

RELACION DEL BOSTEZO CON LAS ETAPAS DEL SUEÑO

J. Anías, K. Hecht, R. Aneiros-Riba, A. Córdova, A.B. Pérez, B. Sierra y M. Frank

Laboratorios de Fisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" y de Neurofisiología, Universidad Humboldt Charité, Berlín, RDA

Recibido: 23 de octubre de 1987

ABSTRACT. Subcutaneous administration of apomorphine (0.05 mg/kg) on the rat produced variations on the sleep-wakefulness proportion, with an increment of stages III and V. In association with it, there was an elevation in the frequency of yawning. Sleep deprivation diminished yawning frequency, both spontaneous or induced by apomorphine. This effect was more evident during REM sleep selective suppression. Results are discussed on the basis of apomorphine effects on dopaminergic synapses.

RESUMEN. Con el objetivo de observar la relación sueño-bostezo se administró una dosis subcutánea de apomorfina (0,05 mg/kg) la cual originó modificaciones en la distribución del ciclo sueño-vigilia en la rata, lo que provocó un incremento en las etapas III y V. Asociado a esto se apreció un aumento del número de bostezos con respecto a los controles como se ha descrito para esta droga. La mayor cantidad de estos bostezos ocurrieron durante las etapas I y III y a la salida de la V. La privación de sueño produjo disminución en la frecuencia de bostezos tanto espontáneos como inducidos por apomorfina, lo que se hizo más evidente durante la supresión selectiva del sueño con movimientos oculares rápidos. Se discuten los resultados atendiendo a las modificaciones en la actividad sináptica dopaminérgica provocada por la apomorfina.

INTRODUCCION

El bostezo es una conducta claramente definida y presente en la casi totalidad de los vertebrados.¹ Es de conocimiento popular, que en condiciones de normalidad por lo general "se bosteza cuando se tiene sueño". Sin embargo, son escasas las referencias bibliográficas que, en relación con esta temática, se encuentran en la literatura especializada. Barbizet,² sin base experimental, sugirió que el bostezo resulta de una "descarga integrada en una estructura motora retículo-bulbar, que se produce a un nivel particular de actividad de la formación reticular, correspondiente con el descenso de la vigilia que precede al sueño". Más tarde, Gessa y col.,³ relacionaron el bostezo inducido por inyección de ACTH en el III ventrículo de gatos con registros electroencefalográficos, encontrando que esta conducta estaba asociada a signos de despertar conductual, con desincronización precedente y concomitante del EEG.

El bostezo, al igual que el sueño, tiene un nivel de gatillamiento ponto-bulbar demostrado por su presencia en criaturas mesencefálicas,⁴ sobre el que se imponen diversos mecanismos moduladores de maduración más tardía.^{5,6} Esta relación estructural junto a la participación en los mecanismos neurales del bostezo de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina, serotonina⁷⁻⁹ que también están involucrados en el sueño, motivaron a los autores a ejecutar este trabajo con el fin de conocer más sobre los posibles mecanismos involucrados en la generación del bostezo y la relación de esta conducta con el sueño.

MATERIAL Y METODOS

Estudio electroencefalográfico de las etapas del sueño e inducido de bostezo después de la administración de apomorfina (APO)

Se utilizaron 8 ratas Wistar machos, con un peso promedio de 275 g, a las que, siguiendo las técnicas clásicas, se les implantaron

electrodos en corteza sensorimotora izquierda y derecha, en ambos grupos musculares de la región de la nuca, así como un electrodo de tierra en los senos nasales. Todos los electrodos se unieron a un conector y fueron fijados al cráneo del animal con cemento dental.

Transcurridas 48 h de la implantación se les inyectó a los animales suero fisiológico por vía subcutánea en volúmenes idénticos al utilizado en la solución con APO, con fines de control. La APO fue disuelta en una mezcla de ácido ascórbico al 0,2 % p/v en suero fisiológico e inyectada en un volumen de 0,2 mL/100 g de peso.

Posteriormente se colocó cada animal en un frasco de cristal de 18 cm de diámetro por 50 cm de alto, para poder visualizar su conducta durante el registro electroencefalográfico bipolar que duró 1 h y para el cual se empleó un electroencefalógrafo convencional. Dos investigadores se encargaban de indicar sobre el papel electroencefalográfico los bostezos del animal en el momento en que éstos aparecían.

Después de este tiempo de registro control (1 h), los animales eran desconectados del equipo y sacados del recipiente, durante 30 min, al cabo de los cuales eran sometidos nuevamente al procedimiento descrito anteriormente, pero esta vez se les inyectaba APO (0,05 mg/kg) por vía subcutánea.

Los experimentos fueron realizados en el horario de 9 a 12 a.m. teniendo en cuenta las variaciones circadianas descritas para esta conducta.⁶ En el estudio de los diferentes niveles de vigilia y de sueño se siguió el criterio del grupo de la Humboldt Charité¹⁰ que se muestran en la figura 1A y 1B.

Supresión del sueño y administración de APO

Se utilizaron en total 48 ratas machos adultas de la cepa Wistar, con un peso promedio de 275 g, las que fueron distribuidas en dos grupos experimentales.

El grupo 1 estuvo formado por 24 ratas de las cuales a 12 se les observó primeramente el bostezo espontáneo, en recipientes cilíndricos de cristal de (18.8) cm de alto, durante 1 h. Al otro día a las

7 a.m. los animales se colocaron en recipientes con agua sobre una plataforma, según la técnica descrita por Jouvét y col.¹¹ para la supresión del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR); 4 h después se retiraban de la plataforma y se colocaban inmediatamente en los mismos recipientes para observar durante 1 h la aparición del bostezo espontáneo. Las otras 12 ratas fueron sometidas al mismo esquema, con la diferencia de que se les administró APO (0,05 mg/kg s.c.) antes de cada una de las dos observaciones efectuadas.

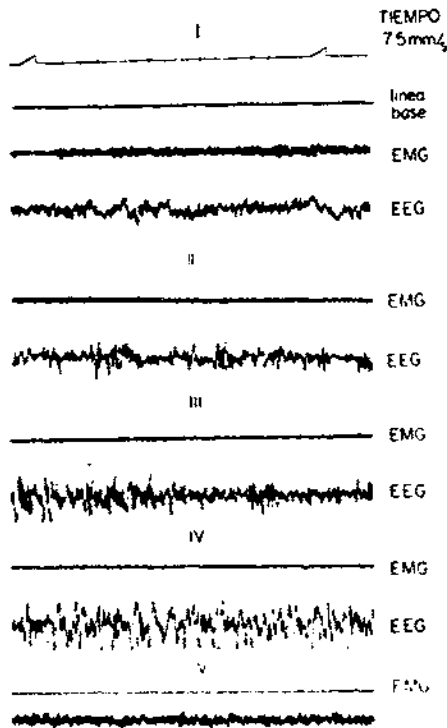


Fig. 1A. Registro electromiográfico (EMG) de la nuca y electroencefalográfico (EEG) bipolar en corteza sensorimotora izquierda en una rata en las distintas etapas (I a V) del ciclo de sueño-vigilia

	EEG	EMG	Conducta
Etapas I	Despierto activo alfa y beta	Activo alta amplitud	Locomoción orientación y reacción
Etapas II	Despierto pasivo Cambios de alfa, beta hacia theta	Quieto amplitud reducida	Sólo automatismos motores
Etapas III	Sueño superficial alfa, theta y delta	Más reducción de amplitud	Relajación motora
Etapas IV	Sueño delta Alta amplitud, delta, complejo K	Actividad lenta	Descanso motor
Etapas V	Sueño paradójico Desincronización	Línea isométrica	Sacudidas musculares

Fig. 1B. Clasificación de los estadios de sueño y vigilia según el grupo de Humboldt Charité

El grupo 2 estuvo formado por 24 ratas de las cuales a 12 se les efectuó el mismo procedimiento para observar el bostezo espontáneo, explicado anteriormente, y al otro día en el horario de 7 a 11 a.m. se les impidió dormir al colocar los animales sobre un cilindro rotatorio a una velocidad de 1,5 m/s; inmediatamente después se les observó nuevamente la aparición del bostezo espontáneo durante 1 h.

A las otras 12 ratas se les efectuó igual proceder, pero se les indujo el bostezo por APO administrada a dosis similares que en los restantes experimentos.

En todas las experiencias se controló la temperatura ambiental en un rango de 18 a 20 °C y a los animales sólo se les privó de alimentos y agua durante el tiempo de observación de los bostezos. Se controló la supresión de sueño a través de registros electroencefalográficos y electromiográficos convencionales.

El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas de Wilcoxon en las comparaciones intragrupos y la U de Mann Whitney (pruebas de dos colas) para las comparaciones intergrupos. Se consideraron como significativas aquellas diferencias en las que $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Inmediatamente después a la hora de la inyección con apomorfina, hubo un incremento significativo de las fases III y V del sueño en las ratas con respecto al registrado en condiciones de control con suero fisiológico (Fig. 2). Estos incrementos fueron a expensas de la fase I y II, donde el tiempo promedio transcurrido en cada una de ellas fue menor que en el período control.

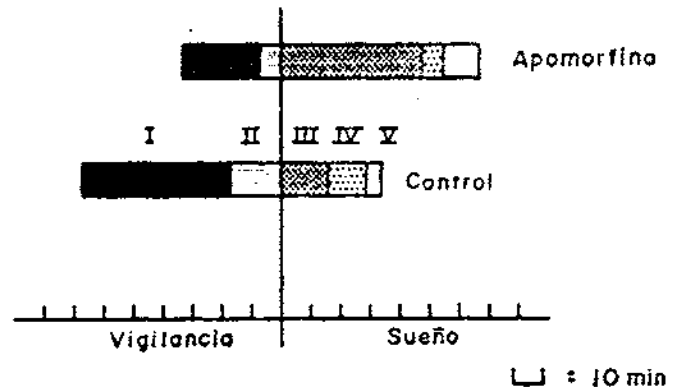


Fig. 2. Distribución de las etapas de sueño en ratas antes (control) y después de la administración de apomorfina

La administración de APO provocó modificaciones en el número promedio total de bostezos emitidos por los animales, particularmente, en la etapa de vigilia I y las etapas de sueño III y a la salida de la V (Fig. 3).

Durante el bostezo, independientemente de la etapa en que se produjera, se observó la conducta clásicamente descrita en condiciones controles, continuando el animal en la etapa en que se encontraba o pasando inmediatamente a otra.

No se observaron modificaciones en la actividad del electroencefalograma cuando ocurren los bostezos, destacándose el que no ocurra durante la etapa III o sueño superficial (Fig. 4), en que el animal reproducía la conducta presentada en las fases de vigilia, salida de la V y fases I y II.

En la figura 5 se observa un decremento significativo de la frecuencia de aparición tanto del bostezo espontáneo como del inducido, consecutivo a la privación del sueño MOR y del sueño total, con respecto a las condiciones controles con ciclos normales de sueño vigilia. Al comparar los efectos de las dos privaciones entre sí fue significativamente mayor el decremento de los bostezos durante el sueño MOR que en la supresión total de sueño.

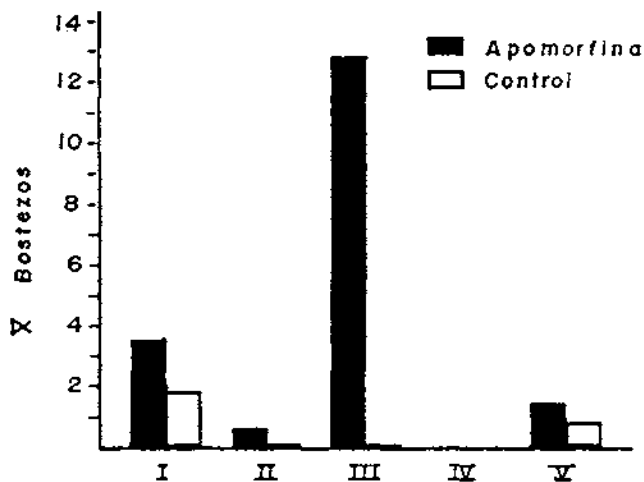


Fig. 3. Valores promedio de bostezos emitidos por las ratas durante 1 h antes y después de la administración de apomorfina, en las distintas etapas del ciclo sueño-vigilia. Observe el incremento de los bostezos inducidos por apomorfina en las etapas III y V ($p \leq 0.05$)

apoyado por los resultados obtenidos por otros autores al usar agentes colinómiméticos^{17,18} y las evidencias de la participación colinérgica en el sueño MOR.¹⁹

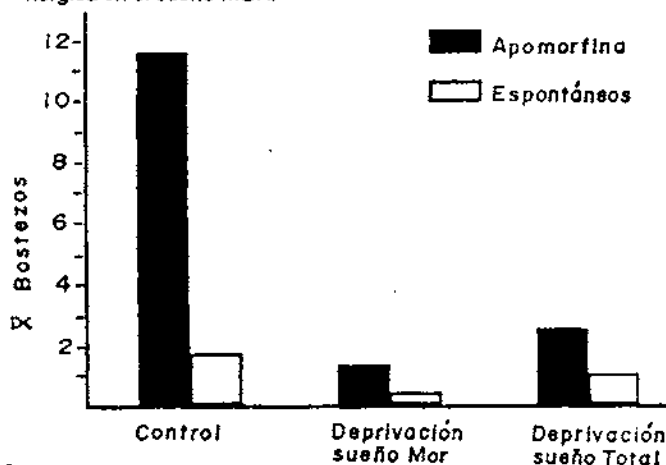


Fig. 5. Valores promedio de bostezos emitidos por las ratas en forma espontánea o inducida por apomorfina, durante ciclos normales de sueño-vigilia (control), deprivación de sueño MOR o deprivación de sueño total. Observe la notable disminución, con respecto al control, del bostezo inducido por la deprivación de sueño, en particular, del sueño MOR

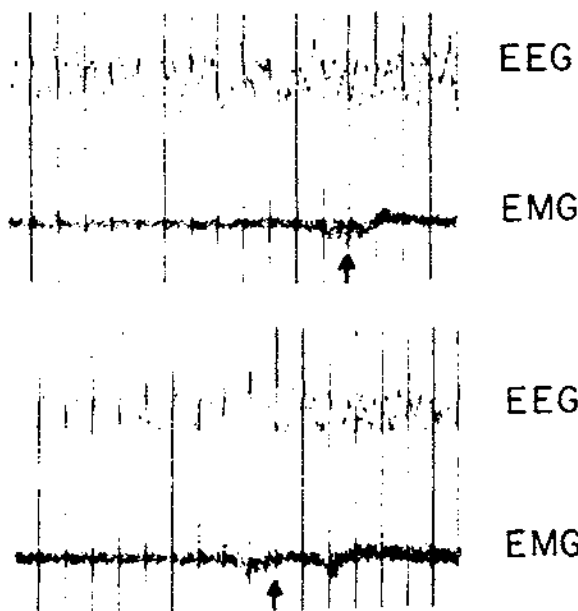


Fig. 4. Registro electroencefalográfico (EEG) bipolar, en corteza sensorimotora izquierda y electromiográfico (EMG) de la nuca. La flecha indica el momento en que la rata emitió el bostezo. En ambos ejemplos se observa un incremento en la actividad del EMG, mientras que el EEG no presenta modificaciones visibles

DISCUSION

En relación con el mecanismo de producción del bostezo existen varios trabajos^{12,13} que postulan que éste es desencadenado por un efecto colinérgico que está inhibido por la actividad dopaminérgica. La apomorfina, conocida como un agonista dopaminérgico,¹⁴ en la dosis utilizada por los autores para inducir el bostezo, se ha demostrado que tiene un efecto contrario por bloqueo de los receptores dopaminérgicos presinápticos.^{15,16}

De lo planteado anteriormente, puede deducirse que durante la hora en que se producen los bostezos debe existir una facilidad, al menos episódica, de los mecanismos colinérgicos lo cual estaría en concordancia con el incremento del sueño MOR y la reducción del período de vigilia observado en este trabajo, lo que además está

Se ha planteado, aunque en forma controvertida, que la aplicación de acetilcolina a nivel pontino, límbico e hipotalámico, estructuras posiblemente involucradas en el bostezo,^{20,21} induce sincronización del EEG y sueño lento,²² lo cual pudiera explicar el incremento de la fase de sueño lento superficial (III) encontrada por los autores.

Por otra parte, la inhibición dopaminérgica producida, posiblemente también explicaría los resultados hallados por los autores, ya que se han encontrado incrementos de sueño paradójico en ratas por la administración de dosis bajas de APO,²³ así como la reducción de la latencia en el dormir, aumento del sueño MOR²⁴ e incremento del sueño superficial con decremento del profundo²⁵ al administrar antipsicóticos que bloquean las vías dopaminérgicas.

A la luz de los mecanismos propuestos en la generación del bostezo,^{13,14} resulta consecuente que la supresión del sueño MOR se asocie con la casi desaparición del bostezo espontáneo y la del inducido farmacológicamente, ya que se ha planteado que la deprivación de esta etapa provoca una supersensibilización de los receptores dopaminérgicos,²⁶ lo cual podría facilitar la activación de dicho sistema y por lo tanto, incrementar el freno sobre la ejecución del bostezo. La no afectación en la supresión del sueño total pudiera explicarse a través de que mediante esta deprivación no se produce un desbalance tan notable en los mecanismos que controlan la actividad sueño-vigilia.

El hecho de que la mayoría de los bostezos ocurrieran en la etapa III pudiera estar relacionado con las modificaciones de actividad que se presentan en las neuronas no dopaminérgicas a nivel del mesencéfalo, región crucial en el bostezo.⁴ Esto ha sido planteado por Miller y col.²⁷ al estudiar los cambios de actividad en neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas durante el sueño lento, sueño MOR, despertar quieto y despertar activo, demostrando que las dopaminérgicas sólo cambian ligeramente su intervalo entre espigas en el sueño MOR, no ocurriendo así para las neuronas no dopaminérgicas donde hay notables cambios de actividad en cada uno de estos estados, por lo que estas variaciones de actividad pudieran explicar los bostezos en la vigilia activa y en el sueño superficial, así como durante el sueño MOR.

La no presencia de cambios apreciables en la actividad electroencefalográfica durante el bostezo contradice las observaciones de los cambios de desincronización electroencefalográfica descrita por Gessa y colaboradores.³ Esto pudiera explicarse si se considera que los cambios producidos por el bostezo ocurrieron principalmente a

nivel subcortical con una discreta manifestación cortical, no apreciable por el método de registro de los autores, fenómeno éste descrito para algunos bloqueadores dopaminérgicos.²⁸

Finalmente, los resultados de este trabajo tienden a demostrar la existencia de cierta relación entre el sueño y el bostezo, destacada especialmente en la etapa de sueño MOR, por la casi desaparición de esta conducta después de esta etapa, por la presencia de los bostezos a la salida de esta fase y por el incremento de la proporción de la misma durante el sueño inducido con apomorfina.

BIBLIOGRAFIA

1. Halidian J.B. Behaviour, 75, 33, 1980.
2. Barbizet J. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 21, 203, 1958.
3. Gessa G.L., Concu A., Demontes B., Mereu G.P., Olanas E. y Tegliamonte A. Rev. Farmacol. Terap., 4, 55a, 1973.
4. Jung R. and Hassler R. Handbook of Physiology, Section I, Neurophysiology, Vol. II, 833-927 American Physiological Society, Washington, 1960.
5. Holmgren B. and Urba-Holmgren R. Acta Neurobiol. Exp., 38, 11, 1978.
6. Anías J., Holmgren B., Urba-Holmgren R. and Equibar J.R. Acta Neurobiol. Exp., 44, 179, 1984.
7. Marini J.L. Pharmacol. Biochem. Behav., 15, 711, 1981.
8. Yamada K. and Furukawa T. Arch. Pharmacol., 316, 155, 1981.
9. Holmgren B., Urba-Holmgren R., González R.M., Aguiar M. y Mendoza C. Rev. Hosp. Psiquiátrico Habana, XXI, 1, 1980.
10. Walter C. Diplomarbeit Medical Fac Der Humboldt-Universität, 9, Berlin, 1984.
11. Jouvet O., Vimont P., Delorme F. and Jouvet M.C.R. Seanc. Soc. Biol., 158, 756, 1964.
12. Yamada K. and Tatsuo F. Psychopharmacology, 67, 39, 1980.
13. Holmgren B. and Urba-Holmgren R. Acta Neurobiol. Exp., 40, 633, 1980.
14. Di Chiara G. and Gessa G.L. Advances in Pharmacology and Chemotherapy, 13, 85-160, Academic Press, New York, 1978.
15. Carlsson A. Chemical tools in catecholamine research II, 219-225, North Holland Publ. Co., 1975.
16. Urba-Holmgren R., Holmgren B. and Anías J. Acta Neurobiol. Exp., 42, 115, 1982.
17. Drucker-Colin R., Oksenberg A. y Aguiar-Roblero R. Aminoidos y Péptidos en la integración de funciones nerviosas, UNAM, Mexico, 1983.
18. Baghdoyan H.A., Monaco A., Rodrigo-Angulo M.L., Assen J.F., McCarley R.N. and Hobson J.A. J. Pharmacol. Exp. Therap., 231, 173, 1984.
19. Jouvet M. Cholinergic Mechanism, 455-476, Raven Press, New York, 1975.
20. Geschwend J. Forstchr. Neurol. Psychiat., 45, 652, 1977.
21. Serra G., Coliu M., Loddo S., Ceiasco G. and Gessa G.L. Pharmacol. Biochem. Behav., 19, 917, 1983.
22. Karczmar A.G. Cholinergic Mechanism, 501-529, Raven Press, New York, 1975.
23. Hartman E. Psicofarmacología: a los 30 años de progreso, 801-819, Editorial Científico Técnica, Cuba, 1982.
24. Oswald I. Pharmacol., 20, 273, 1968.
25. Itil T.M., Gannon P., Hsu W., Klingenberg H. J. Psychiat. Res., 9, 45, 1971.
26. Gillin C.J., Van Kammen D.P., Post R.M., Sitarom N., Wyatt R.J. and Bunney W.E. Apomorphine and other dopaminomimetics, 2, 157-164, Raven Press, New York, 1981.
27. Miller J.O., Farber J., Gatz P., Roffwang H. and German D.C. Brain Res., 273, 133, 1983.
28. Longo V.G. Principles of Psychopharmacology, 247-259, Academic Press, New York, 1978.

SUSCRIPCION REVISTAS CENIC

EN EL TERRITORIO NACIONAL

El precio de la suscripción es de \$7,50 (3 números a \$2,50 el ejemplar) incluidos los gastos de envío por correo certificado.

EN EL EXTRANJERO

Precios:	América del Norte	US\$ 22,50	Europa	US\$ 30,00
	América del Sur	US\$ 25,50	Otros	US\$ 30,00

La suscripción anual (3 números) incluye los gastos de envío por correo aéreo certificado.

El pago de la suscripción anual se realizará mediante transferencia bancaria. Para ello, el depósito se hará a favor de la cuenta No. 402-01-61 Banco Financiero Internacional S.A., La Habana, Cuba P/F del Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Realizar la transacción con moneda libremente convertible, excepto dólares US.

Dirigirse a:

Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Revista CENIC Ciencias Químicas
Revista CENIC Ciencias Biológicas
Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartados postales 6880 y 6990
Ciudad de La Habana, Cuba
Teléfono 21-9045
Télex 51-1582 CNIC CU