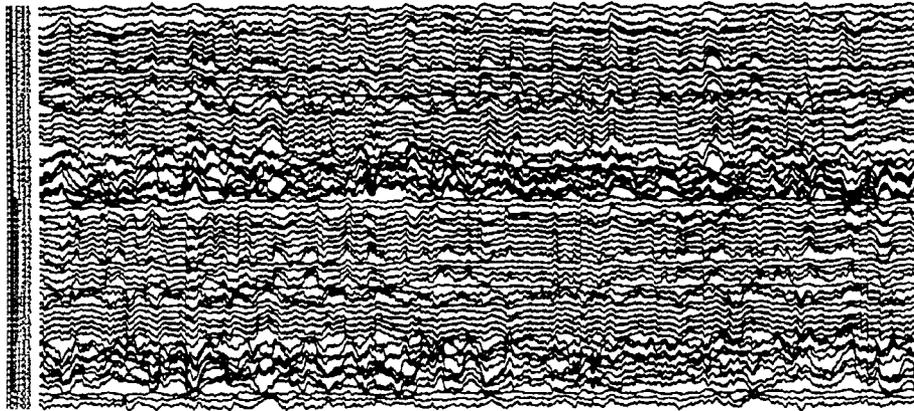


Fig. 1.3 Etapa 3 de sueño. Se ilustra la actividad magnetoencefalográfica (MEG; parte superior) de 75 sensores; en la parte inferior se ilustra dos canales de la actividad electroencefalográfica (EEG: C3 y C4), tres canales de la actividad electro-oculográfica: horizontal de ambos ojos y vertical del ojo izquierdo, así como la actividad electro-miográfica del mentón.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEG



EEG

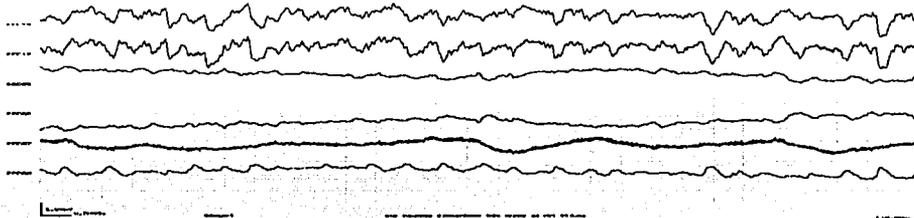


Fig. 1.4 Etapa 4 de sueño. Se ilustra la actividad magnetoencefalográfica (MEG; parte superior) de 75 sensores; en la parte inferior se ilustra dos canales de la actividad electroencefalográfica (EEG: C3 y C4), tres canales de la actividad electro-oculográfica: horizontal de ambos ojos y vertical del ojo izquierdo, así como la actividad electro-miográfica del mentón.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEG

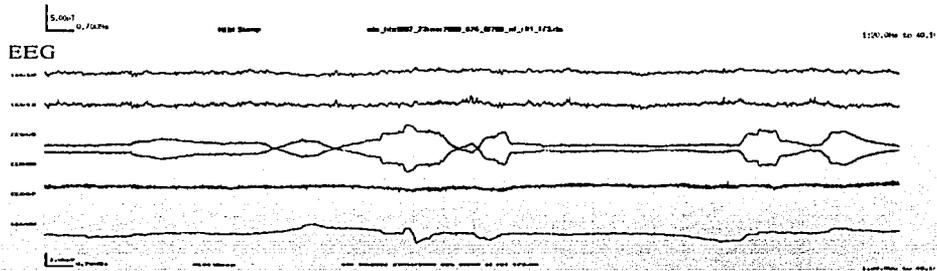
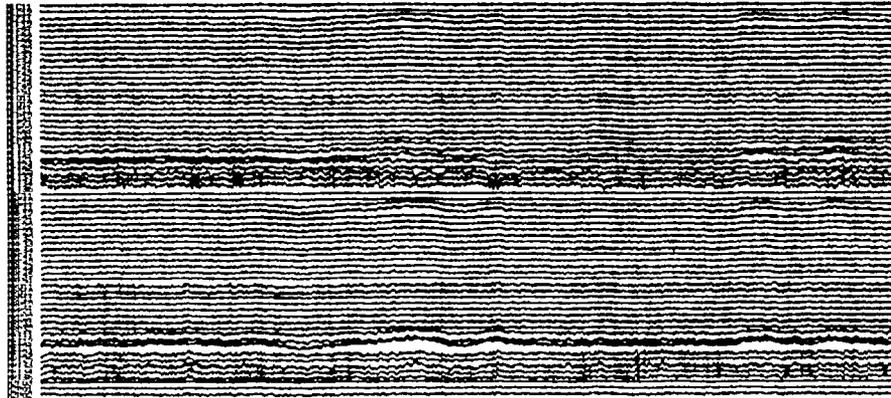


Fig.1.5 Sueño Paradójico. Se ilustra la actividad magnetoencefalográfica (MEG; parte superior) de 75 sensores; en la parte inferior se ilustra dos canales de la actividad electroencefalográfica (EEG: C3 y C4), tres canales de la actividad electro-oculográfica: horizontal de ambos ojos y vertical del ojo izquierdo, así como la actividad electro-miográfica del mentón.

Con base en los criterios estandarizados (Rechtschaffen y Kales 1968). Con un programa realizado por el Matemático Vahe P., Se obtuvo la arquitectura de sueño para cada sujeto (Fig. 1.6). La tabla II muestra los resultados del análisis de sueño de todos los sujetos.

TESIS CON
ORIGEN

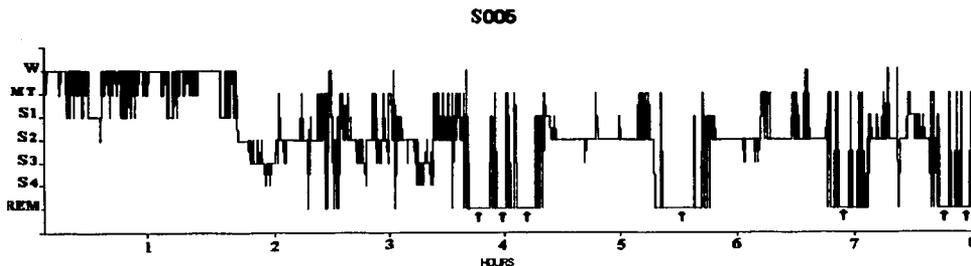


Fig. 1.6 Hipnograma del sujeto S005. Las flechas indican los lugares de selección de las sácadas.

TABLA II: Porcentajes y latencia en minutos de las etapas de sueño por sujeto

	PROMEDIO*	sujetos			
		S000	S001	S002	S005
EDAD		48	30	31	25
Tiempo total en la cama (min)		536	487	453	472
Latencia de la etapa 1 (min)	10.18	5	6	7	12
Vigilia intra-registro (%)		46.44	31.58	9.16	3.84
TTS (min)		299.55	341	350	417
Etapa 1 %/TTS	5.07	17.11	17.59	16.85	10.75
Etapa 2 %/TTS	51.21	50.50	43.52	41.14	53.71
Etapa 3 %/TTS	5.94	14.92	13.03	5.83	6.49
Etapa 4 %/TTS	10.67	5.41	7.51	---	0.84
SP %/TTS	25.73	12.15	14.36	36.28	28.10
Num. de Movimientos		---	0.52	2.86	7.75
Latencia del 1er episodio SP	86.81	122	113	62	81
Latencia de la etapa 2	7.83	6	22	13	22
Latencia de la etapa 3	29.20	69	27	38	32
Latencia de la etapa 4	34.36	81	47	---	42

TTS= Sueño total.

*Promedio de los valores reportados por Williams y colaboradores en 1974 para sujetos de 20 a 29 años y de 30 a 39 años. Williams, L., Karakan, I., and Hursh, C.J. (1974). EEG of human sleep. Clinical applications, John Wiley and Sons.

Como puede verse, a pesar de la incomodidad de permanecer todo el tiempo con la cabeza en una sola posición, todos los sujetos pudieron dormir y alcanzaron todas las etapas de sueño incluyendo el sueño paradójico. La latencia del sueño está dentro de los límites normales. La latencia para el SP está dentro de los rangos normales excepto para uno de los sujetos. Todos los episodios de SP son polisomnográficamente típicos. El índice de eficiencia del sueño se encuentra ligeramente bajo, entre 70.02% y 88.34% y el número de despertares y la cantidad de

Tabla IV Número de movimientos oculares horizontales seleccionados para cada sujeto en las tres condiciones experimentales. Sácadas iniciadas por un estímulo auditivo (SIE), sácadas iniciadas sin estímulo externo (SIS) y sácadas de sueño paradójico (SP).

Sujetos	SIE		SIV		SP	
	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	Derecha
S000	5	5	6	6	8	4
S001	13	9	18	14	8	4
S002	14	14	14	12	7	6
S005	15	15	10	8	9	2

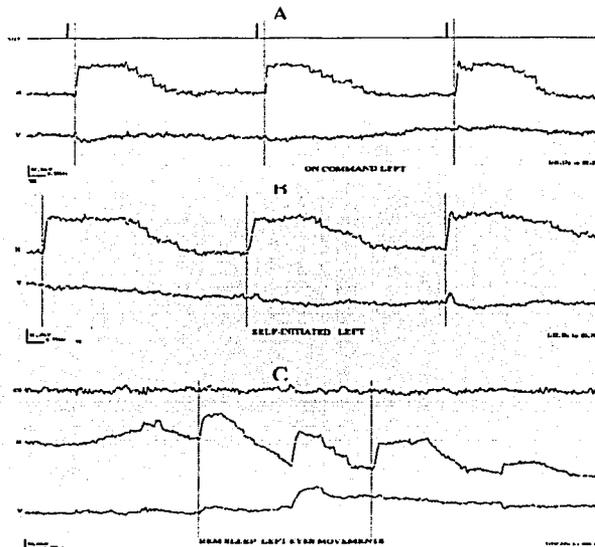


Fig 2.1 Ejemplos de movimientos oculares a la izquierda en las diferentes condiciones experimentales (A) sácadas iniciadas por un estímulo, (B) sácadas iniciadas voluntariamente y (C) sueño paradójico. El trazo superior corresponde a movimientos horizontales y el inferior a verticales. En el caso de SP aparece en la parte superior (C) el EEG en C3. Los cursores señalan el inicio de un movimiento ocular.

TESIS CON
ORIGEN

3. REDES CORTICALES COMUNES AL SUEÑO PARADÓJICO Y DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ANTES DE LAS SACADAS.

La figura 3.1 muestra el espectro de PA promedio de todos sensores para el SPF y SPT

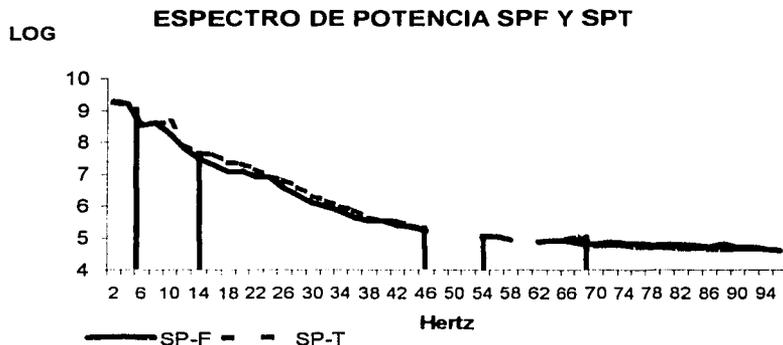


Fig 3.1 Espectro de potencia absoluta promedio de todos los sensores para el sueño paradójico fásico (SPF) y sueño paradójico tónico (SPT), las líneas verticales limitan las bandas formadas con los análisis de componentes principales.

Para mayor claridad en la descripción de estos resultados se describirán solamente los componentes principales que mostraron diferencias significativas entre SPF y SPpre. Que explicaron el porcentaje de varianza mayor del 20%.

La varianza explicada para cada banda se muestra en la tabla V para las sácadas a la izquierda y en la tabla VI la varianza explicada para las sácadas a la derecha. Los componentes que mostraron diferencias significativas entre las condiciones están señalados con un asterisco.

TABLA V: Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada para movimiento ocular a la izquierda por cada componente (C) resultante de los análisis de componentes principales para las bandas de sueño paradójico. Un asterisco indica diferencias significativas entre el SPF y el SPpre y dos asteriscos indican diferencias significativas entre SPT y SPpre.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	C1	C2	C3	C4	C5	C6
2-6	93.64%	38.5	26.31	15.38	7.23 **	6.22	---
8	97.60%	31.05	26.09	24.52	7.12	5.88	2.93
10	94.41%	28.38	19.23	18.04	16.29	8.45 **	4.02
14-46	96.98%	47.00 *	22.40 *	8.21	6.61	6.56	6.20 **
54-68	91.62%	43.12	20.77 *	9.17	8.57	5.01	4.99
70-96	86.95%	45.71 *	11.19	10.74	8.64	6.97	3.71

TABLA VI: Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada para movimiento ocular a la derecha por cada componente (C) resultante de los análisis de componentes principales para las bandas de sueño paradójico. Un asterisco indica diferencias significativas entre el SPF y el SPpre y dos asteriscos indican diferencias significativas entre SPT y SPpre.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
2-6	92.82%	25.49	24.29	14.8	11.04	9.65**	7.54	----	----
8	92.10%	25.24	21.21	16.01	15.16**	9.05	5.43	----	----
10	90.44%	32.88	20.67*	9.95**	9.71	8.95	8.28*	----	----
14-46	95.65%	37.11*	30.62*	13.14**	7.49**	3.74	3.54**	---	---
54-68	95.89%	42.90	17.31	8.23	7.19	6.85	5.73**	4.74*	2.94
70-96	87.22%	35.45	12.02	10.37	8.40	7.69	7.60**	5.69	----

Diferencias significativas entre SPpre y SPF

Para las sácadas a la izquierda del sueño paradójico solamente los componentes 1 y 2 de la banda de 70 a 96 Hz, el componente 2 de la banda de 54 a 68 Hz y los componentes 1 y 2 de la banda de 14 a 46 Hz mostraron diferencias significativas.

Para las sácadas a la derecha del sueño paradójico el componente que mostró diferencias significativas fue el componente 2 de la banda de 14 a 46 Hz.

Banda de 70 - 96 Hz

Para las sácadasy del sueño paradójico a la izquierda se agruparon sensores de regiones muy dispersas sobre áreas frontales, prefrontales y centrales de los dos hemisferios y, orbitofrontales, temporo-parietales y visuales del hemisferio derecho. Estos sensores mostraron un incremento significativo de la PA antes de la sácada ($p < 0.01$) con varianzaxy explicadaxy de 45.71%. (Fig 3.2).

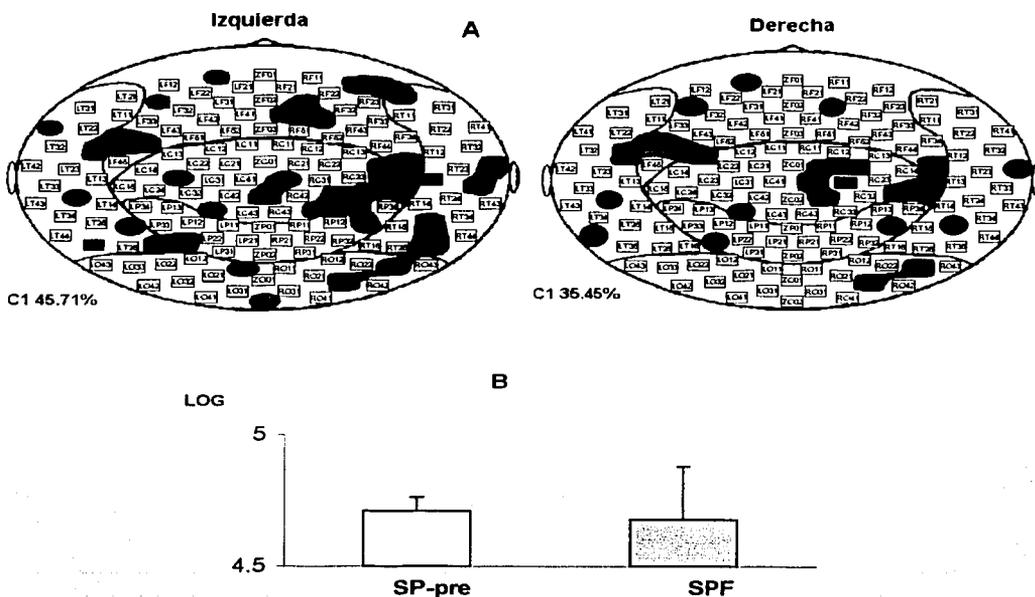


Fig. 3.2. Banda de 70-96 Hz (A) Sensores agrupados en el componente 1 (45.71% varianzaxy explicadaxy) para el movimiento a la izquierda en color rojo y para el movimiento a la derecha en color verde (35.45% varianzaxy explicadaxy). (B) Media y error estándar de la PA (transformadaxy a logaritmos) del componente para el sueño paradójico fásico (SPF) y para 500 msec previos a la sácadaxy (SPpre) del movimiento a la izquierda ($p < 0.01$).

Para las sácadasy del sueño paradójico a la derecha también el componente 1 se agruparon prácticamentey las mismas regiones que en el caso de los movimientos oculares a la izquierda aunque no hubo diferencias significativas entre SPF y SPpre.

Banda de 54-68 Hz

Para la sácadás del SP a la izquierda se observó que el 20.77% de varianza explicada agrupa sensores sobre las regiones del hemisferio izquierdo, el área visual suplementaria, el campo visual frontal, el área fronto-polar (área 10, 9 y 46 de Brodman), temporal medial superior y parietal; la PA de la banda de 54-68 Hz se incrementa significativamente antes de la sácada ($p < 0.01$), esta misma distribución topográfica se muestra en la sácada a la derecha, pero sin ser significativo (Fig. 3.3).

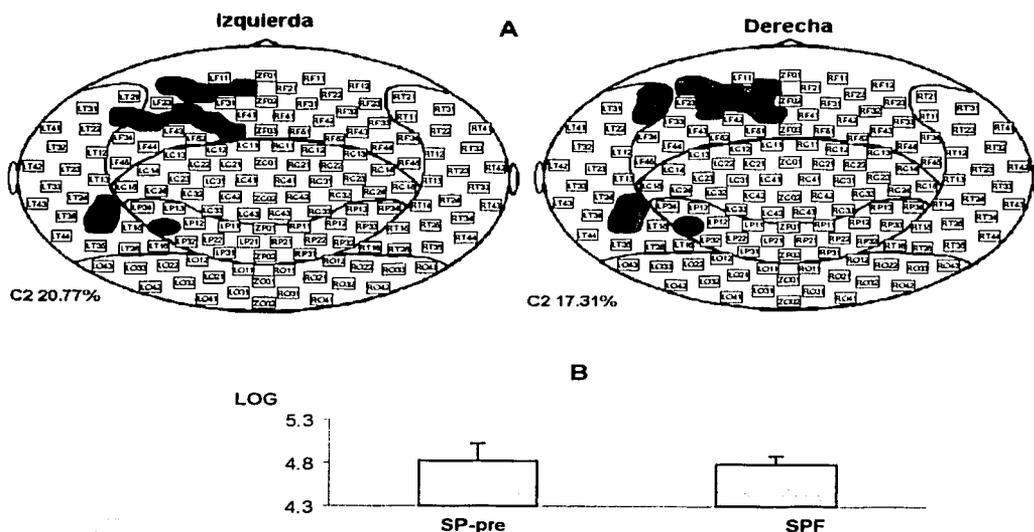


Fig. 3.3. Banda de 54-68 Hz (A) Sensores agrupados en el componente 2 (20.77% varianza explicada) para el movimiento a la izquierda en color rojo y para el movimiento a la derecha en color verde (17.31% varianza explicada). (B) Media y error estándar de la LOG (transformada a logaritmos) del componente para el sueño paradójico fásico (SPF) y para 500 msec previos a la sácada (SPpre) del movimiento a la izquierda ($p < 0.01$).

77 7700N
FALLA DE ORIGEN

Banda de 14-46 Hz

El 22.40 % de varianza explicada (componente 2) de la PA de la banda de 14-46 Hz agrupa sensores sobre las regiones del hemisferio derecho, en el polo temporal, en parietal lateral y en temporal superior posterior. La PA se incrementa significativamente durante SPpre con respecto a SPF ($p < 0.01$) para las sácad a la izquierda (Fig. 3.4). No hubo ningún componente parecido significativo para las sácad derecha.

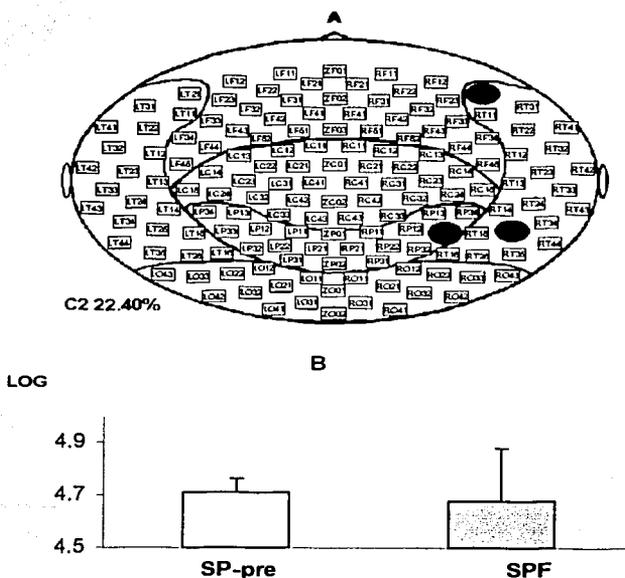


Fig 3.4. Banda de 14-46 Hz. (A) Sensores agrupados en el componente 2 (22.40 % de varianza explicada). (B) Media y error estándar de la PA (transformada a logaritmos) de los sensores para el sueño paradójico fásico (SPF) y 500 mseg previos a la sácad a la izquierda (SPpre).

TEMPORAL
FALLA DE ORIGEN

En esta misma banda de 14-46 Hz de las sácdas a la izquierda, el componente 1 (47 % de la varianaza explicada) y del componente 2 de la sácdas a la derecha (30.62 % de la varianaza explicada) se forma con los sensores una red en la zona medial de los parietales y parte lateral medial en el hemisferio izquierdo, se incrementa significativamente antes de la sácdas izquierda ($p < 0.02$) y derecha ($p < 0.005$) (Fig. 3.5).

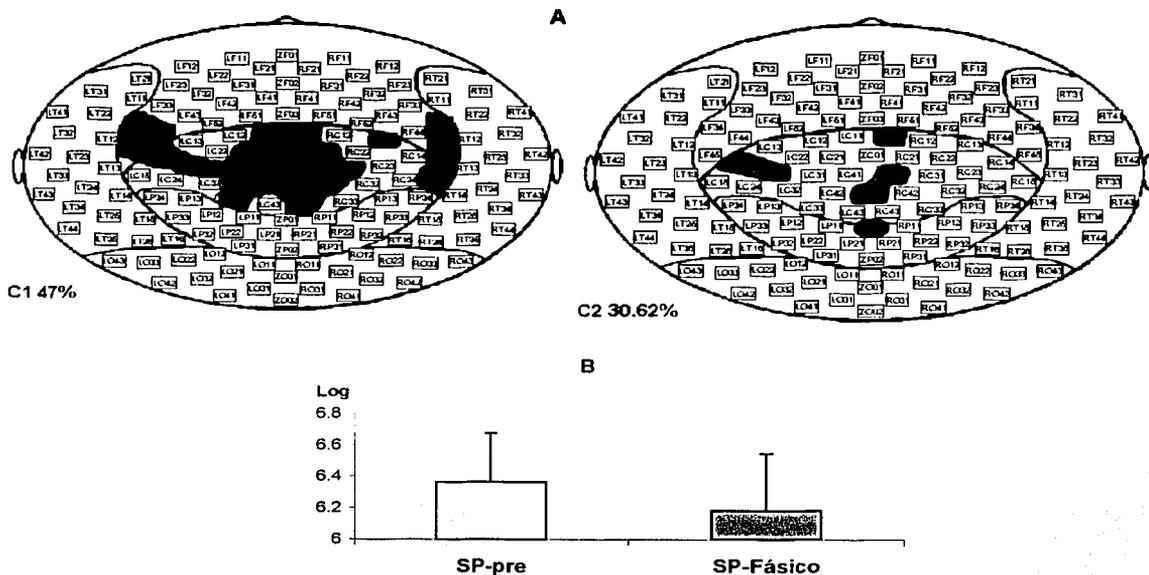


Fig 3.5 Banda de 14-46 Hz. (A) Sensores agrupados en el componente 2 (30.62 % de varianaza explicada). (B) Media y error estándar de la PA (transformada a logaritmos) de los sensores para el sueño paradójico fásico (SPF) y 500 msec previos a la sácdas (SPpre) a la derecha.

FALLA DE ORIGEN

4. REDES CORTICALES FUNCIONALMENTE RELACIONADAS DURANTE 500mseg ANTES DE LAS SÁCADAS DEL SUEÑO PARADÓJICO (SPpre).

La figura 4.1 muestra el espectro de PA promedio de todos sensores para el SPF, SIS y SIE.

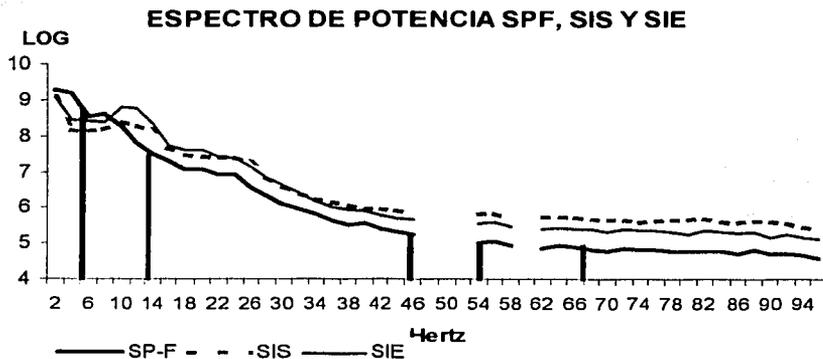


Fig 4.1 Espectro de potencia absoluta promedio de todos los sensores para el sueño paradójico fásico (SPF), sácadadas iniciadas sin estímulo (SIS) y sácadadas iniciadas con estímulo auditivo (SIE), las líneas verticales limitan las bandas formadas con los análisis de componentes principales de sueño paradójico.

En las tablas VII y VIII se muestran los valores de la varianza explicada para cada banda durante los 500 ms antes de las sácadadas a la izquierda y derecha respectivamente. Como puede verse tres componentes bastaron para explicar el 100% de la varianza total.

TABLA VII: Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada por cada componente (C) resultante de los análisis de componente principales rotados (VARIMAX) para la PA de las bandas durante sueño paradójico previo a las sácadadas a la izquierda.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	C1	C2	C3
2-6	100%	67.14	22.74	10.13
8-12	100%	60.86	29.61	9.53
14-46	100%	70.15	22.84	7.01
54-96	100%	70.38	16.75	12.87

FALLA DE ORIGEN

TABLA VIII: Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada por cada componente (C) resultante de los análisis de componente principales rotados (VARIMAX) para la PA de las bandas durante sueño paradójico previo a las sácdas a la derecha.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	C1	C2	C3
2-6	100%	51.88	25.39	22.73
8-12	100%	62.98	19.64	17.39
14-46	100%	69.93	18.52	11.55
54-96	100%	66.65	19.98	13.37

Solamente se describirán las redes que explican la mayor parte de la varianza en las bandas que mostraron diferencias significativas entre SPF y SPpre para los movimientos a la derecha o izquierda, o sea de 14-96 Hz. Cuando se toma en cuenta para el análisis de componentes principales la PA como resultado de SP-pre, las frecuencias de 54 a 68 y de 70 a 96 Hz se agruparon en una sola banda.

Las figuras 4.2 y 4.3 muestran las redes que se formaron para las frecuencias de 54-96 Hz y de 14-46 Hz. Inmediatamente antes de la sácada, las redes que se forman son diferentes a las de sueño paradójico y la principal característica es que se expanden en todas las bandas. Para fin demostrativo se presentan las figuras con las bandas de 54-68 y de 70-96 Hz juntas, ya que fueron agrupadas en la condición de sueño paradójico previo a la sácada.

Banda de 54-96 Hz

La red de sensores que se forma para la banda de 54-96 Hz es muy parecida para las sácdas a la izquierda y derecha y además se asemeja a la banda de 14-46 Hz, pero con dos diferencias, en la segunda banda covarian los sensores de las regiones dorsolaterales prefrontales y la SEF izquierda y la FEF del hemisferio derecho, en cambio en esta banda de 54-96 Hz se incluye la región occipital lateral derecha; estas redes explican el 70.38% de la varianza total para las sácdas a la izquierda y 66.65% de varianza para las sácdas a la derecha. Estas redes incluyen las regiones que mostraron diferencias significativas entre el SPF y SPpre pero se expanden a casi toda la corteza.

Izquierda

54 - 96 Hz

Derecha

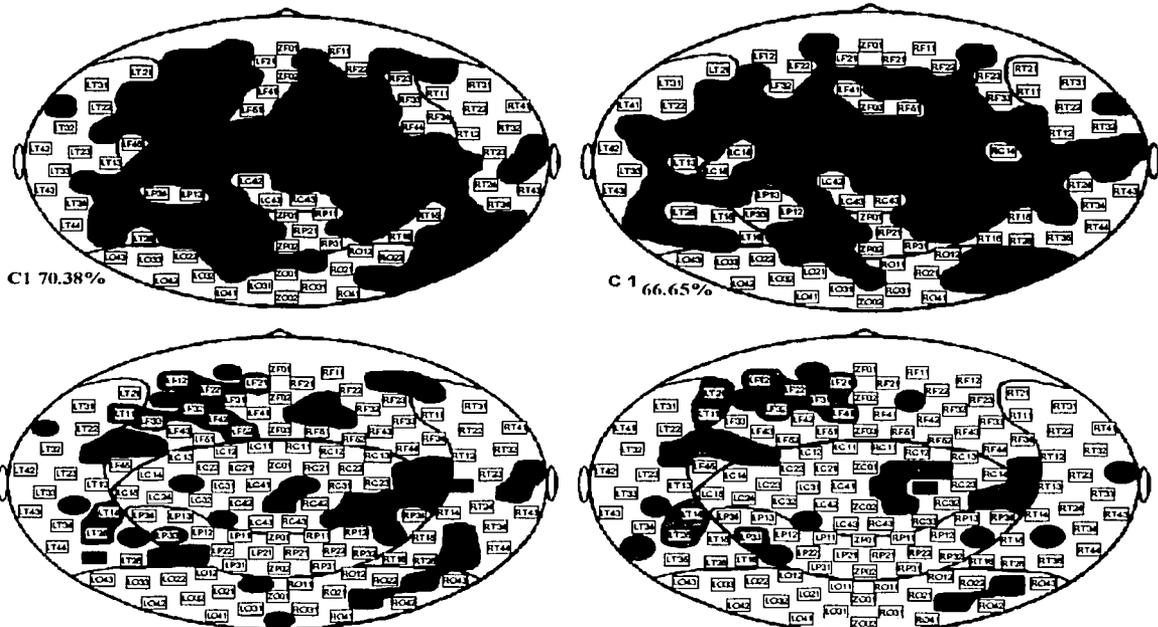


Fig. 4.2. Banda de 54-96 Hz. Esta figura muestra el componente 1 para las sácadas del sueño paradójico a la izquierda en color rojo y para las sácadas a la derecha en color verde. La parte superior muestra el C1 previo al movimiento ocular (SPpre) que explicó el 70.38% de la variancia para las sácadas a la izquierda y el 66.65% para las sácadas a la derecha. La parte inferior muestra los componentes que se obtuvieron para el sueño paradójico en las bandas de 54-68 y de 70 a 96 Hz y que mostraron diferencias significativas en la potencia absoluta entre el sueño paradójico fásico y el SPpre.

LIBRO DE
FALLA DE ORIGEN

Banda 14-46 Hz

El primer componente explicó el 70.15% de la varianza para las sácadas a la izquierda y el 69.93% de la varianza para las sácadas a la derecha y es muy similar en ambos casos. Estas redes incluyen las regiones que ya estaban presentes durante todo el sueño paradójico pero deja de tener la apariencia de islas e incluye muchas más regiones, además de las cortezas frontales, centrales y parietales bilateralmente, así como la circunvolución temporal superior bilateral, región posterior y polos temporales.

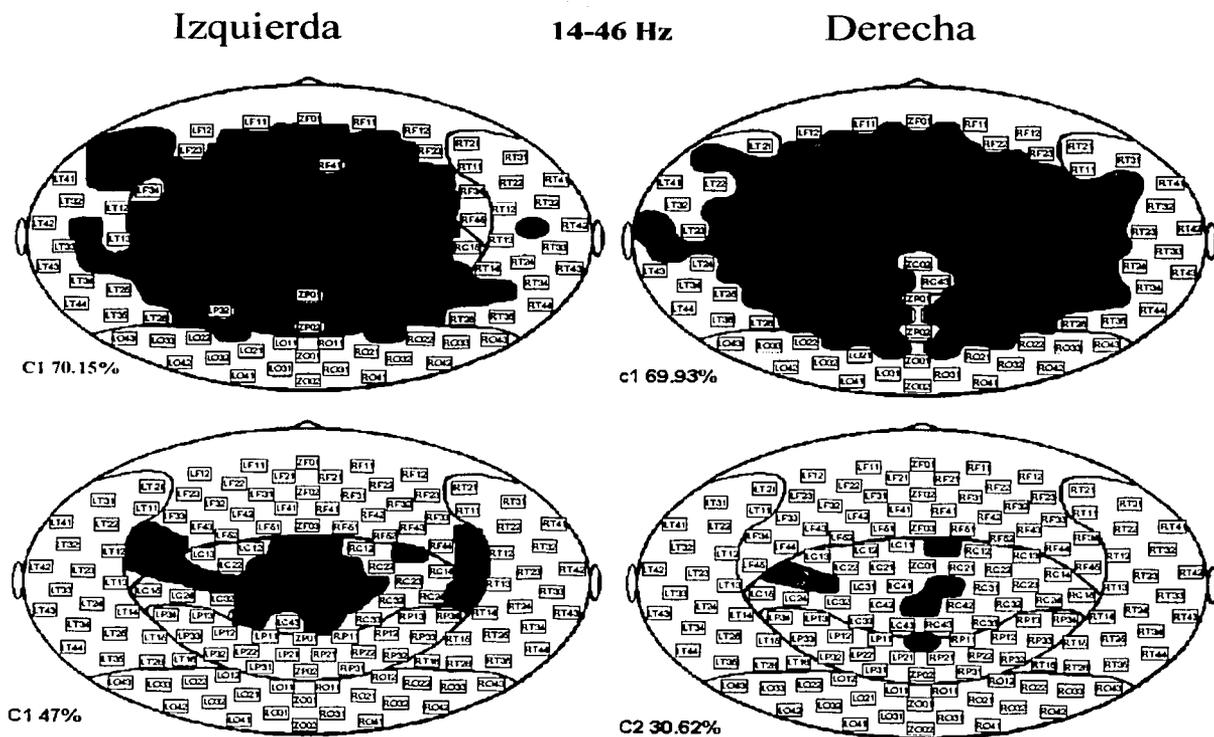


Fig. 4.3 Banda de 14-46 Hz Esta figura muestra el componente I para las sácadas del sueño paradójico a la izquierda en color rojo y para las sácadas a la derecha en color verde. La parte superior muestra el C1 previo al movimiento ocular (SPpre) que explicó el 70.15% de la varianza para las sácadas a la izquierda y el 69.93% para las sácadas a la derecha. La parte inferior muestra los componentes que se obtuvieron para el sueño paradójico en la banda de 14-46 Hz y que mostraron diferencias significativas en la potencia absoluta entre el sueño paradójico físico y el SPpre.

5. REDES CORTICALES FUNCIONALMENTE RELACIONADAS DURANTE 500 mseg. ANTES DE LAS SÁCADAS DE LA VIGILIA.

Inmediatamente antes de las sácada en vigilia, las redes que se forman son diferentes a las sácadas del sueño paradójico. Solamente se describirán las redes que explican la mayor parte de la varianza en las bandas que mostraron diferencias significativas en el sueño paradójico, o sea de 14 a 96 Hz.

Sácadas Iniciadas por un Estimulo Auditivo (SIE)

En esta condición en particular se obtuvo la latencia entre el sonido y el inicio de la sácada que en promedio fue de 172.68 ms (DS 57.19 ms), 175.44 mseg (DS.65.25) para los movimientos a la izquierda y derecha respectivamente; por lo cual la estimulación auditiva está incluida en los milisegundos previos al movimiento ocular analizados.

TABLA IX: Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada por cada componente (C) resultante de los análisis de componente principales rotados (VARIMAX) para la PA de las bandas de las sácadas iniciadas con un estímulo auditivo hacia la izquierda y la derecha.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	Izquierda			Derecha		
		C1	C2	C3	C1	C2	C3
2-10	100%	48.65	34.78	16.57	50.84	38.96	10.20
12-14	100%	43.9	40.28	15.82	48.18	34.66	17.16
16-20	100%	52.11	26.83	21.05	41.21	35.03	23.77
22-32	100%	48.73	30.48	20.78	40.15	38.24	21.61
34-96	100%	41.69	31.71	26.61	37.19	36.53	26.27

TRABAJO
FALLA DE ORIGEN

Banda de 34-96 Hz

Las redes son muy semejantes para las dos direcciones de la sácada a la izquierda (41.69% de varianza explicada) y a la derecha (36.53% de varianza explicada). En ambos incluye los sensores sobre la corteza occipital bilateral y la corteza temporal inferior medial ipsilateral a la sácada (Fig. 5.1 y tabla IX).

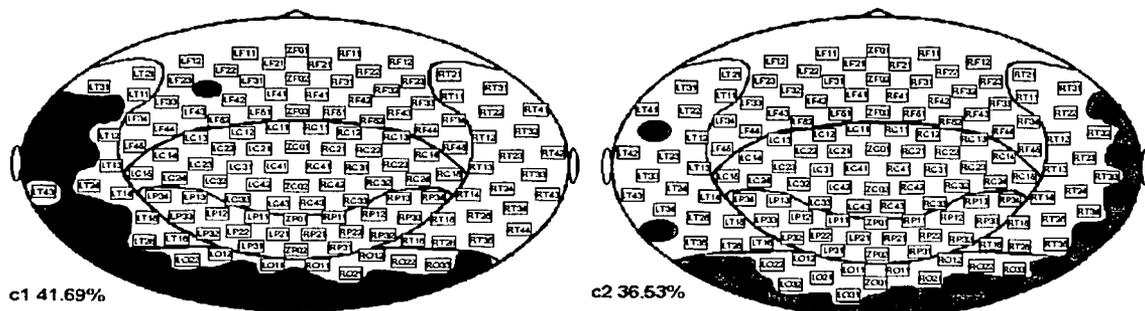


Fig. 5.1 Banda de 34-96 Hz Sensores de mayor actividad covariante de PA previo a la sácada iniciada con estímulo auditivo hacia la izquierda en color rojo, componente 1 (41.69% de varianza explicada) y hacia la derecha en color verde, componente 2 (36.53% de varianza explicada).

Banda de 22-32 Hz

Para ésta banda, la red incluye la región frontal central en el borde del surco central, corteza medial parietal y áreas cercanas al borde entre el surco temporo-parieto-occipital derecho e izquierdo y las áreas centrales posteriores izquierdas para los movimientos oculares a la izquierda (48.73 % de varianza explicada); en cambio para los movimientos oculares a la derecha (40.16 % de varianza explicada) la actividad covariante se observa solo en las áreas posteriores (Fig. 5.2 y tabla IX).

FALLA DE ORIGEN

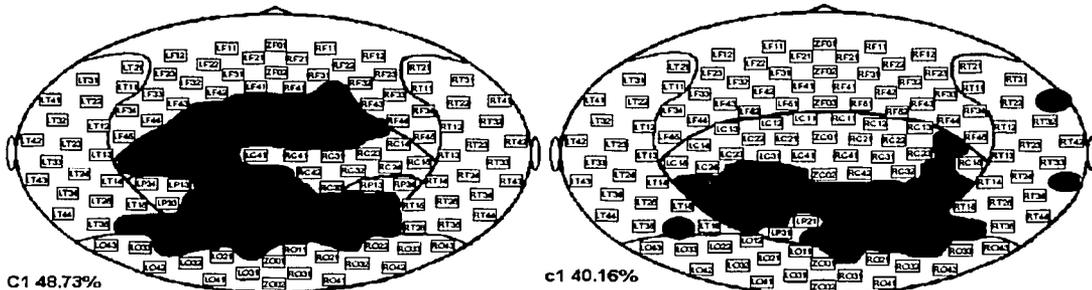


Fig. 5.2 Banda de 22-32 Hz Sensores de mayor actividad covariante de la PA previo a la sácada iniciada con estímulo auditivo para el movimiento a la izquierda en color rojo, componente 1 (48.73% de varianza explicada) y movimiento ocular a la derecha en color verde, componente 1 (40.16% de varianza explicada).

Banda 16-20 Hz

El 52.11 % de la varianza de la banda del 6-20 Hz fue explicada por los sensores en el área visual suplementaria (AVS) de los dos hemisferios, por la CVF izquierda, el polo temporal izquierdo, corteza central y parietal izquierda y por la región bilateral superior occipital, temporal superior posterior y la corteza temporal auditiva para el movimiento ocular a la izquierda (Fig. 5.3 y tabla IX).

El 41.21% de la varianza para las sácaras a la derecha de la banda fue explicada por las áreas semejantes a las observadas para el movimiento a la izquierda, pero se eliminaron los sensores de la parte frontal medial y temporal anterior izquierda y se incluye el área orbitofrontal derecho (Fig. 5.3 y tabla IX).

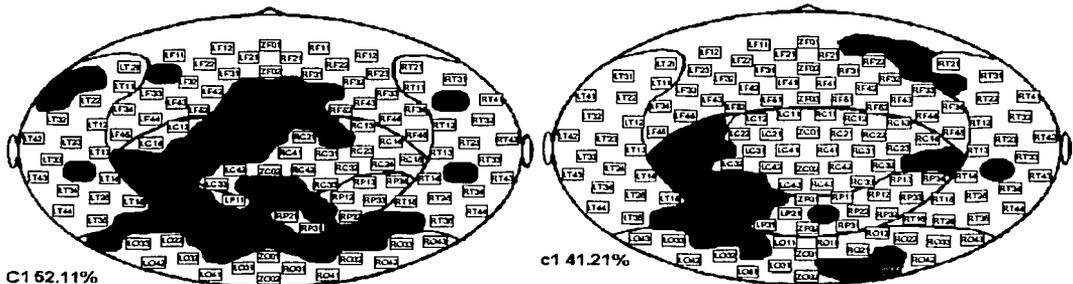


Fig. 5.3 **Banda de 16-20 Hz.** Sensores de mayor actividad covariante de la PA previo a la sácada iniciada con estímulo auditivo para el movimiento a la izquierda en color rojo, componente 1 (52.11% de varianza explicada) y a la derecha en color verde, componente 1 (41.21% de varianza explicada).

Sácaras iniciadas sin estímulo (SIS)

La tabla X muestra los porcentajes de varianza explicada para cada componente.

TABLA X Porcentaje de la varianza total y de la varianza explicada por cada componente (C) resultante de los análisis de componente principales rotados (VARIMAX) para la PA de las bandas de las sácaras iniciadas si ningún estímulo externo hacia la izquierda y la derecha.

BANDAS (Hz)	Varianza explicada	Izquierda			Derecha		
		C1	C2	C3	C1	C2	C3
2-6	100%	42.93	33.29	23.78	43.69	29.72	26.58
8-20	100%	56.47	25.28	18.25	42.99	29.49	27.52
22-32	100%	47.54	29	23.47	45.79	33.23	20.98
34-96	100%	44.24	40.19	15.56	49.12	46.79	4.09

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Banda de 34 - 96 Hz

Para las frecuencias rápidas de 34 a 96 Hz, las sácad a la izquierda (44.24 % de varianza explicada) incluyen sensores en la corteza frontal, el polo temporal y la corteza temporal superior medial derecha y pequeñas regiones en el giro frontal-medial y la corteza central izquierdo, en cambio la red que se formó para las sácad a la derecha (49.12% de varianza explicada) incluye sensores en la corteza frontal, el giro superior temporal medial, y parte anterior de la corteza central izquierda (Fig. 5.4).

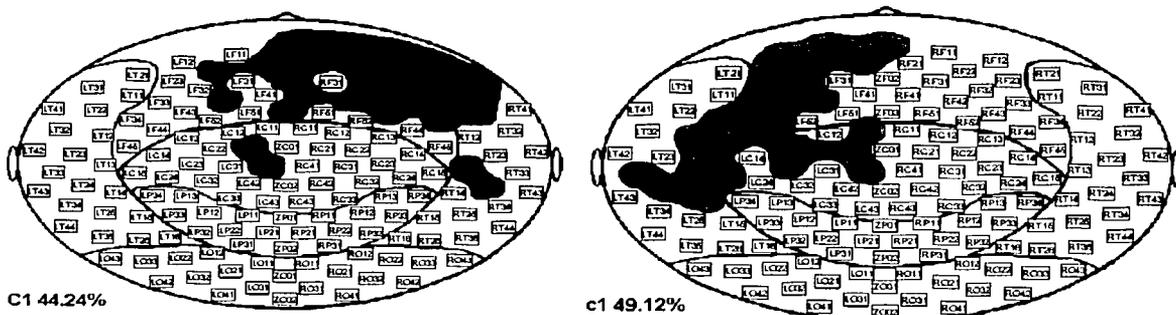


Fig. 5.4 Banda de 34-96 Hz Sensores de mayor actividad covariante de la PA previo a la sácad iniciada sin un estímulo externo para los movimientos a la izquierda en color rojo, componente I (44.24 % de varianza explicada) y a la derecha en color verde, componente I (49.12% de varianza explicada).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Banda de 22 - 32 Hz

La red de 22 a 32 Hz para ambas direcciones de los movimientos oculares, se observó una actividad covariante de la PA prácticamente en todos los sensores sobre la corteza frontal bilateral, la región central en el bode de la circunvolución central bilateral y el área superior temporal del hemisferio derecho, para las sácadas a la izquierda (47.54 % de varianza explicada), pero, para las sácadas a la derecha, se eliminan los sensores de la parte medial (45.79% varianza explicada) (Fig. 5.5).

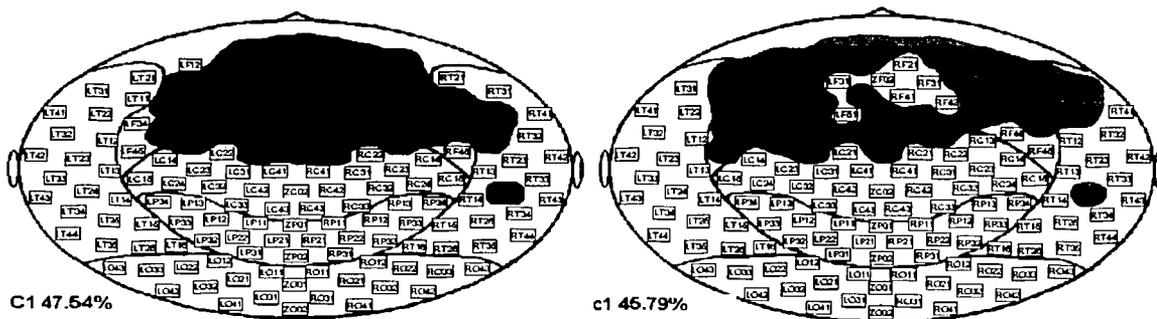


Fig. 5.5 Banda de 22-32 Hz. Sensores de mayor actividad covariante de la PA previo a la sácada iniciada sin un estímulo externo para las sácadas a la izquierda en color rojo, componente 1 (47.54 % de varianza explicada) y para las sácadas a la derecha en color verde, componente 1 (45.79% de varianza explicada).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Banda de 8-20 Hz

La actividad covariante de la banda de 8-20 Hz está formada por los sensores del área frontal y central en el borde del surco central, extendiéndose rostralmente en el hemisferio derecho y bilateralmente en la parte central bilateral y en el giro superior parietal derecho como en el giro superior temporal derecho para las sácadas a la izquierda (56.47% de varianza explicada); para las sácadas a la derecha el 42.99% de la varianza explicada está incluyendo sensores del área frontal derecha, parte temporal superior temporal medial y el giro superior parietal principalmente del hemisferio derecho (Fig. 5.6).

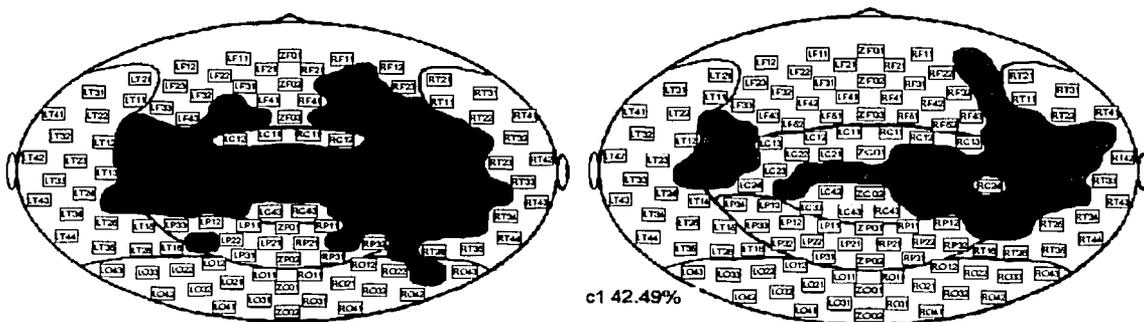


Fig. 5.6 **Banda de 8-20 Hz** Sensores de mayor actividad covariante de PA previo a la sácada iniciada sin un estímulo externo. Componente 1 (56.47 % de varianza explicada) para las sácadas a la izquierda en color rojo y el componente 1 (42.49% de la varianza explicara) para las sácadas a la derecha en color verde.

FALLA DE ORIGEN

6. CURSO TEMPORAL DE LA POTENCIA ABSOLUTA ANTES DE LAS SÁCADAS

Curso temporal de la PA antes de las sácadás del Sueño Paradójico

Los resultados del análisis de Fourier para las ventanas de tiempo de 51.2 ms desde 512 ms antes de la sácada hasta el inicio de ésta, en la figura 6.1 muestra la evolución de la PA de 20 Hz para SP en los sensores correspondientes a las siguientes regiones: campo visual suplementario (ZF03), la corteza orbitofrontal (RF11), central lateral (RC15), la región temporo-parieto-occipital (RP22, RO11 y RT16) del hemisferio derecho. Los cambios de la potencia absoluta para el hemisferio izquierdo y para las frecuencias de 40 y 80 Hz fueron similares.

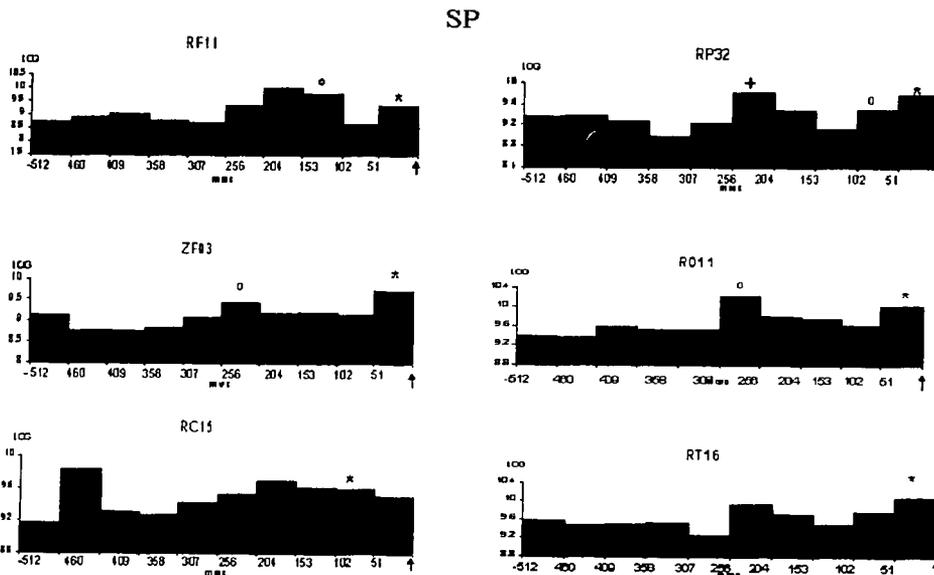


Fig.6.1 Media de la Potencia Absoluta (transformada a logaritmos) para ventanas de tiempo de 51 ms antes del movimiento ocular de sueño paradójico (SP), del campo visual suplementario (ZF03), la corteza orbitofrontal (RF11), lateral central (RC15), parietal (RP32), occipital (RO11) y temporal (RT16) del hemisferio derecho. Los asteriscos indican diferencias significativas con los milisegundos previos. La PA se incrementa a los -255 a -204 ms antes del movimiento ocular en ZF03, RP22 y RO11. Entre -153 a -102 ms en RF11; entre -102 y -51 en RC15 y RP22 y en los -51 a 0 ms previos al movimiento ocular en todas las regiones, menos en RC15.

TEXTO CON
FALLA DE ORIGEN

El campo visual suplementario, la región parietal inferior lateral y la región occipital anterior, mostraron un pico de PA -256 a -204 ms previos a la sácada, significativa con respecto a diversos intervalos de tiempo:

- En el campo visual suplementario con el intervalo de -460 a -409 ms ($p < 0.001$) y de -409 a -358 ms ($p < 0.02$).
- En parietal inferior lateral de -409 a -358 ms ($p < 0.01$)
- En la región occipital con el intervalo de -460 a -409 ms ($p < 0.002$) y de -409 a -358 ms ($p < 0.007$).

La región orbitofrontal también presentó un incremento significativo ($p < 0.05$) en el intervalo de tiempo de -153 a -102 ms con respecto al intervalo de -512 a -460 ms

El pico de PA en la región orbitofrontal, en el intervalo de -153 a -102 ms antes de la sácada del SPpre fue significativa en comparación con el intervalo entre -409 a -358 ms ($p < 0.02$) y -460 a -409 ms ($p < 0.01$).

El pico de PA en el intervalo de 51 a 0 ms antes de las sácaras al a izquierda del SP tuvo diferencias significativas en todas estas regiones con excepción de la corteza central lateral en donde disminuye significativamente:

- La región del campo visual frontal, ($p < 0.02$), intervalo de -408 a -358 ms,
- La región orbitofrontal ($p < 0.03$) intervalo de -408 a -358 ms,
- La región parietal inferior lateral ($p < 0.01$) intervalo de -307 a -256 ms,
- El temporal posterior superior ($p < 0.04$) intervalo de -460 a -409 ms,
- El cuneus ($p < 0.03$) intervalo de -512 a 460 ms,
- La región central lateral ($p < 0.02$) intervalo de -512 a -460 ms,

Para las sácaras a la derecha:

En la región parietal inferior lateral el pico de PA fue significativo en el intervalo de 409 a 358 ms con respecto al intervalo de -204 a 153 ms ($p < 0.01$)

En la región central lateral se observó un pico de PA en el intervalo de -358 a -307 ms antes de la sácada con respecto a los -256 a -204 ms ($p < 0.04$).

El campo visual suplementario observaron tres pico en el intervalo de -307 a -256 ms, con respecto a -512 a -460 ms ($p < 0.02$) y 460 a 409 ms ($p < 0.01$); el pico de -153 a -102 ms con el -460 a -409 ms ($p < 0.02$) y el pico en el intervalo de -51 a 0 ms con respecto al -512 a -460 ms ($p < 0.002$).

Curso temporal de la PA antes de las sácadás iniciadas con un estímulo

La PA antes de las sácadás iniciadas con un estímulo (SIE) a la izquierda, mostró un pico en el intervalo de tiempo de -204 a -153 ms en: central lateral, temporal posterior superior, parietal inferior lateral y cuneus. Para las sácadás a la derecha hay una respuesta semejante para la región temporal.

Dichas regiones probablemente estén relacionadas con el estímulo auditivo y no con el pico de la sácada *per-se*. En el occipital anterior y en el parietal inferior lateral derecho hay un incremento significativo de la PA entre -256 y -204 ms antes de la sácada. Las demás regiones no mostraron cambios en la PA. (Fig. 6.2).

Curso temporal de la PA antes de las sácadás iniciadas sin estímulo

La PA antes de las sácadás iniciada sin estímulo (SIS) a la izquierda mostró:

El campo visual suplementario mostró un pico de PA de -358 a -256 ms.

La región occipital anterior derecha mostró mayor PA desde -256 ms hasta el inicio de la sácada en comparación con intervalo de 153 a 102 ms.

Las regiones central lateral y parietal inferior lateral mostraron un incremento significativo de la PA de -153 a -102 ms y para el parietal inferior lateral hasta el inicio de las sácadás (Fig. 6.2). La PA para las sácadás a la derecha presenten un pico semejante en la región central lateral, en cambio para la región parietal solo se observa un pico a las -256 a 204 ms.

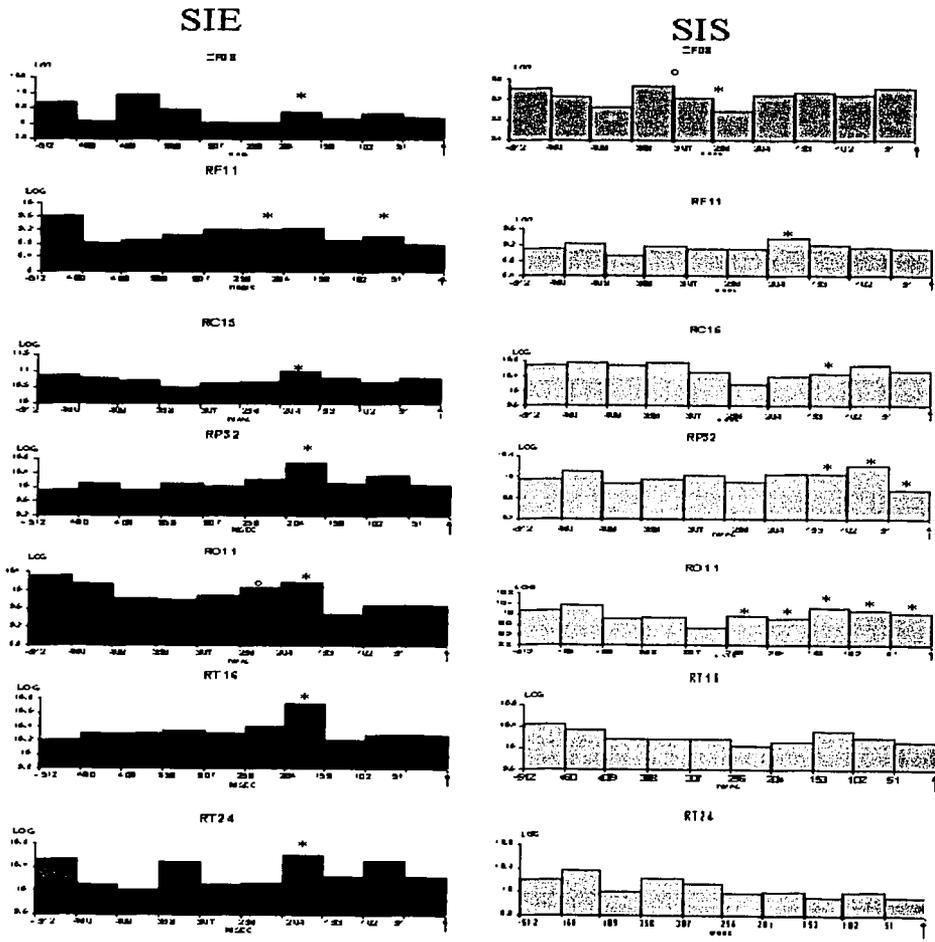


Fig.6.2 Media de la Potencia Absoluta (transformada a logaritmos) para ventanas de tiempo de 51 ms antes de las sácadras iniciadas con un estímulo auditivo (SIE) y sácadras iniciadas sin estímulo (SIS), del campo visual suplementario (ZF03), la corteza orbitofrontal (RF11), lateral central (RC15), parietal (RP32), occipital (RO11) y temporal (RT16 y RT24) del hemisferio derecho. Los asteriscos indican diferencias significativas con los milisegundos previos. La PA se incrementa a los -204 a -153 ms, antes del movimiento ocular en todas los sensores excepto en RF11. -255 a 204 ms en RF11 y RO11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos con PET (Maquet *et al.* 1996; Braun *et al.* 1997; Nofzinger, 1997), que muestran una disminución en el metabolismo en los lóbulos frontales en la región dorsolateral y en la región orbital lateral durante el sueño paradójico, se podría suponer que los campos visuales frontales y suplementarios no intervienen en la preparación de los movimientos oculares del sueño paradójico como lo hacen en los de la vigilia. Sin embargo, antes de las sácadas del sueño paradójico la distribución de la actividad oscilatoria covariante en el arreglo de los sensores de MEG sí incluyeron estas regiones, pero no exclusivamente. Estas redes también incluyeron en forma bilateral regiones que no son específicas para los movimientos oculares, independientemente de la dirección de la sácada a la izquierda o a la derecha y además fueron diferentes que las redes que se formaron para las sácadas de la vigilia. Aunque la metodología empleada en este estudio no permite una localización precisa de la actividad, el análisis de componentes principales identifica variables, en este caso sensores, con actividad covariante, es decir relacionados funcionalmente. Por otro lado el MEG es una medida de campos magnéticos perpendiculares al cráneo originados por dipolos tangenciales; por lo tanto es particularmente sensible a los dipolos de corriente localizados en los surcos corticales más que a los provenientes de regiones más lejanas a los difundidos por la conducción en volumen (Cohen y Cuffin, 1983; Lopes da Silva y van Róterdam, 1999) Estos resultados sugieren que sí participa la corteza durante la preparación de las sácadas del sueño paradójico pero no directamente en la generación del movimiento ocular. La discrepancia entre los resultados obtenidos con PET y con MEG se explican fácilmente por la baja resolución temporal del PET que proporciona información sobre una inactivación persistente durante todo el sueño paradójico, en tanto que el MEG está demostrando una activación exclusiva de los 500 ms previos a la sácada.

La actividad oscilatoria de 14 a 96 Hz que precede al SPpre, fue explicada por redes bilaterales extensas reuniendo sensores sobre numerosas regiones corticales, indicando que casi toda la corteza entra en relación funcional antes de las sácadas tanto a la derecha, como a la izquierda, con exclusión de las áreas visual y auditiva primarias. Las redes para 14 a 46 Hz incluyeron no solo regiones involucradas en el control de las sácadas como el campo visual frontal y el campo visual suplementario y área visual parietal, reconocidas en humanos por estudios de PET y fMRI (Lang *et al.* 1994; Petit *et al.* 1996; Law *et al.* 1996; Doricchi *et al.* 1997; Bodis-Wollner *et al.* 1997), como importantes para las sácadas de la vigilia, sino también por áreas motoras, premotoras, somatosensoriales, áreas involucradas en el procesamiento espacial de la información

visual como la corteza extraestriada y la corteza parietal superior (Cheng *et al.* 1995) y por regiones que tienen conexiones directas con el sistema límbico. Para frecuencias rápidas desde 56 a 96 Hz se observó una extensa red similar con solo algunas diferencias, que también explicó un alto porcentaje de varianza (mayor a 70%). La distribución de regiones corticales coactivadas se extendió al área visual derecha y al lóbulo temporal inferior derecho. La activación de regiones corticales conectados con el sistema límbico es consistente también con los resultados encontrados con la tomografía de campos magnéticos (Ioannides *et al.* 2001).

Estos resultados están acordes con otros resultados encontrados en humanos (Llinás y Ribary, 1992; Hong *et al.* 1995; Gross y Gottman., 1999; Corsi-Cabrera *et al.* 2000), gatos (Amzica y Steriade, 1996) y ratas (Maloney *et al.* 1997; Franken *et al.* 1994; Corsi-Cabrera, *et al.* 2001) que muestran incremento de la activación cortical durante el SP y específicamente una estrecha relación de tiempo con las ondas PGOs en gatos. La estrecha relación temporal entre las redes presacádicas encontradas en éste trabajo y el movimiento ocular en el hombre implica la existencia de una activación fásica capaz de tener una influencia global alcanzando muchas regiones corticales.

Las oscilaciones espontáneas de 40 Hz y la potencia absoluta alta en beta y gamma durante el SP en comparación con el sueño de ondas lentas han sido demostradas en humanos (Llinás y Ribary, 1993; Corsi-Cabrera *et al.* 2000; Gross y Gottman, 1999) y en ratas (Maloney *et al.* 1997; Franken *et al.* 1994), así, la activación generalizada observada previa a las sácadas de SP no es sorprendente. Las ondas PGOs en gatos ya sea espontáneas o producidas por estimulación del tallo cerebral, están asociadas con un índice de descarga incrementado en las neuronas corticales (Hu *et al.* 1989; Steriade *et al.* 1989) y con la despolarización de las neuronas de relevo tálamo-corticales (Steriade y Deschenes, 1989) facilitando la transferencia de información visual del NGL a la corteza (Hu *et al.* 1989) y de los mecanismos sensoriomotores (Wu y Siegel, 1990). Las ondas PGO van seguidas por oscilaciones corticales dentro del rango de frecuencia de 30 a 40 Hz (Steriade y Amzica, 1996; Steriade *et al.* 1996).

También, se ha observado una relación temporal estrecha entre las ondas PGOs y otros eventos fásicos del sueño SP. Elevaciones fásicas en la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y la respiración (Candia, Favale, Giussani y Rossi, 1962; Gassel *et al.* 1964; Sei *et al.* 1994), contracciones musculares (Morrison y Bowker, 1973), y las más relevantes para este estudio, los movimientos oculares rápidos ocurren en asociación con las PGOs. En vigilia, las ondas PGOs están acompañadas por respuestas de orientación (Bowker y Morrison, 1976; Ball *et al.* 1989; Sanford *et al.* 1994). De esa manera, las evidencias conductuales y neurofisiológicas relacionan las ondas PGOs con activación de los mecanismos de alerta generada internamente (Morrison y

Bowker, 1975; Morrison, 1979; Paré, Hazrati, Parent y Steriade, 1990; Ball *et al.* 1991; Kahn, Pace-Schott y Hobson, 1997).

Aunque no hay evidencia directa de una actividad equivalente a las ondas PGOs en humanos, varias líneas de investigación han provisto evidencias indirectas; el índice de activación metabólica se correlaciona con el número de movimientos oculares durante el sueño SP en humanos, en regiones corticales involucradas en el control de sácdas y el procesamiento de información visual (Hong *et al.* 1995), y en las mismas regiones involucradas en las ondas PGOs, el puente, el núcleo geniculado lateral y la corteza visual en el gato (Peigneux *et al.* 2001).

Tomando juntos los resultados anteriores, nos sugieren que un mecanismo quizá similar a las ondas PGOs, sea desencadenado fásicamente durante el sueño SP en humanos propagando la activación sobre toda la corteza y que explicaría la activación fásica y la expansión de las redes corticales encontradas aquí.

Las oscilaciones rápidas coherentes han sido propuestas como un mecanismo para vincular eventos perceptuales espacialmente separados pero temporalmente relacionados en una sola experiencia global. (Crick, 1994; Llinás y Ribary, 1992; Llinás y Paré, 1991; Ribary *et al.* 1991; Singer, 1990). Los resultados presentes sugieren que esta influencia fásica durante el SP es capaz de conectar numerosas regiones corticales no relacionadas algunos milisegundos antes. Estos resultados son consistentes con el alto acoplamiento temporal de ondas PGOs en varias regiones corticales en gatos (Amzica y Steriade, 1996) y con la propuesta de que las ondas PGOs subyacen el incremento aparentemente espontáneo de la sincronización de los ritmos de 40 Hz en el sueño SP (Steriade *et al.* 1996).

El examen de pequeñas ventanas de tiempo de 51 ms durante los 512 ms que preceden a las sácdas, permitió observar un incremento en la PA en un tiempo corto previo al movimiento y así observar los sensores sobre las regiones corticales involucradas en las diferentes redes covariantes. Para las sácdas de la vigilia iniciadas sin estímulo, la primera región que se activo fue precisamente los campos visuales suplementarios a los -358 a -256 ms seguida por la región occipital anterior a los -256 a 0 ms, persistente hasta el inicio de la sácada, luego por la corteza orbitofrontal a los -204 a -153 ms y finalmente por el área central a los -153 a -102 ms antes del movimiento ocular.

Durante los 51 ms previos al movimiento ocular del sueño paradójico se observó un incremento de la PA en los sensores sobre el campo visual frontal, el campo visual suplementario, el área orbitofrontal, parietal inferior lateral y occipital anterior, mientras que en SIS se observó solamente en la región parieto-occipital. A diferencia de las sácdas de la vigilia la activación se

inició simultáneamente en el campo visual suplementario, en el área parietal inferior lateral y occipital anterior y más tardíamente -256 a -204 ms.

El curso temporal es consistente con resultados basados en registros electrofisiológicos de gatos en el puente, en el núcleo geniculado lateral y en las neuronas occipitales, para las sácadas del SP y en primates no-humanos, en neuronas corticales, para las sácadas en vigilia; la activación neuronal se incrementa en los generadores pontinos de PGO desde 200 ms previos al núcleo geniculado lateral (Nelson, McCarley y Hobson, 1983; Paré *et al.* 1990). Los potenciales lentos negativos previos a la ejecución de las sácadas de la vigilia en el humano alcanzan su máximo alrededor de los 600ms (Kurtzberg y Vaughan, 1982; Moster y Goldberg, 1990). Las neuronas corticales durante la generación de las sácadas en vigilia comienzan a incrementar su velocidad de disparo alrededor de 100 a 200 ms con un máximo a los 20 ms antes del principio de la sácada en CVF (Schall, 1991; Segraves y Park, 1993; Thompson, Hanes y Schall, 1995), CVS (Hanes *et al.* 1995; Mushiake *et al.* 1996; Tehovnik y Lee, 1993; Tehovnik y Sommer, 1997; Chen y Wise, 1995), la corteza prefrontal dorsolateral (Funahashi *et al.* 1991) y el área parietal visual (Colby *et al.* 1995; Mushiake *et al.* 1999).

Un resultado inesperado fue el incremento de la PA en los sensores sobre la corteza prefrontal y en el borde entre la región parietal y occipital. Estas áreas han sido reportadas con un decremento de tasa metabólica usando PET en humanos (Maquet *et al.* 1996; Nofzinger *et al.* 1997; Braun *et al.* 1998). Sin embargo, esta contradicción es solo aparente y es fácilmente explicada por la naturaleza de las mediciones. Primero, los estudios de PET están basados sobre medidas tomadas durante largos periodos de tiempo representando entonces, cambios tónicos persistentes durante todo el SP, y segundo, están basados en comparaciones con el estado de vigilia. El análisis espectral de potencia del EEG para periodos largos de SP (mayor a 10 min.) también muestran decremento de la PA en comparación con la vigilia a pesar del incremento de la PA cuando es comparado con el sueño lento (Corsi-Cabrera *et al.* 2000). Lo que los presentes resultados muestran es que no obstante una baja activación persistente al compararla con vigilia tanto en la actividad eléctrica, como metabólica, hay una activación transitoria relacionada temporalmente con la sácada.

Otro resultado importante es que la extensa co-activación funcional relaciona principalmente a áreas sensoriales polimodales y regiones corticales con conexiones directas con el sistema límbico. Estas áreas están involucradas en el procesamiento de información compleja y en la transformación de la percepción y a experiencias con significado (Mesulam, 1998). En tanto que las áreas visuales primarias permanecieron en una red independiente. Esta disociación entre áreas primarias y áreas de asociación es consistente con los resultados encontrados con PET por Braun y colaboradores en 1998. El SP se ha relacionado con las ensoñaciones por la alta incidencia y

complejidad de los reportes de sueños después del despertar de esa etapa del sueño (Stickgold, Pace-Schott y Hobson, 1994; Takeuchi, Miyasita, Inugami y Yamamoto, 1996; Stickgold, Malia, Fosse y Hobson, 2001; Corsi-Cabrera, Miró, del-Río-Portilla, Pérez-Garci y Villanueva, 2003). La co-activación de extensas regiones sobre la corteza, ayuda a comprender la complejidad perceptual y motora y el contenido emocional de las ensoñaciones y es consistente con la hipótesis de la activación-síntesis, que plantea que la actividad onírica es experimentada en un estado de activación cortical que es generado por la entrada de estímulos provenientes de las porciones colinérgicas del tallo cerebral, que llegan a la corteza cerebral en forma de ondas PGOs y que están relacionados con las sácadas del sueño paradójico (Hobson y McCarley, 1977; Hobson, Stickgold y Pace-Schott, 1998b; Mamelack y Hobson, 1989). Estudios del contenido perceptual y emocional de los sueños han mostrado que la sensación del movimiento viene en segundo lugar después de las imágenes visuales (McCarley y Hoffman, 1981) y que las emociones están también presentes en más del 70% de los sueños (Strauch, Loepfe y Meier, 1987). Estudio con pacientes epilépticos del lóbulo temporal describen que las sensaciones de las ensoñaciones son más emocionantes, angustiantes y vívidas que las ensoñaciones de los controles y que estos pacientes presentan un número elevado de movimientos oculares que está relacionado con un aumento de la excitabilidad del sistema límbico (Gruen, Martínez, Cruz-Olloa, Aranday y Calvo, 1997). Esto es acorde con estudios en gatos en los que se ha demostrado que la estimulación eléctrica de la amígdala del lóbulo temporal provoca el aumento de los movimientos oculares durante el sueño paradójico y de las ondas PGOs (Calvo, Badillo, Morales-Ramírez y Palacios-Salas, 1987).

Consideraciones Metodológicas. Una limitación de los resultados presentes es que están basados en cuatro sujetos y solo en movimientos oculares horizontales. A pesar de que las conclusiones de los análisis de CP no pueden ser generalizadas fuera de los cuatro sujetos, estos resultados están basados en relaciones fuertes entre regiones en cada componente (mayor a 0.90) y son altamente significativos y consistentes con lo que es conocido hasta ahora de fisiología de SP.

Cuando las redes SPpre son contrastadas con aquellas para las sácadas en vigilia, algunas diferencias llamativas aparecen. Estas redes no solo fueron diferentes de las del SPpre, sino también entre SIE y SIS. Las redes que preceden a las sácadas iniciadas sin estímulo externo, donde el sujeto decide cuando iniciar el movimiento ocular, están restringidas al área central bilateral y la corteza frontal sesgada hacia el lóbulo temporal. Mientras que las redes involucradas en SIE donde los movimientos oculares fueron iniciados por una señal sensorial, son más posteriores e incluyeron regiones importantes para la atención viso-espacial.

Otro hallazgo importante es que las regiones se activan en el SP en forma bilateral y no se modifican por la dirección de la sácada, mientras que en la vigilia, las sácadas sí se modifican con la

dirección de la sácada, incorporando regiones ipsilaterales posteriores en el caso de SIE y frontales en el caso de SIS.

Las ondas PGO, al menos en gatos, son un importante componente del sueño. El número de ondas PGO por 24 horas es aproximadamente mayor a 14,000 y es constante para cada animal (Dusan-Peyrethon *et al.* 1967) y después de la privación de SP son recuperadas (Ferguson y Dement, 1968). Aunque en el hombre no se ha demostrado la existencia de PGOs, el número de movimientos oculares por 24 horas es más o menos de 53,562 (Takahachi y Atsumi, 1997) De esta manera, uno puede preguntarse cuál puede ser la consecuencia de tal activación repetitiva y del reclutamiento de regiones corticales en redes funcionales durante el SP. Varias hipótesis han tratado de encontrar una explicación para el SP. El SP ha sido relacionado con la maduración del sistema nervioso central (Roffwarg *et al.* 1966) y con los procesos de memoria (Wilson y McNaughton, 1994; Maquet *et al.* 2000; Maquet, 2001; Stickgold *et al.* 2001; Siegel, 2001; Corsi-Cabrera *et al.* 1986). Los presentes descubrimientos, proveen evidencia y son consistentes con ambas funciones.

Estos resultados, basados en una escala de milisegundos, contribuyen con información nueva sobre la participación de la activación cortical pre-sacádica en SP. El resultado más sobresaliente es la generación de extensas redes corticales de regiones que entran en relación funcional, previa a las sácadas en SP y es consistente con la activación cortical generalizada (Hobson y McCarley, 1977) y con el papel sincronizador propuesto para las ondas PGOs (Steriade y McCarley, 1990).

Conclusiones

La actividad magnetoencefalográfica es diferente entre la vigilia y el sueño paradójico 500 ms antes de las sácadas.

Las sácadas del SP van precedidas por un aumento de la PA de las frecuencias rápidas (54 – 96 Hz).

La distribución de la actividad oscilatoria del MEG en los sensores del casco inmediatamente antes de las sácadas del SP es bilateral y extensa e independiente de la dirección de las sácadas.

Las redes de actividad covariante inmediatamente previa a la sácada del SP son más extensas que las redes persistentes durante el SP y diferentes de los que se forman antes de las sácadas de la vigilia.

La distribución de la señal sugiere que las redes activadas durante el SP incluyeron no solo a las regiones involucradas en el control de las sácadas de la vigilia como el campo visual frontal,

el campo visual suplementario y el área visual parietal, sino también áreas motoras, premotoras, somatosensoriales, áreas involucradas en el procesamiento espacial de la información visual como la corteza extraestriada y la corteza parietal superior y regiones con conexiones directas con el sistema límbico.

El incremento de activación en las frecuencias rápidas es consistente con resultados que demuestran incremento de la activación cortical durante el SP y específicamente en relación temporal con las ondas ponto-genículo-occipitales (PGOs) en los gatos.

Estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo de activación fásica capaz de tener una influencia global sobre amplias regiones corticales y capaz de hacerlas entrar en una relación funcional, consistente con el papel propuesto para las ondas PGOs.

Este trabajo inicia el estudio no invasivo de los movimiento oculares del SP en el hombre en una escala de milisegundos.

Bibliografía

- Amzica, F, y Steriade, M. (1996). Progressive cortical synchronization of ponto-geniculo-occipital potentials during rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, **72**:309-14.
- Anderson, T.J., Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Hawken, M.B., Frackowiak, R.S., y Kennard, C. (1994) Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. *Brain*, **117**:1073-1084.
- Annett, M. (1967) The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Q.J.Exp. Psychol.* **61**, 327-333.
- Aserinsky, E. (1971). Rapid eye movement density and pattern in the sleep of normal young adults. *Psychophysiology*, **8**: 361-375
- Aserinsky E. y Kleitman N. (1953). Regularity occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, **118**:273-274.
- Aserinsky, E., Lynch, J.A., Mack, M.E., Tzankoff, S.P., y Hurn, E. (1985) Comparison of Eye Motion in Wakefulness and REM Sleep. *Psychophysiology*, **22**: 1-10.
- Balish, M., Sato, S., Connaughton, P., y Kufta, C. (1991) Localization of implanted dipoles by magnetoencephalography. *Neurology*, **41**:1072-1076.
- Ball W., Morrison, A., y Ross, R. (1989). The effect of tones on PGO waves in slow wave sleep and paradoxical sleep. *Experimental Neurology*, **104**:251-256.
- Ball, W.A, Sanford, L.D., Morrison, A.R., Ross, R.J., Hunt, W.H., y Mann, G.L. (1991) The effects of changing state on elicited ponto-geniculo-occipital (PGO) waves. *Electroencephalography And Clinical Neurophysiology*, **79**: 420-429
- Baloh, R.W., Sils, A.W., Kumley, W.E., y Hornubia, V. (1975) Quantitative measurement of saccade amplitud, duration and velocity. *Neurology*, **25**:1065-1070.
- Baumgartner, C., y Deeke, L. (1990) Magnetoencephalography in clinical epileptology and epilepsy research. *Brain Topography*, **2**:203-219.
- Becker, W., y Fuchs, A.F. (1969) Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without fixation point. *Vision Res.* **9**:1247-1258.
- Benoit, O., Parot, S., y Garma, L. (1974). Evolution during the night of REM sleep in man. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiol.* **36**:245-251
- Berman, R.A., Colby, C.L., Genovese, C.R., Voyvodic, J.T., Luna, B., Thulborn, K.R., y Sweeney, J.A. (1999) Cortical Networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: an FMRI study. *Human Brain Mapping*, **8**: 209-225.
- Bodis-Wollner, I., Bucher, S.F., Seelos, K.C., Paulus, W., Reiser, M., y Oertel, W.H. (1997) Functional MRI mapping of occipital and frontal cortical activity during voluntary and imagined saccades. *Neurology*, **49**:416-420.

- Bon, L., y Lucchetti, C. (1992) The dorsomedial frontal cortex of the macaca monkey: fixation and saccade-related activity. *Exp Brain Res*; **89**:571-80.
- Bowker, R.M., y Morrison, A.R. (1976). The startle reflex and PGO spikes. *Brain Research* **102**:185-190.
- Braun, A.R. Balkin, T.J. Wesensten, N.J., Carson, R.E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie S., Belenky, G. y Herscovitch, P. (1997) Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain*, **120**:1173-1197.
- Braun, A.R., Balkin, T.J., Wesensten, N.J., Gwady, F., Carson, R.E. Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G., y Herscovich, P. (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* **279**:91-95.
- Brooks, D.C., y Bizzi, E. (1963) Brain stem electrical activity during deep sleep. *Arch Ital. Biol.* **101**:648-665
- Broerse, A., Crawford, T.J., y den Broer, J.A. (2001) Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia*. **39**: 742-756.
- Buchsbaum, M.S., Gillin, J.C., Wu, J., Hazlett, E., Sicotte, N., Dupont, R.M., y Bunney, W.E. (1989) Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life science* **45**:1349-1356.
- Bullier, J., Schall, J.D., y Morel, A. (1996) Functional streams on occipito-frontal connections in the monkey. *Behavioural Brain Research*, **76**:89-97.
- Büttner-Ennever, J.A., Horn, A.K.E, Henn, V., y Cohen, B. (1999) Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. *J. Comp. Neurology*, **413**: 55-67.
- Burman, D.D., y Segraves, M.A. (1994) Primate frontal eye field activity during natural scanning eye movements. *J. Neurophysiol.* **71**:1266-2537.
- Calvo, J. M., Badillo, S., Morales-Ramírez, M., y Palacios-Salas, P. (1987) The role of temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats. *Brain Res.* **403**:22-30.
- Calvo, J. M., Contreras, C.M., y Fernández-Guardiola, A. (1973) fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante la fase REM. *Biol. Estud. Med. Biol. Mex.* **28**:93.
- Calvo, J.M., Datta, S., Quattrochi, J., y Hobson, J.A. (1992). Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. II. Delayed and prolonged increases in REM sleep. *Arch Ital Biol*, **130**: 285-301
- Calvo, J. M., y Fernández-Guardiola, A. (1984) Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate gyrus and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep*, **7**: 202-210.
- Candia, O., Favale, E., Giussani, A., y Rossi, G.F. (1962). Blood pressure during natural sleep and during sleep induced by electrical stimulation of the brain stem reticular formation. *Arch Itali Biol* **100** : 216-233

- Cespuglio, R., Laurent, J.P., y Jouvet, M. (1975) Etude des relations entre l'activité ponto-geniculo-accipitale (PGO) et la motricité chez le chat sous réserpine. *Brain Res.* **83**: 319-335.
- Cespuglio, R., Laurent, J. P., y Calvo, J. M. (1976) Organización anatómica de las actividades fisiológicas provocadas por la reserpina en el nivel del sistema oculo-motor. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **40**:12-24
- Chen, L.L., y Wise, S.P. (1995) Supplementary eye field contrasted with the frontal eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *J. Neurophysiol.* **73**: 1122-1134.
- Cheng, K., Fujita, H., Kanno, I., Miura S., y Tanaka, K., (1995) Human Cortical regions activated by wide-field visual motion: an H₂¹⁵O PET study. *J. Neurophysiology*, **74**: 413-427.
- Coble, P. A., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., y Houck, P. (1987) Electroencephalographic sleep of healthy children. Part II: findings using automated delta and REM sleep measurement methods. *Sleep* **10**:551-562.
- Cohen, D., y Cuffin, B. N. (1983) Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* **56**: 38-51.
- Colby, C. L., Duhamel, J-R., y Goldberg, M.E. (1995) Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cerebral Cortex.* **5**: 470-481.
- Colby, C. L., y Goldberg, M. E. (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*; **22**:319-49.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., y Petersen, S. E. (1991) Selective and divided attention during visual discriminations of shape color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J. Neurosci.* **11**: 2383-2402.
- Corsi-Cabrera, M. (1983) *Psicofisiología del sueño*. Editorial Trillas.
- Corsi-Cabrera, M. (1994) El cerebro, el órgano de las ensoñaciones. *Revista Mexicana de Pensamiento y Lenguaje* **3**: 197-225.
- Corsi-Cabrera, M., Meneses, S., y Molina, E. (1987). Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica cortical durante la vigilia, la etapa II y el sueño paradójico en el hombre. *Rev. Mex. Psicol*, **4**:100-108.
- Corsi-Cabrera, M., Miró, E., del-Río-Portilla, Y., Pérez-Garci, E., y Villanueva, Y. (2003) Guevara, M.A. REM sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain and Cognition*. En prensa.
- Corsi-Cabrera, M., González-Rudo, R., y Molina, E. (1988) Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica durante la vigilia y el sueño en la rata, *Rev. Mex. Psicol.* **5**:15-21.

Corsi-Cabrera M., Guevara M. A., del Río-Portilla Y., Arce C., y Villanueva-Hernández, Y. (2000). EEG bands during wakefulness, show-wave and paradoxical sep as a result of principal component análisis in man. *Sleep* **23**:738-744.

Corsi-Cabrera, M., Pérez-Garci, E., del Río-Portilla, Y., Ugalde, E., y Guevara, M. A., (2001). EEG bands during wakefulness, show-wave and paradoxical sep as a result of principal component análisis in rats. *Sleep* **24**:374-380.

Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., Ponce-de León, M., y Lorenzo, I. (1992). Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep* **15**: 550-555.

Costin, A., Hafemann, D., Elazar, Z., y Adey, W.R. (1970). Posture and the role of vestibular and proprioceptive influences on neocortical, limbic, subcortical and cerebellar EEG activity. *Brain Res.* **17**:259-275.

Crick, F. (1994). *The astonishing hypothesis: the scientific search for the soul*. New York: Touchstone.

Culham, J.C., Brandt, S.A., Cavanagh, P., Kanwisher, N.G., Dale, A.M., y Tootell, B.H. (1998) Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J. Neurophysiol.* **80**: 2657-2670.

Datta, S., Calvo, J.M., Quattrochi, J., y Hobson, J.A. (1992) Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. 1. Immediate and prolonged increases in ponto geicolo-occipital waves. *Arch. Ital.Biol.* **130**: 263-284.

De Lima, A.D., y Singer, W. (1987) The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus in the cat: identification of cholinergic and monoaminergic elements. *J. Comp. Neurol.* **259**:92-121.

Dejardin, S., Dubois, S., Bodart, JM., Schiltz, C., Dalinte, A., Michel, C., Roucoux, A., y Crommelinck, M. (1998) PET study of human voluntary saccadic eye movements in darkness: effect of task repetition on the activation pattern. *Eur. J. Neuroscie*,**10**:2328-2336.

Dement, W., y Kleitman, N. (1957) The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J.Exp. Psychol.* **53**: 339-346.

Desmedt, J. E., y Tomberg, C. (1994). Transient phase-locking of 40 Hz electrical oscillations in prefrontal and parietal human cortex reflects the process of conscious somatic perception. *Neuroscience Letters*, **168**: 126-129.

Dewson, J. H., Dement, W.C., Wagener, T. y Nobel, K. (1967) Rapid eye movement sleep deprivation. A central neural change during wakefulness. *Science* **156**: 403-406.

Dias, E.C., y Segraves, M.A. (1999) Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects of visually and memory-guided saccades. *J. Neurophysiol.* **81**: 2191-2214.

Doricchi, F., Perani, D., Incochia, Ch., Grassi, F., Cappa, S.F., Bettinardi, V., Galati, G., Pizzamiglio, L., y Fazio, F. (1997) Neural control of fast-regular saccades and antisaccades: an investigation using positron emission tomography. *Exp. Brain Res*; **116**: 50-62.

- Dusan-Peyrethon, D., Peyrethon, J., y Jouvét, M. (1967) Etude quantitative des phénomènes phasiques du sommeil paradoxal pendent après sa déprivation instrumentale. *C.R. Soc. Biol.* **161**:2530-2533.
- Ehlers, C. L., y Kupfer, D.J. (1989) Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **72**: 118-125
- Everling, S., Krappmann, P., Spantekow, A., y Flohr H. (1996) Cortical potentials during the gap prior to express saccades and fast regular saccades. *Experimental Brain Research.* **111**:139-43
- Everling, S., Krappmann, P., y Flohr, H. (1997) Cortical potentials preceding pro- and antisaccades in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* Apr; **102**: 356-62.
- Evdokimidis, I., Mergner, T., y Lücking, C.H. (1992) Dependence of presaccadic cortical potentials on the type of saccadic eye movement. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* **83**: 179-191.
- Evdokimidis, I., Liakopoulos, D., Constantinidis, T.S., y Papageorgiou, C. (1996) Cortical potentials with antisaccades. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* **98**: 377-384.
- Ferguson, J., y Dement, W. (1968) Changes in the intensity of REM sleep with deprivation. *Psychophysiology*; **4**: 380.
- Franken, P., Dijk, D., Tobler, I., y Borbély, A. (1994) High-frequency components of the rat electrocorticogram are modulated by the vigilance state. *Neurosci. Lett.*; **167**:89-92.
- Funahashi, Sh., Bruce, Ch.J., y Goldman-Rakic, P.S. (1991) Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* **65**: 1464-1483.
- Gassel, M.M., Ghelarducci, B., Marchiafava, P.L., y Pompeiano, O. (1964) Phasic changes in blood blood pressure and Heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in un restrained. *Arch, ital Biol.* **102**: 530-544.
- Gasser, T., Bächer, P., y Möcks, J. (1982) Transformation toward the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **53**: 119-124.
- Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., LaBar, K.S., Kim, Y.H., Meyer, J.R., y Mesulam, M. (1999) A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain*, **122**(Pt 6):1093-106.
- Gómez, C., Atienza, M., Gómez, G.J., y Vázquez, M. (1996) Response latencies and event-related potentials during the gap paradigm using saccadic responses in human subjects. *Int J. Psychophysiol.* **23**: 91-99.
- Grosbras, M.H., Lobel, E., Van de Moortele, P.F., LeBihan, D., y Berthoz, A. (1999) An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* **9**:705-11
- Gross W., y Gotman J. (1999). Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience*, **94**:1005-1018.

Gruen, I., Martínez, A., Cruz-Olloa, C., Aranday, F., y Calvo, J.M. (1997) Características de los fenómenos emocionales en las ensoñaciones de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. *Salud Mental*, **20**: 8-15.

Guevara, M.A., Lorenzo, I., Arce, C., Ramos, J., y Corsi-Cabrera, M. (1995) Inter and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep* **18**: 257-265.

Hanes, D.P., Patterson, W.F. 2nd., y Schall, J.D. (1998) Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J Neurophysiol* **79**:817-34.

Hanes, D.P., Thompson, K.G., W.F., y Schall, J.D. (1995) Relationship of presaccadic activity in frontal eye field and supplementary eye field to saccade initiation in macaque: Poisson spike train analysis. *Exp. Brain Res*; **103**: 85-96.

Heide, W., y Kömpf, D. (1998) Combined deficits of saccade and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp. Brain. Res.* **123**:164-171.

Herman, J. H., Barker, D.R., y Roffwarg, H.P. (1983) Similarity of eye movement characteristics in REM sleep and awake state. *Psychophysiology*. **20**: 537-542.

Hesselmann, N.L. (1991) *The fundamentals of discrete Fourier analysis*. En Digital Biosignal Processing. Colección: Techniques in behavioral and neural sciences. Vol. 5 Elsevier, pp 59-80 compilador Weitkunat R.

Higo, S., Ito, K., Fuchs, D., y McCarley, R.W. (1990) Anatomical interconnections of the pedunculo-pontine tegmental nucleus and the nucleus prepositus hypoglossi in the cat. *Brain Res.* **536**: 79-85.

Hobson, J. A., y McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream-state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *American Journal of Psychiatry*. **134**: 1335-1348.

Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., Stickgold, R., y Kahn, D. (1998a). To dream or not to dream? Relevant data from new neuroimaging and electrophysiological studies. *Current Opinion in Neurobiology*, **8**: 239-244.

Hobson, J. A., Stickgold, R., y Pace-Schott, E. F. (1998b). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *NeuroReport*, **9**: R1-R14.

Hodes, R. (1964) Ocular phenomena in the two stages of sleep in the cat. *Exp. Neurol.*, **9**: 36-43.

Hong, Ch. Ch., Gillin, J. Ch., Dow, B.M., Wu, J., y Buchsbaum, M.S. (1995) Localized and lateralized cerebral glucose metabolism associated with eye movements during REM sleep and Wakefulness: a positron emission tomography (PET) study. *Sleep*, **18**: 570-580.

Hu, B., Steriade, M., y Deschenes, M. (1989) The cellular mechanism of thalamic ponto-geniculo-occipital waves. *Neuroscience* **31**:25-35

Ioannides, A.A., Corsi-Cabrera M., Fenwick, P.B.C., del Río-Portilla, Y., Laskaris, N.A., Theofilou, D., Shibata, T., Uchida, S., Nakabayashi, T., Kostopoulos, G. (2001) *Millisecond by millisecond imaging of brain activity during cued and self-initiated eye*

movement and REM sleep from MEG data. Memorias XXX Annual Meeting. Society for Neuroscience San Diego. USA. Num. 71.35

Itsuki-N., y Kubo-M. (1991) Correction of EOG with eye movement measured by the eye mark recorder system *Nippon-Ganka-Gakkai-Zasshi*. **95**: 1085-93

Jacobs, L., Feldman, M., y Bender, M.B. (1971) Eye movement during sleep. *Arch. Neurol.* **25**: 151-159.

Jagla, F., Zikmund, V., y Kundrat, J. (1994) Differences in saccadic eye movement-related potentials under regular and irregular intervals of visual stimulation. *Physiol Res*; **43**:229-232.

Jeannerod, M., y Mouret, J. (1962). Etude des mouvements oculaires observés chez l'homme au cours de la veille et du sommeil. *Comprend Soc boil.* **156**: 1407-1410.

Jeannerod, M., y Mouret, J. (1963) Étude comparative des mouvements oculaires observés chez le chat au cours de la veille et du sommeil *J. Physiol., (Paris)*, **55**: 268.

Jeannerod, M., Mouret, J., y Jouvet, M. (1965) Effects secondaires de la deafferentation visuell sur l'activité phasique ponto-geniculo-occipitale du sommeil paradoxal. *J. Physiol.* **57**: 255-256.

Jollifer, L.T. (1986) *Principal Component Analysis*. Springer-Verlag, New York,.

John, E.R. (1977) *Clinical applications of quantitative electrophysiology*. Functional neuroscience. Nerometric, 2.

Jouvet, M. (1962). Recherches sur structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.*, **100**: 125-206.

Jouvet, M. (1967) Mechanisms of the states of sleep: A neuropharmacological approach. *Rev. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* **45**: 86-126.

Jouvet, M., Michel, F., y Courjon, J. (1959) Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C.R. Soc. Biol.*, **153**: 1024-1028.

Kahn, D., Pace-Schott, E.F., y Hobson, J.A. (1997) Consciousness in waking and dreaming: the roles of neuronal oscillation and neuromodulation in determining similarities and differences. *Neuroscience*. **78**:13-38.

Kleiman, N. (1923) Effect of prolonged sleeplessness on man. *Am. J. Physiol.*, **66**: 67-92.

Kleiman, N. (1963) *Sleep and wakefulness*, editorial The University of Chicago Press, Chicago.

Kornhuber, H.H., y Deecke, L. (1965): Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv. ges. Physiol.*, **284**: 1-17.

Ktonas, P.Y., Bonilla, J.F., y Boukadoum, A.M. (1981) Quantification of time-connectivity patterns in rapid eye movement occurrences during sleep. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. **BME-28**: 31-36

Kurtzberg, D., y Vaughan, H.G.Jr. (1982) Topographic analysis of human cortical potentials preceding self-initiated and visually triggered saccades. *Brain Res.* **243**: 1-9.

Lang, W., Petit, L., Hollinger, T., Pietrzyk, U., Tzourio, N., Mazoyer, B., y Berthoz, A. (1994) A positron emission tomography study of oculomotor imagery. *Neuroreport*, **14**:921-924.

Laurent, J.P., Cespuglio, R., y Jouvét, M. (1972) Délimitation de voies ascendantes responsables de l'activité ponto-geniculo-occipitale chez le chat. *Experientia*, **28**: 1174-1175.

Laurent, J.P., Cespuglio, R., y Jouvét, M. (1974) Délimitation des voies ascendantes de l'activité ponto-géniculo-occipitale chez le chat. *Brain Res.* **65**:29-52

Law, I., Svarer, C., Rostrup, E., y Paulson, O.B. (1998) Parieto-occipital cortex activation during self-generated eye movements in the dark. *Brain*, **121**: 2189-2200.

Leigh, R.J., y Zee, D.S. (1999) *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, New York.

Llinás R.R., Grace A.A., y Yarom Y. (1991). In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50- Hz frequency range. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**:3, 897-901.

Llinás, R. R., y Paré, D. (1991). Of Dreaming and Wakefulness. *Neuroscience*, **44**: 521-535.

Llinás, R. R., y Ribary, U. (1992). Rostrocaudal scan in human brain: a global characteristic of the 40 Hz response during sensory input. In E. Basar, y T. H. Bullock (Eds.), *Induced Rhythms in the Brain* (pp. 147-154). Boston: Birkhäuser.

Llinás, R. R., y Ribary, U. (1993). Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **90**: 2078-2081.

Llinás, R.R., y Ribary, U. (1998) Temporal conjunction in thalamocortical transactions. Consciousness: at the frontiers of neuroscience. *Advances in Neurology*, **77**: 95-103.

Lopes da Silva, F., y van Róterdam, A. (1999) Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. En Niedermeyer E., Lopes da Silva F. eds. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Ed Baltimore: Williams y Wilkins. pp. 93-109.

López-Antúnez, L. (1979) *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso*. Editorial Limusa.

Lorenzo, I., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M.A., y Corsi-Cabrera, M. (1995) Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep* **18**: 346-354.

Luby, E.D., Grisell, J.L., Frohman, Ch. E., Lees, H., Cohen, B.D. y Godlieb, J.S. (1962) Biochemical, psychological and behavioral responses to sleep deprivation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **96**: 71-78.

Lucidi, F., Devoto, A., Violani, C., De Gennaro, L., Mastracci, P., y Bertini, M. (1996). Rapid eye movements density as a measure of sleep need: REM density decreases linearly with the reduction of prior sleep duration. *EEG clinic Neurophysiol.* **99**: 556-561.

Luna, B., Thulborn, K.R., Strojwas, M.H., McCurtain, B.J., Berman, R.A., Genovese, C.R., y Sweeney, J.A. (1998) Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study. *Cereb Cortex* Jan-Feb; **8**:40-47.

Madsen, P.L., Schmidt, J.F., Wildschiodtz, G., Friberg, L., Holm, S., Vorstrup, S., y Lassen, N.L. (1991) Cerebral O2 metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J. Appl Physiol.* **70**:2597-2601.

Maloney, K.J., Cape, E.G., Gotman, y Jones, B.J., (1997) High frequency gamma EEG activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviours in the rat. *Neuroscience* **76**:541-555.

Maquet, P. (2001) The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science* **294**: 1048-1052

Maquet P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., von Frenckell, R., y Franck, G. (1990) Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res.* **513**: 136-143.

Maquet, P., Peters, J.M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., y Franck, G. (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, **383**:163-166.

Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, Ph., Fuchs, S., Petiau, Ch., Phillips, Ch., Aerts, J., Delfiore, G., Meulemans, Th., Luxn, A., Franck, G., Van Del Linden, M., Smith, C., y Cleermans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature, Neuroscience*, **3**: 831-836.

McCarley, R.W., Nelson, J.P., y Hobson, J.A. (1978) Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. *Science* **201**:269-272.

McCarley, R.W., e Ito, K. (1983) Intracellular evidence linking medial pontine reticular formation neurons to PGO wave generation. *Brain Res.* **280**: 343-348.

McCarley, R. W., y Hoffman, E. (1981). REM sleep dreams and the activation-synthesis hypothesis. *American Journal of Psychiatry* **138**: 904-912.

McCarley, R.W., Winkelman, J.W., y Duffy, F. (1983) Human cerebral potentials with REM sleep rapid eye movements: links to PGO waves and waking potentials. *Brain Res.* **274**: 359-364.

McPartland, P.J., Kupfer, D.J., Coble, P., Shaw, D., y Spiker, D.G. (1979) An automated analysis of REM sleep in primary depression *Biol. Psychiatry.* **14**:767-776.

Mamelak, A. N., y Hobson, J. A. (1989). Dream bizarreness as the cognitive correlate of altered neuronal behavior in REM sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **1**: 201-222.

Mesulam, M.-M. (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann. Neurol.* **28**:597-613.

- Mesulam M-M. (1998) From sensation to cognition. *Brain* **121**:1031-1052.
- Meyer, J.S., Ishikawa, Y., Hata, T., y Karacan, I. (1987) Cerebral blood flow normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain and cognition*. **6**: 266-294.
- Mikiten, T. Niebyl, P. y Hendley, C. (1961) EEG desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. *Feder. Proc.* **20**: 327.
- Miyauchi, S., Takino, R. y Azakami, M. (1990) Evoked potentials during REM sleep reflect dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **76**:19-28.
- Miyauchi, S., Takino, R., Fukuda, H. y Torii, S. (1987).Electrophysiological evidence for dreaming: human cerebral potentials associated with rapid eye movement during REM sleep. *EEG Clin. Neurophysiol.* **66**: 383-390.
- Mize, R.R. (1996) Neurochemical microcircuitry underlying visual and oculomotor function in the cat superior colliculus. *Prog Brain Res.***112**: 35-55.
- Moster, M.L., y Goldberg, G. (1990) Topography of scalp potentials preceding self-initiated saccades. *Neurology*, **40**:644-648.
- Morecraft, R.J., Geula, C., y Mesulam, M.M. (1993) Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch Neurol* **50**: 279-84.
- Morrison, A.R. (1988) Paradoxical sleep without atonia. *Arch. Ital. De Biol.* **126**: 275-289
- Morrison, A.R. (1979). Brainstem regulation of behavior during sleep and wakefulness. *In* "Progress in Psychobiology and Physiological Psychology" (J. M. Sprague and A. N. Epstein, eds.). Vol. 8, pp. 91-131. Academic Press, New York.
- Morrison, A.R., y Bowker, R. M. (1975). The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* **35**: 821-840.
- Moschovakis, A, Scudder, y Highstein, S.M. (1996) The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Progress in Neurobiology* **50**: 133-254.
- Mouret, J.R., Jeannerod, M., y Jouvett, M. (1963) L'activite electrique du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil du chez le chat. *J. physiol. (Paris)*, **55**:305-306.
- Muri, R.M., Heidi, O., Nirrko, AC., Ozdoba, C., Felblinger, J., Schroth, G., y Hess, C.W. (1998) Functional organization of saccades and antisaccades in the frontal lobe in humans: a study with echoplanar functional magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **65**:374-377.
- Mushiake, H., Fujii, N., y Tanji, J. (1996) Visually guided saccade versus eye-hand reach: contrasting neuronal activity in the cortical supplementary and frontal eye fields. *J Neurophysiol* May;**75**:2187-91.
- Mushiake, H., Fujii, N., y Tanji, J. (1999) Microstimulation of the lateral wall of the intraparietal sulcus compared with the frontal eye field during oculomotor tasks. *J Neurophysiol* Mar;**81**:1443-1448.

Nakasato, N., Kado, H., Nakanishi, M., Koyanagi, M., Kasai, N., Niizuma, H. y Yoshimoto, T. (1990) Magnetic detection of sleep spindles in normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **76**: 123-130.

Nelson, J.P., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1983) REM sleep burst neurons, PGO waves, and eye movement information. *J. Neurophysiol.* **50**: 784-797.

Nofzinger, E.A., Mintun, M.A., Wiseman, M., Kupfer, D.J., y Moore, R.Y. (1997) Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res.* **770**: 192-201.

Nuñez, P.L. (1995) Quantitative states of neocortex. En *Neocortical Dynamics and Human EEG rhythms*. Ed. Oxford University Press, New York, pp 3-67. Compilador, Nunez, P.L.

Nuñez, P.L (1981) *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. New York Oxford University press.

O'Driscoll, G.A., Alpert, N.M., Matthyse, S.W., Levy, D.L., Rauch, S.L., y Holzman, P.S. (1995) Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**: 925-929.

O'Driscoll, G.A., Strakowski, S.M., Alpert, N.M., Matthyse, S.W., Rauch, S.L., Levy, D.L., y Holzman, P.S. (1998) Differences in cerebral activation during smooth pursuit and saccadic eye movements using positron emission tomography. *Biol. Psychiatr.* **15**:685-689.

Ohtsuka, K., y Nagasaka, Y. (1999) Divergent axon collaterals from rostral superior colliculus to the pretectal accommodation-related areas and the omnipause area in the cat. *J. comp. Neurol.* **413**: 68-76.

Orem, J., y Barnes, Ch.D. (1980) physiology in sleep, 1st ed. Academic press, New York, pp347.

Ornitz, E.M., Forsythe, A.B. y Pena, A. (1973). The effect of vestibular and auditory stimulation on the rapid eye movements of REM sleep in normal children. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* **34**:379-390.

O'Sullivan, E.P., Jenkins, I.H., Henderson, L., Kennard, C., y Broks, D.J. (1995) The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. *Neuroreport*, **6**:2141-2144.

Palmer, S.E. (1999) *Vision Science: Photons to Phenomenology*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.

Paré, D., Hazrati, L.N., Parent, A., y Steriade, M. (1990) Substantia nigra pars reticulata projects to the reticular thalamic nucleus of the cat: a morphological and electrophysiological study. *Brain Res.* **535**:139-46.

Parra, J., y Velis, D.N. (2000). Nuevas técnicas en Neurofisiología: magnetoencefalografía. Contribuciones de la magnetoencefalografía al estudio de la epilepsia. *Rev. Neurol.* **30**: 364-370.

Parthasarathy, H.B., Schall, J.D., Graybiel, A.M. (1992) Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque monkey. *J Neurosci* **12**: 4468-88.

Peigneux P, Laureys, S., Fuchs, S., Delbeuck, X., Degueldre, C., Aerts, J., Delfiore, G, Luxen, A., y Maquet, P. (2001) Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. *Neuroimage* **14**: 701-78

Perenin, M.T., y Jeannerod, M. (1971) Internuclear lesions: effects on eye movements during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. *Brain Research* **32**: 299-310

Pérez-Garci, E., del-Río-Portilla, Y., Guevara, M.A., Arce, C., y Corsi-Cabrera, M. (2001) Paradoxical sleep is characterized by uncoupled gamma activity between frontal and perceptual cortical regions. *Sleep*, **24**:118-126.

Petit, L., Orssaud, Ch., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A., y Mazoyer, B. (1996) Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J. Neuroscie*, **16**:3714-3726.

Petit, L., Clark, V.P., Ingelholm, J., y Haxby, J.V. (1997). Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by fMRI. *J. Neurophysiol*, **77**: 3386-3390.

Petit, L., y Haxby, J. (1999) Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. *J. Neurophysiol*. **81**: 463-471.

Pierrot-Deseilligny, C., Israël I., Berthoz, A., Rivaud, S., y Gaymanrd, B. (1993) Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccadee in man. *Exp. Brain. Res.* **95**:166-171.

Pivik, R.T., McCarley, R.W., y Hobson, J.A. (1977) Eye movement-associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep. *Brain Res.* **121**:59-76.

Reynolds, C.F., III, Buysse, D.J., y Kupfer, D.J. (1990) Rapid eye movement sleep deprivation as a probe in elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry.* **47**:1128-1136.

Ribary, U., Ioannides, A. A., Singh, K. D., Hasson, R., Bolton, J. P. R., Lado, F., Mogilner, A., y Llinás, R. (1991). Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **88**: 11037-11041.

Riemsag, F.C.C., Van der Heijde, G.L., Van Dongen, M.M.M.M., y Ottenhoff, F. (1988) On the origin of presaccadic spike potential. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **70**:281-287.

Rivaud, S., Müri, R.M., y Gaymard, B. (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesion in humans. *Exp. Brain. Res.* **102**:110-120.

Rechtschaffen, A., y Kales, A. (Eds) (1968) *A manual of standardized Terminology, Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. BIS. BRI. UCLA, EE..

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

Rosen, A.C., Rao, S.M., Caffarra, P., Scaglioni, A., Bobholz, J.A., Woodley, S.J., Hammeke, T.A., Cunningham, J.M., Prieto, T.E., y Binder, J.R. (1999) Neural basis of endogenous and exogenous spatial orienting. A functional MRI study. *J. Cogn. Neuroscie*, **29**:135-152.

Ruch-Monachon, M.A., Jalfre, M., y Haefely, W. (1976) Drug and PGO waves in the lateral geniculate body of the curarized cat. II. PGO activity and brain 5-hydroxytryptamine. *Arch Int. Pharmacodyn. Ther.* **219**:269-286

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

Sakai, K. (1985) Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En McGinty, D.J., Drucker-Collin, R., Morrison, A., y Parmeggiani, P.L. Ed *Brain mechanisms of paradoxical sleep* pp.111-137, New York, Raven Press.

Sakai, K., y Cespulgio, R. (1976) Evidence for the presence of eye movement pontials during paradoxical sleep in cats. *Electroencephalography Clin. Neurophysiol.* **41**: 37-48.

Sakai, K., y Jouvet, M. (1980) Brain stem PGO-ON cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 194.

Sakai, K., Kanamori, F., y Jouvet, M. (1976) Effects of ponto-mesencephalic lesion and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs unanaesthetized cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysil.* **41**: 49-63.

Sakamoto, A., Luders, H., y Burgess, R. (1991) Intracranial recordings of movement-related potentials to voluntary saccades. *J Clin Neurophysiol* Apr; **8**:223-33

Salzarulo, P., Lairy, G.C., Bancaund, J., y Munari, C. (1975) Direct depth recording of the striate cortex during REM sleep in man: Are there PGO potencies? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysil.* **38**: 199-202.

Sanford, L.D., Ross, R.J., Seggos, A.E., Morrison, A.R., Ball, W.A. y Mann, G.L. (1994) Central administration of two 5-HT receptor agonists: effect on REM sleep initiation and PGO waves. *Pharmacol Biochem Behav.* **49**: 93-100.

Schall, J.D. (1991) Neuronal activity related to visually guided saccades in the frontal eye field of rhesus monkeys: comparison with supplementary eye field. *J. Neurophysiol.* **66**: 559-579.

Schall, J.D., Morel, A., y Kaas, J.H. (1993) Topography of supplementary eye field afferents to frontal eye field in macaque: implications for mapping between saccade coordinate systems. *Vis Neurosci.* **10**:385-93.

Schall, J.D., y Hanes, J.D. (1991) Neural basis of saccade target selection in frontal eye field during visual search. *Nature*, **366**:467-469

Schiller, P.H., y Chou, I.H. (1998) The effects of frontal eye field and dorsomedial frontal cortex lesions on visually guided eye movements. *Nat Neurosci* Jul;**1**:248-53.

- Schlag-Rey, M., Schlag, J., y Dassonville, P. (1992) How the frontal eye field can impose a saccade goal on superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* Apr;67(4):1003-1005.
- Schlag-Rey, M., Amador, N., Sanchez, H., y Schlag, J. (1997) Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature*; 390: 398-400.
- Schneider, D. (1978a) Spatio-temporal properties of rapid eye movements in human REM sleep I. Qualitative analysis. *Waking and sleeping*, 2: 63-67.
- Schneider, D. (1978b) Spatio-temporal properties of rapid eye movements in human REM sleep II. Qualitative analysis. *Waking and sleeping*, 2: 69-74.
- Segraves, M.A. (1992) Activity of monkey frontal eye field neurons projecting to oculomotor regions of the pons. *J. Neurophysiol.* 68:1967-1985.
- Segraves, M.A., y Park, K. (1993) The relationship of monkey frontal eye field activity to saccade dynamics. *J. Neurophysiol.* 69: 1880-1889.
- Sei H, Sakai, K., Kanamori, N., Salvert, D., Vanni-Mercier, G., y Jouvet, M. (1994) Long-term variations of arterial blood pressure during sleep in freely moving cats. *Physiol Behav* 55:673-679.
- Shook, B.L., Schlag-Rey, M., y Schlag J. (1988) Direct projection from the supplementary eye field to the nucleus raphe interpositus. *Exp. Brain Res.* 73: 215-218.
- Siegel, J.M. (2001) The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis *Science* 294: 1058-1063
- Simon, N.R., Manshanden, I., y Lopes da Silva, F.H. (2000) A MEG study of sleep. *Brain Res.* 860: 64-76.
- Singer, W. (1990). Search for coherence: a basic principle of cortical self-organization. *Concepts in Neuroscience*, 1: 1-26.
- Skrandies, W., y Laschke, K. (1997). Topography of visually evoked brain activity during eye movements: lambda waves, saccadic suppression, and discrimination performance. *Int J Psychophysiol* 27: 15-27
- Soh, K., Morita, Y., y Sei, H. (1992) Relationship between eye movements and oneiric behavior in cats. *Physiology and Behavior.* 52: 553-558.
- Sommer, M.A., y Wurtz, R.H. (1998) Frontal eye field neurons orthodromically activated from the superior colliculus. *J Neurophysiol* Dec; 80: 3331-3335.
- Sommer, M.A., y Tehovnik, E.J. (1999) Reversible inactivation of macaque dorsomedial frontal cortex: effects on saccades and fixations. *Exp. Brain Res.* 124: 429-446.
- Stanton, G.B., Bruce, C.J., y Goldberg, M.E. (1995) Topography of projections to posterior cortical areas from the macaque frontal eye fields. *J Comp Neurol* 353:291-305.

Stanton, G.B., Deng, S-Y., Goldberg, M.E., y McMullen, N.T. (1989) Cytoarquitectural characteristic of the frontal eye fields in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* **282**:415-427.

Steriade, M. (1992). Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology*, **42**: 9-18.

Steriade, M. (1998) Corticothalamic networks, oscillations and plasticity. Consciousness: at the frontiers of neuroscience. *Advances in Neurology*; **77**: 105-134.

Steriade, M., y McCarley, R.W. (1990) *Brainstem control of wakefulness and sleep*. Plenum Press, New York.

Steriade, M., y Amzica, F. (1996) Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; **93**:2533-2538.

Steriade, M., Amzica, F., y Contreras, D. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *Journal of Neuroscience*, **16**: 392-417.

Steriade, M., y Deschenes, M. (1984) The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res. Rev.* **8**:1-63.

Steriade, M., y Deschenes, M. (1988) Intrathalamic and brainstem-thalamic networks involved in resting and alert states. In M. Bentivoglio and R. Spreafico (Eds) *cellular thalamic mechanisms*, Elsevier, Amsterdam. 37-62.

Steriade, M., y Llinás, R.R. (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.* **68**:649-742.

Steriade, M., McCormick, D.A., y Sejnowski, T.J. (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* **262**: 679-685.

Steriade, M., Paré, D., Bouhassira, D., Deschenes, M., y Oakson, G. (1988) Phasic activation of lateral geniculate and perigeniculate thalamic neurons during sleep with ponto-occipital waves. *J. Neurosci.* **9**: 2215-2229.

Stickgold, R., Malia, A., Fosse, R., y Hobson, J.A. (2001) Brain-mind states: I. Longitudinal field study of sleep/wake factors influencing mentation report length. *Sleep* **24**: 171-179

Stickgold, R., Pace-Schott, E., & Hobson, J. A. (1994). A new paradigm for dream research: mentation reports following spontaneous arousal from REM and NREM sleep recorded in a home setting. *Consciousness and Cognition*, **3**, 16-29.

Stickgold, R., Schott, E., Rittenhouse, C., & Hobson, J. A. (1999). Sleep induced changes in associative memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **11**, 182-193.

Strauch, I., Loeppfe, M. y Meier, B. (1987) Laboratory dreams: Incidence, quality, and intensity of emotions and REM sleep characteristics. *Sleep Research*, **16**: 239.

Sweeney, J.A., Mintun, M.A., Kwee, S., Wiseman, M.B., Brown, D.L., Rosenberg, D.R., y Carl, J.R. (1996) Positron Emission Tomography study of voluntary saccadic eye movements and spacial working memory. *J. Neurophysiology* **75**: 454-468.

- Takahashi, K., y Atsumi, Y. (1997) Precise measurement of individual rapid eye movements in REM sleep of humans. *Sleep* **20**: 743-752.
- Takeuchi, T., Miyasita, A., Inugami, M., & Yamamoto, Y. (1996). When do dream? Comparison of dreams at sleep onset between REM and NREM periods. *Psychophysiology*, **33**, S1: S82.
- Tehovnik, E.J., y Lec, K. (1993) The dorsomedial frontal cortex of the rhesus monkey: topographic representation of saccade evoked by electrical stimulation. *Exp.Brain Res*; **96**: 430-442.
- Tehovnik, E.J., Slocum, W.M., y Schiller, P.H. (1999) Behavioural conditions affecting saccadic eye movements elicited electrically from the frontal lobes of primates. *Eur. J. Neurosci.* **11**: 2431-2443.
- Tehovnik, E.J., y Sommer, M.A. (1997) Effective spread and time-course of neural inactivation caused by lidocaine injection in monkey cerebral cortex. *J. Neurosci. Methods*, **74**: 17-26.
- Tehovnik, E.J., y Sommer, M.A. (1997) Electrically evoked saccades from the dorsomedial frontal cortex and frontal eye fields: a parametric evaluation reveals differences between areas. *Exp Brain Res Dec*; **117**:369-378.
- Tehovnik, E.J., Sommer, M.A., Chou, I-Han., Slocum, W.M., y Schiller, P.H. (2000) Eye fields in the frontal lobes of primates. *Brain Research Rev.* **32**: 413-448.
- Thickbroom, G.W., Knezewic, W., Carroll, W.M., y Mastaglia, F.L. (1991) Saccade onset and offset lambda waves: relation to pattern movement visually evoked potentials. *Brain Res.* **551**: 150-156.
- Thickbroom, G.W., y Mastaglia, F.L. (1985) Cerebral events preceding self-paced and visually triggered saccades. A study of presaccadic potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **62**: 277-289.
- Thickbroom, G.W., y Mastaglia, F.L. (1987) Presaccadic spike potential: a computer model based upon motor unit recruitment patterns in the extraocular muscles. *Brain Research.* **422**:377-80,
- Thompson, K.G., Hanes, D.P., y Schall, J.D. (1995) Time-course of target selection in macaque frontal eye field during visual search. *Soc. Neurosci abstr.* **21**: 00
- Tian, J., y Lynch, J.C. (1996) Functionally defined smooth and saccadic eye movement subregions in the frontal eye field of cebus monkeys. *J. Neurophysiol*; **76**: 2740-2753.
- Umeno, M.M., y Goldberg, M.E. (1997) Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *J Neurophysiol Sep*; **78**:1373-83.
- Vanni-Mercier, D., Pelisson, D., Goffart, L., Sakai, K., y Jouviet, M. (1994) Eye saccade dynamics during paradoxical sleep in the cat. *Eur. J. Neuroscie.* **6**:1298-1306.
- Vanni Mercier, G., y Debilly, G. (1998) A key role for the caudoventral pontine tegmentum in the simultaneous generation of eye saccades in bursts and associated ponto-geniculo-occipital waves during paradoxical sleep in the cat. *Neuroscie.* **86**: 571-585.
- Vrba, J. (1996) SQUID gradiometers in real environments. CTF systems inc. Klumer Acad. Publishers. Canada.

Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., McCallum, W.C., y Winter, A.L. (1964) Contingent negative variation: an electrical sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* **203**: 380-384.

Wauschkhun, B., Wascher, E., y Verleger, R. (1997) Lateralised cortical activity due to preparation of saccades and finger movements: a comparative study. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **102**: 114-124.

Weyand, T.G., y Gafka, A.C. (1998) Activity of neurons in area 6 of the cat during fixation and eye movements. *Visual Neuroscience*, **15**: 123-140.

Weyand, T.G., Updyke, B.V., y Gafka, A.C. (1999) Widespread distribution of visual responsiveness in frontal, prefrontal, and prelimbic cortical areas of the cat: an electrophysiologic investigation. *J Comp Neurol* Mar 1; **405**:99-127.

Wiksw, JP., y Van-Egeraat, J.M. (1991) Cellular magnetic fields: fundamental and applied measurements on nerve axons, peripheral nerve bundles and skeletal muscle. *J. Clin. Neurophysiol.* **8**: 170-188.

Wilson, M. A., y McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, **265**: 676-679.

Wu, M.F., y Siegel, J.M. (1990) Facilitation of the acoustic startle reflex by ponto-geniculo-occipital waves: effects of PCPA. *Brain Res* **532**:237-41

Yoshida, H., Iramina, K. y Ueno, S. (1996) Source models of sleep spindles using MEG and EEG measurements. *Brain Topography* **8**: 303-307.

Zhou, W., y King, W.M. (1997) Binocular eye movements not coordinated during REM sleep. *Exp. Brain Res.* **117**: 153-160.

A N E X O S

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

ENTRENAMIENTO PARA LOS MOVIMIENTOS OCULARES

experiment ID number		93, 94	
title	Sleep study (adaptation night = eyemov exp.) (first recording night)		
subject	hbd005		organizer
date	2000Jun15	Start time	operator
	2000Jun16		

Appendix B to sle_hbd005_eyemov_2000jun15_prctl

SUBJECT EYE MOVEMENT EVALUATION AND TRAINING

To be applied before eye movement training.

Date: _____

Trainer: _____

1	Pulpebral symmetry	See if the subject's eyes are on the same horizontal line.	Yes / no
2	Blinking symmetry	See if the subject blinks with two eyes together.	Yes / no
3	pupils (size and reactivity)	Check size of level of light: See how the size changes when exposed closer to/far (up to the distance of eyes from the screen) from light.	Normal: Closer = smaller
		Check reactivity to convergence: Ask him to see trainer's finger with both eyes. Move straight the finger closer to/far from eyes and see how the size of pupil changes.	Normal: Closer = smaller
4	General	1 Target (finger) at distance from eyes identical to screen distance.	60cm
		2 Eye movement has to be always made at horizontal line.	
		3 Saccade must be made fast towards target.	
		4 When moving eyes to left/right, the range of saccades will be + / - 15 degrees. (if subject's eye ← → target distance is 1m, target (finger) is set about 25cm away from the centre.)	
		5 When you move your eyes to target, please stay there for 1 second before coming back (slowly) to the centre.	
		6 Try not to anticipate the trigger sound and move the eyes before you hear the trigger sound. Make sure to listen to the trigger then move.	
		5 When his eyes comes back to the centre, ask him to fixate on the centre and concentrate to catch the next trigger sound.	
5	Training	1 Pursuit: Ask subject to follow a watch (something small/machinery thing) and move the watch around the subject at distance from eyes identical to screen/eyes distance. (60cm)	
		2 Pursuit: Repeat the task with metronome. Time the subject's internal rhythm.	? <60 <?
		3 Saccade: Trainer's finger on subject's left and right. Give subject signs (target) with the fingers to look at quickly. Sign given first slowly then speed up to every 2 second.	
		4 Saccade: Repeat the task with metronome. Time the subject's internal rhythm.	? <60 <?

COMMENT AFTER TRAINING

Subject internal tempo	Faster	slower	than 60/min
Saccade and observation	EMG: When the subject moves eyes, his/her jaw moves:		
	A lot	little	Not at all
Saccadic condition	Good saccade was made: out of		
Notes:			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

CHARACTERISTICS OF SUBJECTS:

SEX: MALES

AGE: 23-35, could be extended to 40 years olds

HANDEDNESS: right (according to Annet's test)

REGULAR SLEEP HABITS. (according to sleep habits questionnaire)

HEALTHY:

- Free of medications (even soft medications)
- Free of endocrinological disorders
- Free of neurological disorders
- Free of psychiatric disorders
- Free of sleep disorders and free of other major disorders
- Free of drugs

Annet's references:

Annet, M. The binomial distribution of rights mixed and left-handedness. Q. J. Exp. Psychol, 1967, 61:303-321

DRA. MARIA CORSI CABRERA and MTRA. IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 3
CUESTIONARIO DE HABITOS DE SUEÑO

experiment ID number			
title			
subject			
date	Start time	organizer operator	Yolanda, et al Yolanda, et.al

(appendix to sleep_)

Human Brain Dynamics Lab., Brain Science Institute, RIKEN

Sleep_habits

DATE:
NAME:
AGE:

This questionnaire has the purpose to obtain information on your sleep habits.
YOUR ANSWERS ARE CONFIDENTIAL AND THEY WILL NOT BE USED FOR ANY OTHER PURPOSE.

Our sleep habits can change, please based your answers on the last 15 days and give just one answer to each question. If you do not understand a question, please ask for assistance.

1.- If you work or study, at what time do you begin and finish your daily activities at your work? (Time of day)

Monday	from _____	to _____
Tuesday	from _____	to _____
Wednesday	from _____	to _____
Thursday	from _____	to _____
Friday	from _____	to _____
Saturday	from _____	to _____
Sunday	from _____	to _____

2.- During workdays do you keep regular sleep habits?

YES

NO

If your answer is no, please skip items (3) and (4).

If your answer is yes:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- At what time do you go to sleep during workdays?

Between _____ and _____

4.- At what time do you wake up during workdays?

Between _____ and _____

5.- How many hours of sleep do you get during the night without including naps or time spent in bed in the average? during work days:

Hrs _____ min _____

6.- How many hours of sleep do you get during the night without including naps or time in bed in the average? during the weekend:

Hrs _____ min _____

7.- Do you consider that the amount of sleep you get during workdays is enough?

YES

NO

If your answer is yes, please skip items (8)

8.- If you consider that it is not enough, how many more time would you like to sleep to feel refreshed?

Hrs _____ min _____

9.- Do you usually take naps during workdays?

YES

NO

Once a day Hrs _____ min _____

More than one a day Hrs _____ min _____

10.- Do you take naps during the weekend?

YES

NO

Once a day Hrs _____ min _____

TESIS DE
FALLA DE ORIGEN

More than one a day Hrs _____ min _____

11.- How long do you estimate that you usually take to fall asleep?

<input type="checkbox"/>	Less than 10 min	<input type="checkbox"/>	Between 15 and 30 min
<input type="checkbox"/>	Between 10 and 15 min	<input type="checkbox"/>	More than 30 min

12.- How many times do you wakeup during the night?

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1-2 times
<input type="checkbox"/>	More than 3 times

13.- If you wake up during the night, how long do you need to return to sleep?

<input type="checkbox"/>	Less than 10 min	<input type="checkbox"/>	Between 15 and 30 min
<input type="checkbox"/>	Between 10 and 15 min	<input type="checkbox"/>	More than 30 min

14.- When you wake up in the morning do you feel?

<input type="checkbox"/>	That you slept enough and feel refreshed
<input type="checkbox"/>	That you slept enough but you are tired
<input type="checkbox"/>	That you slept too much
<input type="checkbox"/>	That you slept not enough

15.- You consider your sleep as:

<input type="checkbox"/>	Refreshing
<input type="checkbox"/>	Poor
<input type="checkbox"/>	Bad

16.- When you wakeup in the night you always:

<input type="checkbox"/>	Do nothing
<input type="checkbox"/>	Go to the bathroom
<input type="checkbox"/>	Take some pills
<input type="checkbox"/>	Take some soft drink or snack
<input type="checkbox"/>	Take some alcoholic beverage
<input type="checkbox"/>	Read, watch TV, listen to music or do some other activity

17.- Have you ever have difficulties to fall asleep?

YES

NO

18.- Do you snore?

FALLA DE ORIGEN

YES

NO

19. When you wake up in the morning your bed is disordered?

YES

NO

20.- Do you share your bed with someone else?

YES

NO

21.- Do you practice some sport or exercise?

YES

NO

22.- How many cups of coffee, tea, cola or health drinks do you take every day?

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1-3
<input type="checkbox"/>	3-5
<input type="checkbox"/>	More than 5

23.- How many cigarettes do you smoke every day?

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1-5
<input type="checkbox"/>	5-10
<input type="checkbox"/>	10-15
<input type="checkbox"/>	More than 15

24.- How many glasses of alcohol do you take every day?

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1-3
<input type="checkbox"/>	3-5
<input type="checkbox"/>	More than 5

25.- Note the usual time of your meals:

Breakfast _____

Lunch _____

Dinner _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Snacks _____

26.- Did you get enough sleep in the last three days?

YES

NO

27.- Have you kept your sleeping habits during the last 15 days?

YES

NO

28.- Have you experienced unusual or important events during the last 15 days
(exams, excess of work, emotional experience, sickness, etc.)?

YES

NO

If yes, please specify _____

29.- Have you been sick during the last 15 days?

YES

NO

If yes, please specify _____

30.- Have you taken any medication during the last 15 days?

YES

NO

If yes, please specify _____

Thank you

TESTIS ROW
FALLA SA
MEN

ANEXO 3 B

SUGGESTIONS FOR REJECTION OF SUBJECTS WHEN ANSWERS TO THE FOLLOWING QUESTIONS ARE:

QUESTION	ANSWER
2	NO
5	LESS THAN 6 AND MORE THAN 8 Hrs. OF SLEEP
9	YES
11	MORE THAN 30MIN.
12	1-2 TIMES
13	MORE THAN 30 MIN.
14	THAT YOU SLEPT ENOUGH BUT YOU ARE TIRED
15	BAD
16	TAKE SOME PILLS, TAKE SOME SOFT DRINK OR SNACK, TAKE SOME ALCOHOLIC BEVERAGE, READ, WATCH TV, LISTEN TO MUSIC OR DO SOME OTHER ACTIVITY
17	YES
18	YES, IF ANSWER TO 19 IS ALSO YES
19	YES, IF ANSWER TO 18 IS ALSO YES
22	MORE THAN 5
23	MORE THAN 15
24	1-3
26	NO
27	NO
29	YES
30	YES

RISKY SUBJECTS

QUESTION	ANSWER
7	NO
11	BETWEEN 15 AND 30
13	BETWEEN 15 AND 30
15	POOR
16	GO TO THE BATHROOM
18	YES
20	YES
28	DEPEND ON THE KIND OF EVENT

DRA. MARIA CORSI CABRERA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4

ANNET TEST

(Annet, M. The binomial distribution of rights mixed and left-handedness. Q. J. Exp. Psychol, 1967, 61:303-321)

DATE:

SUBJECT NAME:

EXPERIMENT:

PLEASE YOU DO/PERFORM THE FOLLOWING ACTIONS:

ACTIONS	RIGHT	LEFT	OBSERVATIONS
(a) write your name			
(b) hold scissors to cut paper with your name			
(c) throw a ball and kick a ball			
(d) hold a tooth-brush while cleaning the teeth			
(e) hammer a nail into wood			
(f) hold a match when striking it			
(g) deal playing cards			
(h) hold a thread to guide the eye of a needle			
(i) look through a tube			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**ANEXO 5
CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION**

experiment ID number		93, 94	
title	sle_hbd005_15jun2000_eyemov_		
	sle_hbd005_16jun2000_sl		
subject	005 (Jerome RIBOT)		organizer
date	(93) 2000jun01	Start	operator
	(94) 2000jun02	time	

(appendix to sle_hbd005_15jun2000_625_of208_sl)
human brain dynamics lab., brain science institute, RIKEN

subject appendix 04 : Informed consent

To be applied to subject 1-2 week before the experiment.

General background:

Magnetoencephalography (MEG) promises to revolutionise brain imaging: it allows activity in the brain to be followed at a rate which matches the characteristic sequencing of events in the brain. MEG is completely non-invasive: the signal recorded is the minute magnetic field that is continuously produced by the brain. All we do is to ask you to look at something, listen to something or just think of something. When you do each of these tasks the magnetic field generated by your brain changes and these changes we can record and use them to find out which parts of the brain and in what sequence might be more or less active. No, we can not say what you are thinking about, although for some cases we can see a change happening before you become aware of the decision to do something. For example, suppose we ask you to just move your finger, at your own volition but roughly once every 10 seconds; the chances are we will be able to record a slow change emanating close to the brain regions controlling finger movement just before you become aware of your decision to make a finger movement.

Rules for inclusion in the subject pool:

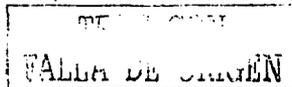
It is important to tell us if you are currently under medical treatment or under drug medication. This or any other medical condition will exclude you from being a subject in our experiments. You may not be a subject either if you have a metal implant in your body, because the magnetic field generated by even the tiniest of movement will introduce an unacceptable level of noise in the MEG signal.

If you belong to the laboratory for Human Brain Dynamics you are further informed that you will receive no payment for being a subject. It is however clear that you are not obliged in any way to participate as subject in the experiments of the group. You are free to decline any invitation to be a subject without giving any explanation whatever.

Specific description of the experiment:

We will begin by placing electrodes on your two arms and feet to measure the electrical activity of the heart during the experiment. Three additional coils will then be used to record eye movement. These measurements will be used when we analyse your data to remove from the signal the strong contamination generated by the electrical activity of the heart and eye movements. Three head locations will be placed on your head and their location will be digitised together with the outline of your head.

1. The objective of the experiment is to follow the activity in your brain activities during sleep.
2. This experiment is conducted for scientific purposes only. Your personal information will not be released without your permission.
3. Following this explanation, the instructions for the task that you are going to perform during the experiment, will be explained in some detail. After that, you will enter the magnetic shielded room, or the simulator, to decide if you are willing to participate in this experiment. Even after you agree to participate, the experiment can be terminated at any time you wish. You will not bear any unfavorable consequence should the experiment be terminated under



these circumstances.

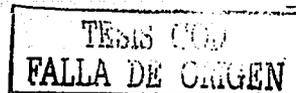
4. On the adaptation night (1st night) which will take place in preparation room (BSI East, B1F), you will be accompanied at least by one of HBD lab staff (medically qualified staff) throughout the night. The staff will be either in analysis room (room07) or MEG room and easy/immediate contact is available by telephone call.
5. The experiment will be conducted with a MEG system. MEG is a non invasive technique for investigating neuronal activity in the living human brain, since it is based on the superconducting quantum interference device (or SQUID), a sensitive detector of magnetic flux, it does not produce magnetic field or radiation. It simply records the magnetic field generated all the time by the normal function of the brain. Up till now, there has been no report of harmful influences caused by measurements with MEG, or any accidents using this technology.
7. After you enter the shielded room, you may feel sleepy or claustrophobic. It is because you are in a fixed posture in a very quiet environment. In most of the experiments, you will be asked to keep your head in one position within reasonable period, please inform the experimenter if you are unable to do so. The experiment will be stopped immediately.
8. Please acknowledge that even after the electrodes are placed on your head and you enter the magnetic shielded room, you can take off the electrodes and get out of the magnetic shielded room at any time by yourself.
9. Throughout the night at least 2 HBD staff will be concerned with the operation; one of them can understand your native language, and also one is medically qualified staff.
10. Please acknowledge that this experiment proposal has been evaluated and gained Ethical Committee approval.
11. After the experiment, please fill out the questionnaire. If you notice any abnormal physical changes, please do not hesitate to report them to the experimenter.

I, after having been given explanations and instructions from the person in charge and reviewing thoroughly the contents listed above, agree to participate in this experiment of my own free will. The following questions were explained by the person in charge and were answered and filled out by me personally.

Name: Given name _____ Family name _____
 Date of birth(D,M,Y) : ____ / ____ / ____ Sex: male female
 Address: _____
 Telephone: _____ E-mail: _____
 Signature: _____ Experiment date(D,M,Y): ____ / ____ / 2000

	Yes	No
Operation history _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heart pacemaker _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artificial eye or tooth _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artificial joint or any metal within body _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experienced heart problem of any kind _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experienced of epileptic seizure _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experienced a strange feeling in the presence of flickering lights _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurological disorder, such as multiple sclerosis _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migraine _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pregnant _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Else: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Name of the person in charge _____
 Affiliation _____



ANEXO 6

Subject's Instructions before arrive to the lab

No exercise, unless he is used to, before 5 hours of time scheduled for sleep

No stimulants, coffee, tea or colas, health drinks, before 12 hours of time scheduled for sleep

No naps the day of recording

No soft medications (aspirins etc.,) the day of recording

No unusual events the day of recording (positive or negative emotions, exams, etc.)

No alcohol one week before recording

Regular sleep habits (minimum 6 hours) one week before of the experiment

No sickness the week before

No medications 15 days before (unless aspirins or soft drugs such as painkillers)

Please take food (supper o dinner) in regular amount.

Please wash very well your hair.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Specify _____

OBSERVATIONS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 8
CUESTIONARIO DE CALIDAD DEL SUEÑO

experiment ID number		93, 94	
title		sle_hbd005_15jun2000_eyemov_ sle_hbd005_16jun2000_sl	
subject		005(Jerome RIBOT)	
date		Start	organizer
(93) 2000jun01		operator	
(94) 2000jun02		time	

(appendix to sle_hbd005_15jun2000_625_0f208_sl)
human brain dynamics lab., brain science institute, RIKEN

subject_appendix_06 :

adaptation night sleep quality questionnaire

To be applied to subject after adaptation night.

name _____ date _____

ccm and rpij

CAN YOU ANSWER THIS QUESTIONNAIRE PLEASE? WE WANT TO REMIND YOU THAT YOUR ANSWERS ARE CONFIDENTIAL AND WON'T BE USED FOR ANY OTHER PURPOSE THAN THE EXPERIMENT.

Please compare your feelings today with your usual feelings "" and place a mark on the horizontal line correspondingly. 0 is very bad, and 100 is very good.

- My sleep was
0 _____ 100%
Very bad Very good
- Refreshed
0 _____ 100%
No Yes
- My sleep was
0 _____ 100%
Very light Very deep
- Time to fall asleep
0 _____ 100%
Right away Very long time
- Mood after waking up
0 _____ 100%
Terrible Excellent
- Time taken to wake up
0 _____ 100%
Right away Very long time

7. Right Now: I have pain in my

Back	Arms
Neck	Legs

- My bed was
0 _____ 100%
Very uncomfortable Very comfortable

If uncomfortable, please specify

9. If you wished to sleep more, How long would that be?
Thank you very much for your cooperation.

Hrs _____

RIKEN
FALLA DE SUEÑO