

Neurobiología del sueño

F. Reinoso-Suárez

Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:

F. Reinoso

Departamento de Morfología. Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Arzobispo Morcillo, s/n

28029 Madrid

(fernando.reinoso@uam.es)

Resumen

El sueño es un fenómeno activo, necesario, periódico, variado y complejo. En el ciclo vigilia-sueño considero en esta revisión tres fases: vigilia, sueño No-REM y sueño REM. Este ciclo está sustentado en una extensa red neuronal en la que participa de forma directa o indirecta todo el sistema nervioso. Sin embargo, existen estructuras nerviosas necesarias para que se organicen cada una de las fases del ciclo. Se estudian las responsables de cada una de las fases y los neurotransmisores que usan. De la vigilia son responsables grupos neuronales de la formación reticular ponto-meso-diencefálica y del prosencéfalo basal, y los principales neurotransmisores son noradrenalina, serotonina, acetilcolina, glutamato, histamina, orexina y GABA. En el sueño No-REM las estructuras esenciales son: los núcleos talámicos reticular y dorsomedial, la corteza cerebral, el complejo hipotálamo anterior-prosencéfalo basal y el tegmento del puente caudal; los principales neurotransmisores son GABA y glutamato. En el sueño REM: una red de estructuras que se extienden en el tegmento del tronco de encéfalo es responsable de organizar los diferentes signos que caracterizan esta fase del ciclo. Esta red está organizada y dirigida por la parte ventral del núcleo reticular oral del puente. Las estructuras que constituyen cada grupo están estrechamente conectadas entre sí. Además, y es muy importante, las estructuras responsables de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño están conectadas con las responsables de las otras fases. Estos complejos patrones de conexiones - en un ejercicio de excitación/inhibición - permiten la alternancia de las fases del ciclo, siempre regidos por el dador de tiempo circadiano, el núcleo supraquiasmático, y modulados por las conexiones que reciben desde otras estructuras del sistema nervioso central.

Palabras clave: Vigilia. Sueño No-REM. Sueño de ondas lentas. Sueño REM. Ciclo vigilia-sueño. Sueño paradójico.

Introducción

El sueño es no sólo un fenómeno activo, necesario y periódico sino que es también un proceso variado y complejo. En el ciclo vigilia-sueño (CV-S), ciclo circadiano -próximo a las 24 horas-, podemos distinguir bioeléctrica- y comportamentalmente numerosas fases. Tanto en el hombre como en el estudio experimental en el gato, el animal más utilizado para este tipo de

Summary

Sleep is active, necessary, periodic, varied and complex. The present review considers three phases in the sleep-wakefulness cycle (SWC): wakefulness, Non-REM sleep and REM sleep. The SWC is sustained by a broad neuronal net that extends, directly or indirectly, to the entire nervous system. However, there are nervous structures that are necessary for organising each phase of the cycle. The structures responsible for each phase of the cycle and the neurotransmitters utilized are studied here. The state of wakefulness is organised by the neuronal groups of the ponto-meso-diencephalic reticular formation and the basal forebrain; the main neurotransmitters involved are noradrenaline, serotonin, acetylcholine, glutamate, histamine, orexine and GABA. The essential structures for Non-REM sleep generation are: the reticular and dorsomedial thalamic nuclei, the cerebral cortex, the basal forebrain-anterior hypothalamic region, and the caudal pontine tegmentum; the main neurotransmitters involved are GABA and glutamate. In REM sleep a neuronal net extending widely through the brainstem tegmentum is responsible for the organisation of the different bioelectric signs associated with this sleep state. This network is organised and directed by the ventral part of the oral pontine reticular nucleus. The different structures for each SWC state are closely connected. Moreover, and very importantly, the structures responsible for each state of the SWC are connected with the structures responsible for the other phases of the cycle. These complex patterns of connections -acting through processes of excitation/inhibition- allow the cycle states to alternate under the temporal pacing of the suprachiasmatic nucleus and modulated by the inputs received from other structures of the central nervous system.

Key words: Wakefulness. Non-REM sleep. Slow waves sleep. REM sleep. Sleep-wakefulness cycle. Paradoxical sleep.

estudios, voy a sintetizar el CV-S en tres fases: vigilia, sueño con movimientos oculares rápidos -Rapid Eye Movements- (sueño REM) y sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño No-REM). El paso de una fase a otra se hace de una forma secuencial habiéndose descrito fases de transición a las que cada día se concede mayor importancia. En el hombre la fase de sueño no-REM se ha dividido tradicionalmente en cuatro fases. En ellas el electroencefalograma (EEG) activado, ondas de pequeño vol-

taje y alta frecuencia, de vigilia va enlenteciéndose progresivamente (ritmo theta, husos de sueño, etc.) hasta hacerse de ondas lentas de gran voltaje (EEG sincronizado) en las fases 3 y 4 también llamadas sueño de ondas lentas.

Hoy conocemos la mayor parte de las estructuras responsables de cada una de estas fases del CV-S y sabemos que están anatómicamente conectadas entre sí (Figura 1). Estas interconexiones utilizan neurotransmisores que, en un ejercicio de excitación-inhibición, permiten la alternancia de las fases del ciclo. Un dador de tiempo situado en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo establece el ritmo circadiano que es adaptado a las 24 horas del día por reguladores externos, de los que es principal la retina por sus conexiones con este núcleo.

Desde que Berger¹ descubrió el EEG se consideró al trazado de pequeño voltaje y alta frecuencia, EEG activado, como característico de la vigilia y al trazado de ondas lentas de baja frecuencia y gran voltaje característicos de sueño. Hoy conocemos que hay fases de sueño con EEG activado y para distinguirlo bioeléctricamente de la vigilia hemos de recurrir a otros parámetros. Experimentalmente, en la vigilia junto a un EEG activado observamos movimientos oculares relacionados con la visión, un tono muscular elevado, ninguna actividad fásica en el registro en el núcleo geniculado lateral y ritmo theta en hipocampo. Estos parámetros lo distinguen del sueño No-REM en el que son infrecuentes y muy lentos los movimientos oculares, menor actividad en el EMG, ausencia de ritmo theta en hipocampo y actividad sincronizada, desde husos de sueño a ondas lentas de gran voltaje, en el EEG neocortical. En el sueño REM, el electrooculograma (EOG) muestra movimientos oculares rápidos, hay ausencia de tono muscular, en los GLs observamos las puntas características de la actividad ponto-genículo-occipital (PGOs), en el hipocampo ritmo theta muy marcado y en la neocorteza un EEG activado. Estos son los parámetros esenciales que permiten caracterizar, junto con la observación del comportamiento, las fases del CV-S en el gato.

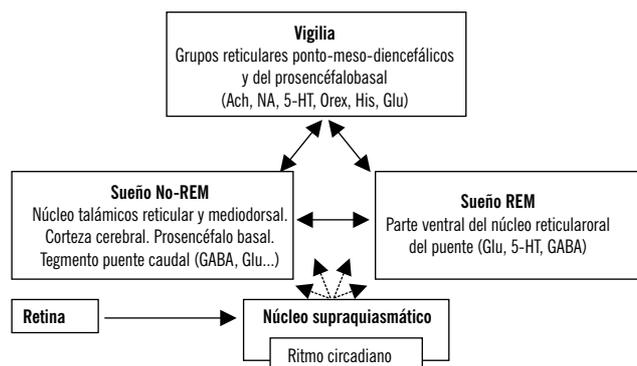
Vigilia

Sólo durante la vigilia somos conscientes, es decir: sentimos, pensamos, queremos y obramos - con pleno conocimiento de lo que hacemos - y usamos plenamente nuestros sentidos y facultades. ¿Qué estructuras del sistema nervioso central son las responsables de este estado?

Von Economo² describió que enfermos con una lesión por encefalitis del hipotálamo posterior perdían vigilia, mostraban somnolencia, señalando la importancia de esta estructura en el mantenimiento de este estado del CV-S. Bremer³ señaló que mientras la preparación encéfalo aislado (rostral a la sección B en la Figura 2) permanecía despierta bioeléctrica (EEG activado) y comportamentalmente (pupilas en miosis) en la preparación cerebro aislado (rostral a la sección A en Figura 2) se perdían los signos de vigilia y aparecían los de sueño (EEG sincronizado y pupilas en midriasis). Atribuyó esta pérdida de vigilia a la supresión de los impulsos tónicos ascendentes de las vías sensitivas que penetran en el tronco del encéfalo. Igualmente concluyó que el sueño era la consecuencia de la pérdida del estado de vigilia.

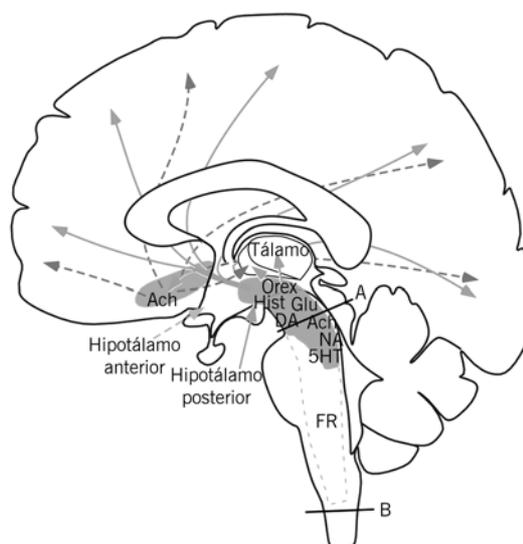
Moruzzi y Magoun⁴ demostraron que esos impulsos ascendentes activadores, responsables de la vigilia, que se suprimen

Figura 1. Fases de sueño y estructuras responsables



Reinoso-Suárez et al., *Sleep Med Rev*, 2001

Figura 2. Núcleos y vías afectadas en la preparación de cerebro aislado (A) y encéfalo aislado (B)



en el cerebro aislado, no son los conducidos por las vías sensitivas al tálamo sino procedentes de la formación reticular del tronco del encéfalo. Demuestran que la lesión, e en el mesencéfalo, de las vías sensitivas ascendentes no altera el estado de vigilia, mientras que la lesión de los impulsos ascendentes desde la formación reticular da lugar a un EEG sincronizado y un comportamiento de sueño. También, la estimulación de la formación reticular en el animal dormido produce vigilia. Estos autores concluyen que el estado de vigilia es mantenido por el sistema reticular ascendente de activación que actúa sobre el tálamo y la corteza cerebral facilitando su funcionamiento. La formación reticular activadora del EEG, y por lo tanto vigilántgena, se demostró que se prolongaba hasta el hipotálamo posterior y lateral^{5,6}. Pronto se comprobó que la porción caudal del tegmento pontino era hipnagénica, pues su eliminación por una sección a nivel medial del puente o por lesiones del tegmento

pontino caudal producía un aumento de vigilia, demostrada por una activación del EEG^{7,8}. Recientemente hemos podido demostrar que la activación del EEG de la parte ventrolateral del tegmento pontino oral corresponde a la activación que acompaña al sueño REM⁹.

¿Cuales son hoy las estructuras que pueden ser consideradas que forman el sistema reticular ascendente de activación responsables del despertar y la vigilia? Experimentos de registro de unidades, estimulación eléctrica y química, lesiones y transecciones del tronco del encéfalo nos demuestran que estas estructuras son (Figura 2):

1. Los grupos serotoninérgicos (5HT) del tronco del encéfalo, tanto los situados en el rafe (central superior y dorsal del rafe, que proyectan sobre diencefalo y telencefalo) como los grupos situados fuera del rafe (que proyectan sobre estructuras troncoencefálicas)¹⁰.
2. Los grupos aminérgicos del tronco del encéfalo rostral: locus coeruleus -noradrenérgico (NA)-, dopaminérgicos (DA) del mesencéfalo ventral -sustancia negra y área tegmental ventral.
3. Las neuronas histaminérgicas (Hist) y orexinérgicas (Orex) del hipotálamo posterior¹¹.
4. Los grupos colinérgicos (Ach) del istmo pontomesencefálico: núcleos tegmentopedunculopontino y laterodorsal y complejo del locus coeruleus.
5. Las neuronas glutamatérgicas (Glu) que se encuentran en los tegmentos pontino y mesencefálico y el hipotálamo lateral y posterior.

No podemos olvidar el importante papel de las neuronas GABAérgicas que se encuentran en todas estas regiones, que modulan por una parte la actividad de estas estructuras y por otra proyectan sobre centros nerviosos responsables de otras fases del CV-S contribuyendo a su inhibición durante la vigilia¹².

Estas estructuras del sistema reticular ascendente de activación proyectan sobre tálamo, núcleo basal magnocelular del prosencéfalo basal (PB) y directamente sobre corteza cerebral. A su vez las neuronas colinérgicas (Ach) del prosencéfalo basal proyectan de forma topográficamente organizada sobre la corteza cerebral (Figura 2). Para que se produzca la activación de la vigilia, con todos los matices plásticos que la caracterizan, es necesaria la acción sinérgica de todos, o varios, de estos neurotransmisores en el tálamo y corteza cerebral.

Todos estos neurotransmisores tienen una distribución específica en el tálamo. A través de ellos el sistema reticular ascendente de activación permite que en el despertar y la vigilia activa la información que llega al tálamo, por las vías sensitivas o desde otras áreas corticales, sea transmitida, una vez procesada, de forma precisa a la corteza cerebral por la generación de potenciales de acción.

Del mismo modo, todo neurotransmisor tiene una distribución específica en cada área cortical, incluso en cada hemisferio cerebral, a veces complementaria. Se ha descrito una acción diferente para cada uno de estos neurotransmisores en la corteza cerebral. Así, la acetilcolina es necesaria para la activación cortical y para un correcto funcionamiento de los circuitos corticales en la vigilia y sueño REM. La dopamina, que se libera abundantemente en la vigilia activa, modula los circuitos córtico-corticales, influye en los procesos integrativos de alto nivel cortical y es necesaria para organizar una respuesta motora adecuada. Inerva fundamentalmente la corteza motora y las

áreas asociativas. La noradrenalina (NA) es imprescindible para una vigilia bien organizada, aumenta en el despertar y en los procesos atencionales y destaca la actividad provocada. Es necesaria para la inducción de los factores de transcripción que ocurren en la vigilia. Recientemente Cirelli y Tononi¹³ señalan que la NA durante la vigilia modula la transcripción neuronal para favorecer la potenciación sináptica, mientras que su inactividad durante el sueño juega un papel permisivo en el aumento de la síntesis de proteínas en el cerebro. Modula en resumen la atención, la vigilia y el aprendizaje. La serotonina, que se distribuye en las áreas y en las capas de la corteza cerebral de una forma complementaria con la NA, es especialmente abundante en las cortezas visuales temporales y capa IV de la corteza cerebral. Aumenta en el despertar y se mantiene en la vigilia. En contraposición con el efecto fásico de la NA ejerce un efecto tónico sobre las neuronas corticales. Se le atribuye la modulación de la actividad neuronal cortical en los cambios de fase¹⁴.

El aumento de liberación de aminas, acetilcolina y glutamato durante la vigilia suprime la actividad lenta de las neuronas corticales que pasan a descargar tónicamente con espigas. Así la corteza cerebral puede procesar la información que desde el tálamo y otras áreas corticales recibe durante la vigilia.

Una función importante de la corteza cerebral durante la vigilia es modular por sus proyecciones desde la capa VI la transmisión de los impulsos que llegan a los núcleos ventrales del tálamo desde vías sensitivas y otras estructuras subcorticales y a los núcleos dorsales y laterales desde las cortezas asociativas. Así Nicoletti y Fanselow¹⁵ señalan que la acción simultánea sobre el complejo ventral posterior talámico de los impulsos ascendentes, por la vía táctil somatosensorial, y descendentes, desde la corteza somatosensorial, optimiza la percepción de estímulos táctiles en la vigilia activa. En resumen, tálamo y corteza y corteza y tálamo, en la vigilia, modulados ambos por el sistema reticular ascendente de activación, son el sustrato adecuado y necesario para la percepción y para que tengan lugar los complejos procesos cognitivos.

Sueño no-REM

Como hemos visto el sueño no-REM se caracteriza bioeléctricamente por un EEG sincronizado, desde los husos de sueño de la fase 2, hasta las ondas lentas de gran voltaje de las fases 3 y 4. Eran los indicadores del sueño hasta que se descubrió el sueño REM. Las fases 3 y 4 constituyen el llamado sueño de ondas lentas, situado en las primeras 5 horas de la noche en el adulto joven, con una duración total de 80-90 minutos. Es el sueño imprescindible, el más constante en duración en los dormidores largos y cortos, el que primero se recupera después de la privación de sueño. Se le considera necesario para un rendimiento físico, intelectual y comportamental normal. Suele disminuir en los ancianos.

Fue también Von Economo² el primero que atribuyó a una estructura encefálica ser la responsable de organizar el sueño, al comprobar que enfermos con encefalitis que afectaba el hipotálamo anterior cursaban con disminución de sueño. Este hecho también demostraba que el sueño era un proceso activo y no un fenómeno pasivo como, a consecuencia de la supresión de vigilia, que preconizarían los hallazgos de Bremer³ y Moruzzi y Magoun⁴. Estos primeros hallazgos se vieron reforzados expe-

rimentalmente por Hess¹⁶ que demostró en gatos un aumento de sueño comportamental y bioeléctrico después de la estimulación de esta región del hipotálamo anterior y prosencéfalo basal. Poco después Nauta¹⁷, en el laboratorio de Hess, demostró un aumento dramático de la vigilia en ratas desconectando el hipotálamo anterior del posterior que atribuyó a la eliminación de la inhibición que las estructuras hipnogénicas situadas en el hipotálamo anterior y prosencéfalo basal ejercían sobre las estructuras vigilantígenas del hipotálamo posterior.

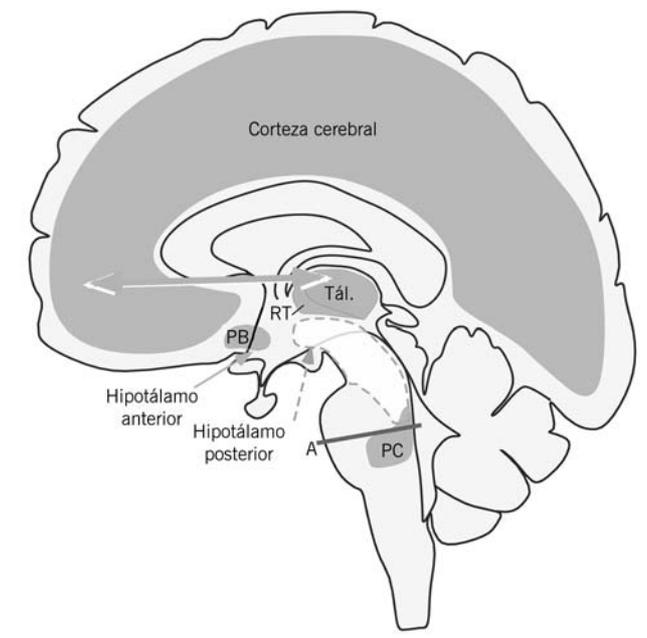
La extensión y naturaleza de esta estructura hipnogénicas rostrales ha ido precisándose en años sucesivos. Primero Serman y Clemente¹⁸ demostraron disminución de sueño con amplias lesiones en el prosencéfalo basal. Después Madoz¹⁹, en su tesis doctoral, precisó con pequeñas lesiones el área del prosencéfalo basal cuya lesión producía una disminución dramática de sueño, principalmente de sueño No-REM^{20,21}. Comprendió la porción horizontal de la banda diagonal de Broca extendiéndose dorsalmente al núcleo acumbens y la parte ventral de la cabeza del núcleo caudado. Son muchas las publicaciones posteriores que confirman esta región del prosencéfalo basal en la organización del sueño No-REM, habiéndose descrito por Sherin *et al.*²² el área preóptica ventrolateral como estructura fundamental responsable de esta fase del CV-S.

Pero el prosencéfalo basal no es la única estructura cerebral que se ha implicado en la organización del sueño No-REM. Ya Hess¹⁶ había conseguido dormir a los gatos libres estimulando con baja frecuencia el tálamo. Posteriormente, Morrison y Dempsey²³ estimulando con baja frecuencia, pusieron las bases al sistema difuso de proyección talamocortical al describir las respuestas de reclutamiento, semejantes en su estructura y su distribución cortical a los husos de sueño. Estos mismos autores demostraron que la lesión del tálamo suprimía uno y otro de estos fenómenos bioeléctricos característicos de esta fase del CV-S. Villablanca²⁴ demostró la carencia de husos de sueño en los animales atalámicos; Steriade²⁵ la necesidad del núcleo reticular del tálamo como marcapasos de los husos de sueño. Por su parte, Lugaresi *et al.*²⁶ demuestran que la lesión patognomónica del síndrome "insomnio familiar fatal" es la lesión del núcleo dorsomedial del tálamo y Marini y Mancía²⁷ que la lesión, en el animal, del núcleo dorsomedial del tálamo disminuye el sueño No-REM.

Jouvet²⁸ demostró que en el animal decorticado no se daban ondas lentas, por lo que suponía que esta corteza era necesaria para el sueño de ondas lentas. Villablanca²⁴ extendió este papel a todas las estructuras telencefálicas. Hoy conocemos que los mecanismos bioeléctricos que se dan en el sueño No-REM dependen esencialmente de las relaciones bidireccionales tálamo-corteza cerebral^{29,30}.

Pero también el tronco del encéfalo participa activamente en la organización del sueño No-REM. Batini *et al.*⁷ demostraron que haciendo una sección del neuroeje en la parte media del puente (A en Figura 3) la preparación que queda rostral -preparación pretrigeminal mediopontina- manifiesta un comportamiento de vigilia. Ello les hizo pensar que caudales a la sección deberían existir unas estructuras hipnogénicas, ya que su eliminación producían un estado de vigilia. Con Camacho⁸ demostramos, haciendo pequeñas lesiones en todo el tronco del encéfalo, que eran las lesiones situadas en la mitad anterior del tegmento pontino caudal las que producían una disminución de la sincronización del EEG, atribuyéndoles, en consecuencia,

Figura 3. Esquema de la preparación mediopontina



un papel hipnogénico³¹. También con pequeñas lesiones demostramos que las situadas en esta región del tegmento pontino caudal producían disminución del sueño de ondas lentas^{32,33}. El grupo de Zarranz ha descrito casos clínicos que con lesiones en esta región del puente caudal transcurrían con disminución de sueño³⁴. Recientemente hemos provocado sueño con ondas lentas con estimulación química con carbacol de esta misma región del puente caudal^{35,36}. Todo ello confirma a la parte anterior del tegmento pontino caudal como una estructura importante en la extensa red neuronal responsable de la organización del sueño No-REM³⁷.

Llama la atención el gran número de estructuras implicadas en los mecanismos que regulan el sueño No-REM y llama igualmente la atención que normalmente se simplifique el tema atribuyendo al hipotálamo anterior y/o el prosencéfalo basal, o al tálamo y, en todo caso, su relación con la corteza, esta responsabilidad. Nosotros, desde hace tiempo, hemos tenido en cuenta toda esta extensa red y a título de ejemplo en la revisión que hicimos a mediados de los setenta²¹ señalábamos que todas estas estructuras relacionadas con la organización del sueño No-REM estaban conectadas entre sí y en consecuencia en el cerebro normal actúan como una unidad. Además insistíamos que también están conectadas de forma recíproca con las estructuras responsables de la vigilia que quedaban entre ellas (Figura 1). Llegamos entonces a la conclusión, como en una reciente revisión de Saper *et al.*³⁸, que las neuronas promotoras de la vigilia y sueño se inhiben unas a otras dando como resultado una vigilia y un sueño estables.

Sueño REM

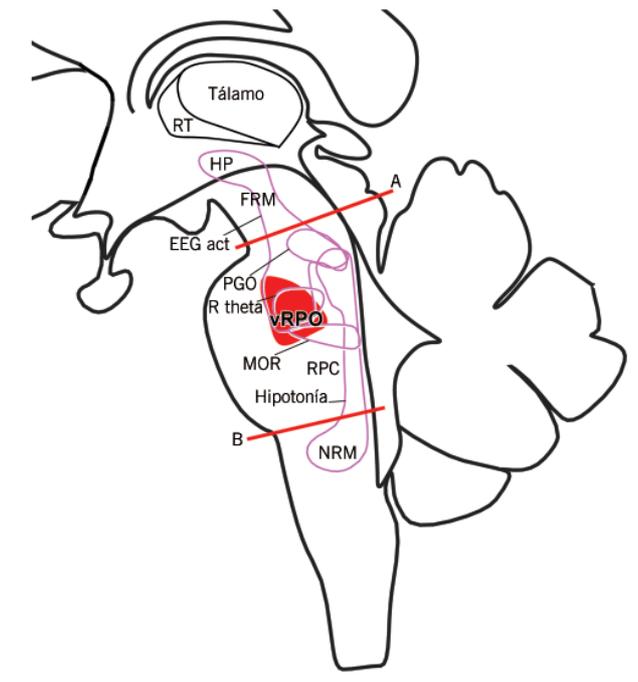
El sueño REM se caracteriza bioeléctricamente, como hemos señalado más arriba, además de por los movimientos rápidos

de los ojos que le da nombre, por un EEG de bajo voltaje y de alta frecuencia parecido al de la vigilia, responsable del otro nombre por el que se le conoce (sueño paradójico), atonía muscular, actividad PGOs y marcado ritmo theta en hipocampo. Es el sueño en el que se producen los sueños más ricos en contenido y mejor estructurados, y parece tener una gran importancia en la consolidación de la memoria y el aprendizaje³⁹⁻⁴¹.

Diferentes estudios⁴²⁻⁴⁴ permitieron precisar las estructuras responsables de cada una de las manifestaciones bioeléctricas que caracterizan el sueño REM. Así, 1. de la atonía, entre otras, el tegmento pontino dorsolateral y el núcleo reticular bulbar magnocelular; 2. de la actividad PGO, el núcleo pedunculopontino; 3. de la activación del EEG son responsables el núcleo pedunculopontino y la formación reticular pontomesodiencefálica y 4. de los movimientos oculares rápidos, la formación reticular medial del puente ayudada por el núcleo periabducens y el núcleo prepósito del hipogloso, entre otras estructuras (Figura 4). En estas afirmaciones están prácticamente de acuerdo todos los autores. También hay acuerdo en afirmar que el propio RPO tiene un papel importante en la generación del ritmo theta hipocámpico, actuando a través del hipotálamo lateral y posterior y del prosencéfalo basal⁴⁵⁻⁴⁷.

Además conocemos que la preparación cerebro aislado (rostral a la sección A en Figura 4) no manifiesta los signos correspondientes de sueño REM, mientras que sí lo hace la preparación animal descerebrado (caudal a esta sección A), así como la preparación rostral a la sección B (Figura 4) y no la preparación caudal a esta sección. Ello habla de que las estructura o estructuras responsables de organizar el sueño REM se encuentra situada en el tegmento pontino. Pero este tegmento es muy extenso. La estructura inductora del sueño REM, lógicamente, debe estar conectada con todas las estructuras res-

Figura 4. Esquema mostrando los núcleos involucrados en la fase REM, y su afectación en las preparaciones de cerebro y encéfalo aislados



ponsables de las diferentes manifestaciones del mismo, para, a manera de un director de orquesta, ponerlas todas en funcionamiento de forma armónica y simultánea produciendo el sueño REM caracterizado bioeléctrica y comportamentalmente. Que debe estar conectada con las estructuras responsables de las otras fases del CV-S que permita organizar la alternancia de las diferentes fases del ciclo (Figura 1).

El hallazgo de Baghdoyan *et al.*⁴⁸ de que la estimulación química por la inyección de un agonista colinérgico de larga supervivencia, el carbacol, producía con corta latencia sueño REM caracterizado bioeléctrica y comportamentalmente en el gato, cuando esta inyección se hacía en el tegmento pontino y no en los tegmentos bulbar y mesencefálico confirmaba la importancia del puente en estos mecanismos. También en los años ochenta⁴¹ se demostró que durante el sueño REM había un aumento de la actividad de las neuronas de los grupos colinérgicos troncoencefálicos y del prosencéfalo basal y una disminución de las de los grupos aminérgicos (noradrenérgicos y serotoninérgicos). Por lo tanto, la acetilcolina jugaba también un papel importante en el sueño REM, mientras que las aminas biógenas lo hacían sólo en la vigilia. En el sueño No-REM disminuía ligeramente la actividad neuronal de ambos grupos celulares, aminérgicos y colinérgicos, en relación con la vigilia.

Ya que la estimulación colinérgica producía con corta latencia un sueño REM semejante al sueño REM fisiológico, a finales de los años ochenta y principio de los noventa varios grupos de investigadores trataron de investigar la localización en el tegmento pontino de la estructura responsable de la inducción de esta fase del CV-S. Los primeros fueron Baghdoyan *et al.*⁴⁹ que, con inyecciones de 500 nl de una solución de carbacol, precisaron que el lugar se encontraba situado en el tegmento pontino dorsal y oral. Sin embargo si trasladamos al tronco del encéfalo las coordenadas estereotáxicas que dan en el trabajo el sitio de inducción del sueño REM se encuentra situado en la parte ventral y anterior del núcleo reticular caudal del puente (RPC), introduciéndose en la parte caudal y ventral del núcleo reticular oral del puente (RPO). Dos trabajos posteriores, haciendo inyecciones de 200nl de una solución de carbacol, sitúan la estructura inductora de sueño REM en el tegmento pontino oral dorsales o incluyendo la parte dorsal del RPO. El primero de ellos⁵⁰ lo sitúa en el *locus coeruleus* α y en el *perilocus coeruleus* α , situados dorsales al RPO, estructuras ricas en su parte anterior en neuronas colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas⁴¹. El otro⁵¹ lo situó como un cilindro en la parte dorsal del tegmento pontino oral incluyendo parte del área de Vanni-Mercier *et al.*⁵⁰ y la parte dorsal del RPO. Sin embargo, en nuestro grupo haciendo pequeñas lesiones por diatermocoagulación en el tronco del encéfalo habíamos observado que las lesiones en el área del *locus coeruleus* α y *perilocus coeruleus* α producían aumento del sueño REM, mientras que las lesiones que tenían como única manifestación disminución del sueño REM eran las que lesionaban la parte ventrolateral del RPO⁵². Por ello, al final de los ochenta exploramos la parte ventral del RPO (vRPO), con microinyecciones de 20nl de una solución de carbacol, observando tras estas microinyecciones, con muy corta latencia, un aumento dramático y mantenimiento del sueño REM, demostrado bioeléctrica y comportamentalmente⁵³. Casualmente el vRPO se encontraba entre las áreas inductoras de sueño REM definidas por Vanni-Mercier *et al.*⁵⁰ y Yamamoto *et al.*⁵¹ dorsalmente, Baghdoyan *et al.*⁴⁹ ventrocaudalmente y

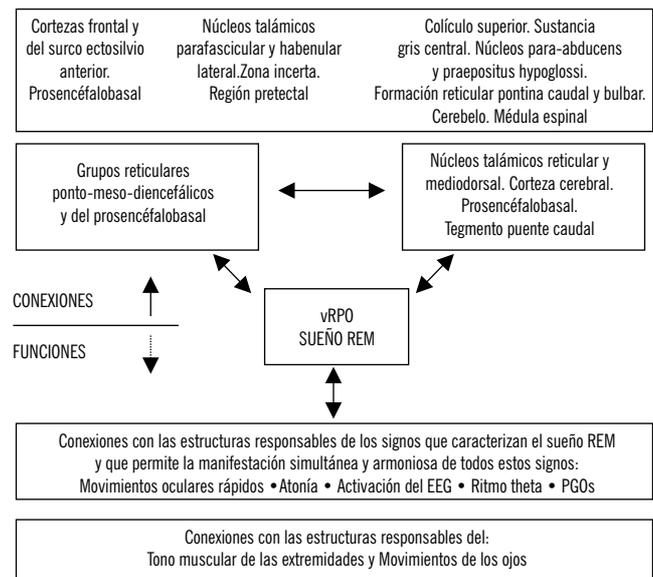
caudalmente por el grupo de McCarley⁵⁴. Estos hallazgos nos llevaron a explorar, con microinyecciones de carbacol de 20nl de diferentes concentraciones, todo el tegmento pontino, concluyendo que sólo las microinyecciones situadas en el vRPO del gato libre (coordenadas cartesianas: anteroposterior entre A 0,5 y P 3; lateral entre 0,5 y 3,5; y vertical entre 3,5 y 5,5) producen con corta latencia un aumento duradero de sueño REM^{9, 55, 56}. Este sueño REM era semejante en su comportamiento bioeléctrico y conductual al sueño REM espontáneo y era producido con la misma latencia con dosis muy pequeñas y grandes de carbacol. Otros autores⁵⁷⁻⁶² demostraron que la región equivalente al vRPO del gato en la rata era la más efectiva en la inducción del sueño REM por estimulación colinérgica, así que la estimulación del vRPO con otros neurotransmisores en el gato y en la rata producían también sueño REM. A estos hallazgos debemos añadir que en preparaciones *in vitro* la acetilcolina, muscarina y glutamato producen una depolarización de las neuronas del vRPO, mientras serotonina y GABA producen hiperpolarización^{63, 64} y que la estimulación química del vRPO en el gato libre con el agonista del receptor GABAA muscimol produce una disminución significativa del sueño REM mientras que la inyección del antagonista del receptor GABAA bicuculina aumenta el sueño REM^{65, 66}. En consecuencia, el balance entre excitación e inhibición de las conexiones que liberen estos neurotransmisores aumentarán o disminuirán la actividad neuronal del vRPO. En el primer caso el vRPO inducirá y/o mantendrá el sueño REM^{36, 41}.

Las conexiones aferentes al vRPO en cuyas terminales se liberan estos neurotransmisores proceden, y son recíprocas, de las estructuras responsables de las otras fases del CV-S (Figuras 1 y 5), lo que permite la alternancia de las fases del ciclo. Pero también llegan aferentes de otras muchas estructuras (Figura 5), todas las cuales modulan la aparición y permanencia del sueño REM^{9, 36, 41, 47}. El vRPO envía conexiones a prácticamente todas estas estructuras, siendo de gran interés las que lo conectan con las estructuras responsables de los signos que caracterizan el sueño REM, lo que permite la manifestación simultánea y armoniosa de todos estos signos (Figura 5)^{9, 39, 36, 41, 47}.

Consideraciones finales

Todas las conexiones que unen las diferentes redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S y a las estructuras responsables de estas fases entre sí, y que hemos representado en nuestras figuras con flechas, suelen ser en realidad complejísimo. Baste ver como ejemplo la variabilidad y complejidad de las terminales estudiadas por microscopía electrónica en el vRPO⁴⁷. Igualmente son complejas y difícilmente esquematizables las diferencias entre los patrones de terminación de las aferentes procedentes de diferentes estructuras. Hemos estudiado las aferentes y eferentes a dos estructuras, una responsable de la atonía que se da durante el sueño REM, el núcleo reticular bulbar magnocelular⁶⁷, y otra crucial para la organización de la vigilia, el área hipotalámica posterior lateral¹². Desde una y otra estructura llegan fibras que poseen terminales simétricas y asimétricas lo que indica que impulsos excitatorios e inhibitorios regulan las relaciones de estas estructuras con el vRPO. A su vez neuronas de gran tamaño, posiblemente glutamatérgicas, y de pequeño tamaño, quizás

Figura 5. Estructuras y conexiones responsables de la aparición y permanencia del REM



Modificado de De la Roza & Reinoso-Suárez, *J Comp Neurol*, 2000

GABAérgicas, proyectan a estos núcleos desde el vRPO. Así, desde el hipotálamo posterior lateral la mayor parte de las terminales son simétricas y un 26% de todas las terminales procedentes de hipotálamo son GABAérgicas. En resumen, concluimos que el hipotálamo posterior puede modular la respuesta de las neuronas del vRPO a través de fibras GABAérgicas así como de otras conexiones inhibitorias y excitatorias, y que en consecuencia las influencias GABAérgicas desde el hipotálamo puede impedir la aparición del sueño REM durante la vigilia, como se ha atribuido también a la hipocretina/orexina¹¹. Ello explica que la lesión del hipotálamo posterior disminuye la vigilia y aumenta el sueño REM mientras que los agonistas de los receptores de GABA, en RPO, disminuyen sueño REM y aumentan el tiempo de permanencia del gato en vigilia⁶⁸.

De forma inversa se comporta la lesión de estructuras que envían impulsos excitatorios al vRPO, como pueden ser los núcleos profundos del cerebelo que utilizan como neurotransmisor el glutamato o el tegmento mesopontino dorsolateral a través, posiblemente, de sus conexiones colinérgicas. En el primer caso la lesión de las fibras cerebelosas de proyección al vRPO en el pedúnculo cerebeloso superior tiene como principal manifestación una disminución del sueño REM⁶⁹. En el segundo caso hay una disminución del sueño REM pero sobre todo de los signos de este de que son en parte responsables las estructuras lesionadas: atonía y PGOs⁷⁰. En este caso debe ser la acetilcolina el neurotransmisor utilizado para activar las neuronas del vRPO ya que la estimulación eléctrica de una de las estructuras lesionadas, el núcleo tegmento pedúnculo pontino, produce respuesta del mismo tipo de neuronas del vRPO que son activadas por la inyección de carbacol, respuesta a la estimulación que es bloqueada por la atropina antagonista de receptores colinérgicos muscarínicos⁷¹. La lesión en la parte ventral del RPO de un solo lado produce disminución generalizada de sueño REM⁵², posi-

blemente por la eliminación del vRPO de un lado y la supresión de los impulsos que conduce la abundante conexión del vRPO de un lado sobre el otro⁹. El neurotransmisor principalmente empleado en esta conexión parece ser el glutamato ya que la estimulación eléctrica de un vRPO produce respuestas en el vRPO contralateral, respuestas que son bloqueadas por el antagonista de los receptores glutamatérgicos no-NMDA CNQX⁷¹.

Como resumen, es falso simplificar los mecanismos del CV-S a unas cuantas estructuras y unos pocos neurotransmisores. Se sigue, por muchos, atribuyendo la iniciación del sueño REM a un mecanismo fundamentalmente colinérgico iniciado en los núcleos tegmento pedunculopontino y laterodorsal, al igual que para otros la responsabilidad de la vigilia está en el hipotálamo posterior y del sueño No-REM en el hipotálamo anterior. En el caso de la vigilia y del sueño No-REM hemos visto que son otras muchas las estructuras que participan en su organización. En el sueño REM es una extensa red neuronal la responsable de la misma, si bien parece que existe una estructura, el vRPO, que hace de director de orquesta para que se produzcan simultánea y armónicamente todas sus manifestaciones. Es verdad que la acetilcolina es un neurotransmisor muy eficaz en activar las neuronas del vRPO, pero, como vemos en la Figura 5, otras muchas estructuras proyectan sobre vRPO y, por añadidura, las aferentes colinérgicas al vRPO proceden no sólo de los núcleos tegmento pedunculopontino y laterodorsal, sino de un amplio y disperso grupo de estructuras repartidas bilateralmente en el tronco del encéfalo⁷².

Entre otros objetivos es importante seguir profundizando en el conocimiento de los mecanismos que relacionan las estructuras responsables de las distintas fases del ciclo vigilia-sueño. Hemos señalado más arriba como las estructuras del hipotálamo anterior y posterior se inhiben mutuamente participando en la alternancia de vigilia y sueño^{25,38}, igualmente datos anatómicos y funcionales señalan una inhibición del hipotálamo posterior lateral, estructura vigilantígena, sobre el vRPO, estructura responsable del sueño REM. Datos anatómicos señalan que el núcleo reticular del tálamo, estructura relacionada con el sueño No-REM, con neuronas GABAérgicas, proyecta sobre el vRPO, hallazgo coherente con el hecho funcional de que la estimulación eléctrica del núcleo reticular inhibe la actividad de las neuronas del vRPO⁷³. En consecuencia, los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las estructuras responsables de las diferentes fases del CV-S, moduladas por los complejos patrones de conexiones que estas estructuras reciben, regido por el marcapasos circadiano, son esenciales en determinar la fase del ciclo que exprese el individuo.

Agradecimientos

Agradezco a la Profesora Isabel de Andrés por la lectura y sugerencias a este manuscrito. Trabajo realizado con la Ayuda de la Dirección General de Investigación, Ministerio de Ciencia y Tecnología número: BF12002-01314.

Bibliografía

- Berger H. Über das elektenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiat* 1929;87:527-36.

- von Economo C. *Die encephalitis lethargica*. Wien: Deuticke, 1918.
- Bremer F. L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. *Bull Acad roy Méd Belg* 1937;4:68-86.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455-73.
- Reinoso-Suárez F. Modifications of the potential evoked by acoustic stimuli by means of diathermo-coagulation in the diencephalon. *J Comp Neurol* 1960;114:207-15.
- Reinoso-Suárez F. *El sistema reticular ascendente de activación. Desarrollo de su escalón diencefálico en el hombre y estudio experimental en el gato*. Madrid: Publicaciones del C.S.I.C., 1961.
- Batini C, Magni F, Palestini M, Rossi GF, Zanchetti A. Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch Ital Biol* 1959;97:13-25.
- Camacho-Evangelista A, Reinoso Suárez F. Activating and synchronizing centers in cat brain. *Science* 1964;146:268-9.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E. Location and anatomical connections of a paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum. *Europ J Neurosci* 1994;6:1829-36.
- Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, Reinoso-Suárez F. Serotonergic connections to the ventral oral pontine tegmentum. Implication in paradoxical sleep modulation. *J Comp Neurol* 2000;418:93-105.
- Sutcliffe JG, De Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Neurosci* 2002;3:339-49.
- De la Roza C, Martínez-Mena J, Sánchez-Valle ML, Reinoso-Suárez F. Projections from the cat posterior lateral hypothalamus to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus, contain a GABAergic component. *Brain Res* (en prensa).
- Cirelli C, Tononi G. Locus coeruleus control of state-dependent gene expression. *J Neurosci* 2004;24:5410-9.
- Reinoso-Suárez F. Neurobiología del despertar y la vigilia. *An R Acad Nac Med (Madr)* 1997;114:249-65.
- Nicolelis MA, Fanselow EE. Thalamocortical [correction of Thalamocortical] optimization of tactile processing according to behavioral state. *Nat Neurosci* 2002;5:517-23.
- Hess WR. Le sommeil. *C R Soc Biol. Paris*, 1931;107:1333-60.
- Nauta WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J Neurophysiol* 1946;9:285-316.
- Serman MB, Clemente CD. Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Expl Neurol* 1962;6:91-102.
- Madoz P. *Influencia de la región preóptica en la regulación de la actividad eléctrica cerebral*. Tesis Doctoral, Universidad de Navarra, 1968.
- Madoz P, Reinoso-Suárez F. Influence of lesions in preoptic region on the states of sleep and wakefulness. *Proc XXIV Int Cong Physio Sci* 1968; 7:276.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I. Brain structures and sleep. *Trab Inst Cajal Invest Biol* 1976;68:39-68.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216-9.
- Morrison RS, Dempsey EW. A study of thalamo-cortical relations. *Am J Physiol* 1942;135:282-92.
- Villablanca J. Role of the thalamus in sleep control: sleep-wakefulness studies in chronic diencephalic and athalamic cats. En: O. Petre-Quadens & J. Schlag (eds). *Basic sleep mechanisms*. Academic, New York, 1974;51-81.
- Steriade M, Domigh L, Oakson G, Deschenes M. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol* 1987;57:260-73.
- Lugaresi E, Montagna P, Gambetti P. The thalamus regulates the sleep-wake cycle and autonomic and endocrine functions. En: Minciacchi D, Molinari M, Macchi G, Jones EG (eds). *Thalamic networks for relay and modulation*. Oxford: Pergamon Press, 1993. 395-400.
- Marini G, Mancia M. Thalamic nuclei and control of sleep related events. En: Minciacchi D, Molinari M, Macchi G, Jones EG (eds). *Thalamic networks for relay and modulation*. Oxford: Pergamon Press, 1993. 401-8.
- Jouvet M (1961) Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. En: Wolstenholme GEW, O'Connor (eds). *The nature of sleep*. Churchill, London, 1961;188-206.

29. Steriade M, Curró Dossi R, Núñez A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: Cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci* 1991;11:3200-17.
30. Sillito AM, Jones HE, Gerstein GL, West DC. Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex. *Nature* 1994;369:479-82.
31. Camacho-Evangelista A, Reinoso Suárez F. Activating and synchronizing centers in cat brain. *Science* 1964;146:268-9.
32. Zarranz JJ. *Influencia de la región caudal del puente sobre los mecanismos neurofisiológicos del sueño*. Tesis Doctoral, Universidad de Navarra 1971.
33. Zarranz JJ, Reinoso-Suárez F. The pontine tegmentum and sleep-wakefulness states. *Proc XXV Int Cong Physio Sci* 1971;8:618.
34. Forcadas MI, Zarranz JJ. Insomnia and hallucinations caused by vascular lesions of the pontine tegmentum. *Neurología* 1994;9:211-23.
35. Garzón M, de Andrés I, Reinoso-Suárez F. Synchronization and desynchronization of the EEG and behavioral effects after cholinergic stimulation of the nucleus reticularis pontis caudalis. *Neurosci Abstr* 1996;22:6.
36. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Núñez A, de la Roza C, Garzón M. The anatomy of dreaming, and REM sleep. *Eur J Anat* 1999;3:163-75.
37. Reinoso-Suárez F. Neurobiología del sueño de ondas lentas. *Acad Nac Med (Madr)* 1999;116:209-26.
38. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-31.
39. Reinoso-Suárez F. Identificación del director de la orquesta neuronal responsable del sueño paradójico. *An R Acad Nac Med (Madr)* 1998;115:239-59.
40. Reinoso-Suárez F. Sueño, aprendizaje y memoria. *An R Acad Nac Med (Madr)* 2003;120:451-67.
41. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of rem sleep. *Sleep Med Rev* 2001;5:63-78.
42. Sakai K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, Parmeggiani L (eds). *Brain Mechanisms of Sleep*. New York: Raven Press, 1985:111-37.
43. Hobson JA, Lydic R, Baghdoyan HA. Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *The behavioral and brain sciences* 1986;9:371-448.
44. Paré D, Dossi RC, Datta S, Steriade M. (1990) Brainstem genesis of reserpine-induced ponto-geniculo-occipital waves. An electrophysiological and morphological investigation. *Exptl. Brain Res* 1990;81:533-44.
45. Vertes RP. An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *J Neurophysiol* 1981;46:1140-59.
46. Núñez A, De Andrés I, García-Austt E. Relationships of nucleus reticularis pontis oralis neuronal discharge with sensory and carbachol evoked hippocampal theta rhythm. *Exp Brain Res* 1991;87:303-8.
47. De la Roza C, Reinoso-Suárez F. Ultrastructure and synaptic organization of axon terminals of the ventral part of the oral pontine reticular nucleus. *J Comp Neurol* 2000;418:93-105.
48. Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW, Hobson JA. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res* 1984;306:39-52.
49. Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW, Hobson JA. A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinergic induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res* 1987;414:245-61.
50. Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS, Jouvét M. Mapping of cholinergic brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol* 1989;127:133-64.
51. Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi JJ, Hobson JA. A cholinergic desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience* 1990;39:295-304.
52. De Andrés I, Gómez-Montoya J, Gutiérrez-Rivas E, Reinoso-Suárez F. Differential action upon sleep states of ventrolateral and central areas of pontine tegmental field. *Arch Ital Biol* 1985;123:1-11.
53. Reinoso-Suárez F, Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, De Andrés I. Thalamic connections of the oral pontine tegmentum sites whose cholinergic stimulation produces enhancement of paradoxical sleep signs. En: Mancía M, Marini G (eds). *The Diencephalon and Sleep*. New York: Raven Press. 1990; 49-63.
54. Shiromani PJ, Kilduff TS, Bloom FE, McCarley RW. Cholinergically induced REM sleep triggers Fos-like immunoreactivity in dorsolateral pontine regions associated with REM sleep. *Brain Res* 1992;580:351-7.
55. Garzón M, De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Neocortical and hippocampal electrical activities are similar in spontaneous and cholinergic-induced REM sleep. *Brain Res* 1997;766:266-70.
56. Garzón M, De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Sleep patterns after carbachol delivery in the ventral oral pontine tegmentum of the cat. *Neuroscience* 1998; 83:1137-44.
57. Iwakiri H, Matsuyama K, Mori S. Extracellular levels of serotonin in the medial pontine reticular formation in relation to sleep-wake cycle in cats: A microdialysis study. *Neurosci Res* 1993;18:157-70.
58. Garzón M, De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Sleep patterning after cholinergic and glutamatergic stimulation in the ventral oral pontine tegmentum. *J Sleep Res* 1996;5 (suppl 1): 72.
59. Bier MJ, McCarley RW. REM-enhancing effects of the adrenergic antagonist idazoxan infused into the medial pontine reticular formation of the freely moving cat. *Brain Res* 1994;634:333-8.
60. Kshatri AM, Baghdoyan HA, Lydic R. Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid-eye-movement sleep. *Sleep* 1998; 21:677-85.
61. Horner RL, Kubin L. Pontine carbachol elicits multiple rapid eye movement sleep-like neural events in urethane-anaesthetized rats. *Neuroscience* 1999; 93:215-26.
62. Kohlmeier KA, Burns J, Reiner PB, Semba K. Substance P in the descending cholinergic projection to REM sleep-induction regions of the rat pontine reticular formation: Anatomical and electrophysiological analyses. *Eur J Neurosci* 2002;15:176-96.
63. Núñez A, de la Roza C, Rodrigo Angulo ML, Buño W, Reinoso-Suárez F. Electrophysiological properties and cholinergic responses of rat ventral oral pontine reticular neurons in vitro. *Brain Res* 1997;754:1-11.
64. Núñez A, Buño W, Reinoso-Suárez F. Neurotransmitter actions on oral pontine tegmental neurons of the rat: an in vitro study. *Brain Res* 1998; 804:144-8.
65. Manquillo A. *Estudio de los mecanismos colinérgicos y gabaérgicos mediados por el tegmento pontino rostral en las fases del ciclo vigilia-sueño*. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid 2000.
66. Xi MC, Morales FR, Chase MH. Evidence that wakefulness and REM sleep are controlled by a GABAergic pontine mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 82:2015-9.
67. Sánchez-Valle ME, De la Roza C, Reinoso-Suárez F. Connections between the ventral part of the oral pontine reticular nucleus and the medullary reticular magnocellular nucleus: A light and electron microscope study. *Eur J Neurosci* 2000;12(S11):163.
68. Xi MC, Morales FR, Chase MH. Induction of wakefulness and inhibition of active (REM) sleep by GABAergic processes in the nucleus pontis oralis. *Arch Ital Biol* 2001;139:125-45.
69. De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle through the superior cerebellar peduncle. *Arch Ital Biol* 1979;117:140-63.
70. Webster HH, Jones BE. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Res* 1988;458:285-302.
71. Núñez A, Rodrigo-Angulo ML, De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Firing activity and postsynaptic properties of morphologically identified neurons of ventral oral pontine reticular nucleus. *Neuroscience* 2002;115:1165-75.
72. Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, Reinoso-Suárez F. A quantitative study of the brainstem cholinergic projections to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus (REM sleep-induction site) in the cat. *Exp Brain Res* (en prensa).
73. Núñez A, Rodrigo-Angulo ML, De Andrés I, Reinoso-Suárez F. Synaptic interactions of vRPO neurons with structures related to paradoxical sleep generation. *Neurosci Abstr* 1997;23:2131.