

Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia

Pablo Torterolo, Giancarlo Vanini

Introducción. Concebido en 1949 por las investigaciones de Moruzzi y Magoun, el concepto de sistema reticular activador ascendente (SRAA) fue de capital importancia para entender la fisiología de la vigilia y del sueño, así como para explicar las bases fisiopatológicas de enfermedades caracterizadas por insomnio, hipersomnia o coma. A sesenta años de este descubrimiento, los avances en el conocimiento de la anatomía, electrofisiología y neuroquímica de los circuitos implicados en la generación y el mantenimiento de la vigilia han determinado que el concepto original del SRAA fuera reevaluado. Sin embargo, a pesar de que patologías que afectan de una forma u otra el estado de vigilia son comunes en el manejo diario de distintas disciplinas médicas, los nuevos conceptos fisiológicos acerca de los sistemas activadores (generadores de vigilia) no son manejados por gran parte del cuerpo médico.

Desarrollo. El presente trabajo es una breve actualización sobre los sistemas activadores, destacando los conceptos que pueden ser más rápidamente aplicados para entender la fisiopatología de la vigilia.

Conclusiones. Los nuevos conceptos sobre los sistemas activadores son los siguientes: a) los sistemas activadores no sólo se encuentran en la formación reticulada del tronco encefálico, sino que incluyen regiones específicas del hipotálamo posterior y el cerebro basal anterior; b) los sistemas activadores están compuestos por distintos grupos neuronales que actúan mediante neurotransmisores o neuromoduladores específicos; y c) los sistemas activadores generan vigilia, modificando directamente la actividad talámica y cortical.

Palabras clave. Acetilcolina. Dopamina. Formación reticular. Hipocretinas. Hipotálamo. Histamina. Noradrenalina. Pro-sencéfalo basal. Serotonina. Sueño.

Introducción

En el ser humano y en la mayoría de los mamíferos se pueden distinguir claramente tres estados comportamentales: la vigilia, el sueño de ondas lentas –o sueño lento (SL)–, y el sueño REM (*rapid eye movements*, movimientos oculares rápidos). La polisomnografía es la herramienta básica para distinguir estos estados; ésta consiste en el registro simultáneo del electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y los movimientos oculares. Otros canales accesorios de registros bioeléctricos se utilizan comúnmente tanto en animales de experimentación como en seres humanos (Fig. 1).

Durante la vigilia existe una interacción óptima con el ambiente que nos permite desarrollar diversos comportamientos necesarios para la supervivencia. En el ser humano, la vigilia se acompaña de conciencia del medio que nos rodea y de ciertos estímulos generados internamente. La vigilia se reconoce por un EEG con ondas de alta frecuencia y baja amplitud, determinado por la ‘desincronización’ de la actividad de las neuronas talámicas y corticales (activación cortical) (Fig. 1).

En el sueño existe una marcada disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar el calor. De la vigilia se ingresa al SL, en el cual se reconocen clásicamente cuatro fases en el ser humano (numeradas del 1 al 4) relacionadas con la profundidad del estado. El SL presenta en forma característica un EEG con ondas de baja frecuencia y alta amplitud, así como husos de sueño, ambos generados por una actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales (Fig. 1). El SL se acompaña, además, de un aumento tónico de la actividad parasimpática que determina cambios característicos de la actividad visceral. En las etapas más profundas del SL no existe o es mínima la actividad cognitiva (ensueños) [1,2].

En forma periódica, y siempre precedido de SL, se ingresa en el estado de sueño REM. A pesar de que el sueño es profundo, el EEG es similar al de vigilia (por eso también se denomina sueño paradójico). Esta etapa, donde ocurren los ensueños, también se acompaña de una atonía muscular eviden-

Departamento de Fisiología; Facultad de Medicina; Universidad de la República; Montevideo, Uruguay (P. Torterolo).
Departamento de Anestesiología; Escuela de Medicina; Universidad de Michigan; Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos (G. Vanini).

Correspondencia:
Dr. Pablo Torterolo.
Departamento de Fisiología.
Facultad de Medicina.
Universidad de la República.
General Flores, 2125.
11800 Montevideo (Uruguay).

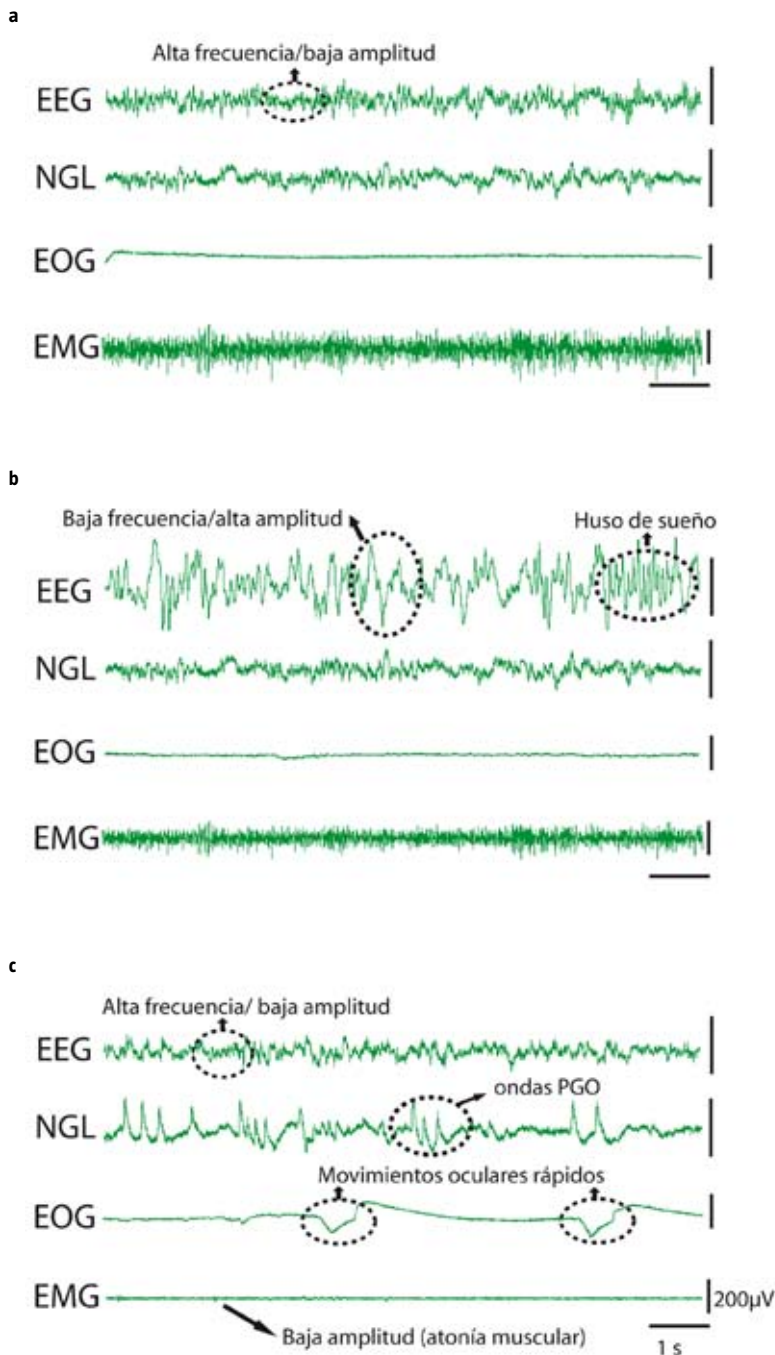
E-mail:
ptortero@fmed.edu.uy

Aceptado tras revisión externa:
26.03.10.

Cómo citar este artículo:
Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. Rev Neurol 2010; 50: 747-58.

© 2010 Revista de Neurología

Figura 1. Registro polisomnográfico durante la vigilia y el sueño del gato. a) Durante la vigilia, destaca un EEG activo o desincronizado y un EMG con importante actividad determinada por el tono muscular. b) Registro durante sueño lento, en el cual se observa que el EEG presenta ondas de baja frecuencia y alta amplitud, así como fenómenos electrográficos característicos. c) Durante el sueño REM), destaca un EEG similar a la vigilia, ondas pontogeniculooccipitales (PGO), movimientos oculares rápidos y atonía muscular. EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; EOG: electrooculograma; NGL: electrograma del núcleo geniculado lateral (tálamo visual).



ciada en el EMG (Fig. 1) y de cambios fásicos de la actividad autonómica.

¿Cuáles son los mecanismos neurales involucrados en la generación y mantenimiento de estos estados comportamentales? En 1949, Giuseppe Moruzzi, de la Universidad de Pisa, y Horace Magoun, de la Northwestern University en Illinois, publicaron un trabajo [3], considerado uno de los más influyentes en el campo de estudio de la vigilia y el sueño, que fue inspirador de numerosos trabajos en las décadas siguientes. En esta comunicación se diseñaron las bases del concepto de lo que años después se conocería como sistema reticular activador ascendente (SRAA), red neural cuya activación mantiene la vigilia y cuya inactivación es necesaria para generar el sueño. En el presente trabajo haremos una breve revisión del SRAA y de cómo ha evolucionado este concepto hasta el presente.

Sistema reticular activador ascendente

Conocimiento previo al descubrimiento del SRAA

En los años treinta, determinado por el influyente trabajo de Bremer, se sostenía que el sueño era el estado basal del cerebro [4]. En este trabajo se realizaron secciones experimentales transversales en la unión intercolicular (mesencéfalo), en un preparado conocido como 'cerebro aislado'; los animales con esta lesión presentaban un EEG similar al sueño lento. Dado que estos animales presentaban lesiones de las vías sensoriales ascendentes en el mesencéfalo, se interpretó que la reducción de la entrada sensorial al diencefalo y telencefalo generaba sueño. En otras palabras, que la actividad sensorial era necesaria para mantener la vigilia. Se consideraba que el bloqueo sensorial acompañado de la mal definida 'fatiga' neuronal era la causante del sueño. A esto se le conoció como hipótesis pasiva del sueño (o de la desaferentación).

Origen del SRAA

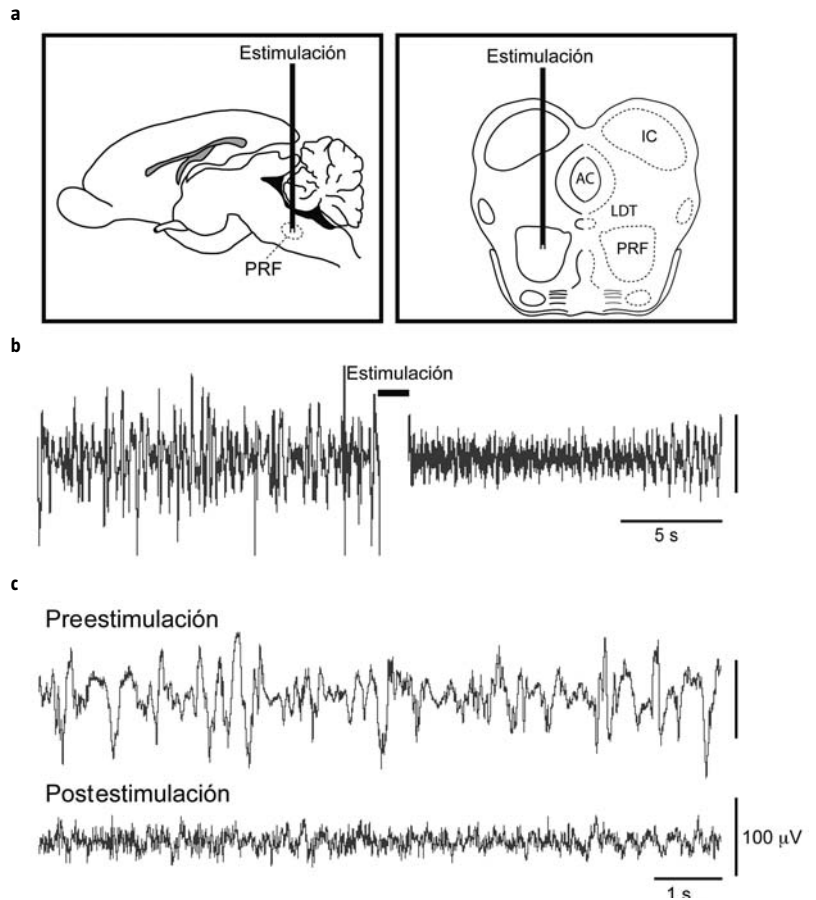
El trabajo de Moruzzi y Magoun fue realizado utilizando gatos como modelo animal. Estos animales fueron preparados quirúrgicamente bajo anestesia con α cloralosa (anestésico que mantiene los ritmos electroencefalográficos con cierta similitud al sueño fisiológico) o con la preparación ideada por Bremer conocida como 'encéfalo aislado' (secciones transversales en la médula cervical) [4]. Los investigadores colocaron electrodos en distintos niveles rostrocaudales de la formación reticulada (FR) del

tronco encefálico. La FR se encuentra en la zona central del tronco encefálico; en esta región las neuronas no se agrupan en núcleos, sino que, histológicamente, se disponen formando una compleja malla o red. La FR se caracteriza por su alta conectividad, recibiendo fibras aferentes de distinta procedencia y mandando eferencias hacia distintos sectores del sistema nervioso central (SNC) [5]. El hallazgo principal de este trabajo fue que la estimulación eléctrica de la FR produjo un despertar electroencefalográfico, es decir, llevó el ritmo basal lento, similar al SL, a una 'desincronización' cortical característica de vigilia. Esta activación del EEG era generalizada (en todo el neocórtex) y en animales ligeramente anestesiados podía acompañarse de despertar comportamental. En la figura 2 se muestra el resultado de un experimento similar en el cobaya anestesiado, en el que se observa cómo la estimulación eléctrica de la FR pontina genera una 'desincronización' (activación) del EEG.

El SRAA 'clásico'

Experimentos clásicos de estimulación, lesión y registros de campo o de unidades dominaron la escena previa al gran avance de las técnicas histológicas de los años ochenta. El trabajo de Moruzzi y Magoun fue seguido de estudios experimentales que mostraron que la estimulación de la FR despierta a animales en sueño fisiológico (no anestesiados) [6]. A su vez, se demostró que lesiones experimentales de esta región generan coma con características electroencefalográficas similares al sueño, pero no lo generan las lesiones específicas de las vías sensoriales en el mesencéfalo [7,8]. Estos experimentos también mostraron que los animales con lesiones de las vías sensoriales mesencefálicas eran capaces de despertarse mediante estímulos sensoriales. La razón de este hecho es la presencia de colaterales de las vías sensoriales que estimulan el SRAA. Son estas colaterales y no la llegada de la información sensorial al sistema talamocortical las que despiertan al individuo [9]. Posteriormente, se realizaron registros de la actividad eléctrica de la actividad neuronal unitaria en la FR que mostraron que un porcentaje importante de estas neuronas responde a estímulos sensoriales y muchas de ellas a más de una modalidad sensorial [10]. Estos datos sugirieron que cuando estas neuronas son activadas por un estímulo sensorial, generan o mantienen el estado de vigilia. Pronto se empezó a delinear la anatomía de este sistema. Proyecciones de la FR llegan a distintos núcleos talámicos, entre los que se destacan los núcleos inespecíficos; estos núcleos en-

Figura 2. Activación electrocortical por estimulación eléctrica del sistema reticular activador ascendente del cobaya. a) En esquemas sagital y frontal del cerebro se indica el sitio aproximado de estimulación eléctrica. b) Comprimido en el tiempo, el EEG de un cobaya anestesiado con uretano, antes y después de la estimulación eléctrica (700 μ A, 100 Hz) de la PRF. c) Registro del EEG previo y posterior a la estimulación, extendido en el tiempo. El efecto activador producido por la estimulación eléctrica es evidente y su duración se prolonga más allá del período de estimulación. AC: acueducto; IC: colículo inferior; LDT: núcleo tegmental laterodorsal; PRF: formación reticulada pontina.



vían proyecciones difusas a prácticamente a todo el manto cortical [11].

En suma, se pensaba que el SRAA mantenía la vigilia por activación de los núcleos inespecíficos del tálamo; éstos activaban las neuronas corticales, lo que determinaba la desincronización del EEG que acompañaba al estado de vigilia. El descubrimiento del SRAA no contradecía la hipótesis pasiva del sueño, sino que la complementaba. Se consideraba que el sueño provenía por inactivación progresiva del SRAA, en donde la disminución de la entrada sensorial desempeñaba un papel mayor. Esta hipótesis se denominó 'inactivación pasiva de la

FR' o 'hipótesis reticular del sueño'. Sin embargo, ya en esa época se comenzaron a identificar regiones que, estimuladas, generaban sueño, como la región preóptica del hipotálamo y regiones adyacentes del cerebro basal anterior, así como la región del núcleo del tracto solitario (región conocida como zona sincronizadora bulbar) [12-14]; posteriormente se demostró que la activación de estas regiones inhibía el SRAA [15]. Estos datos empezaban a mostrar que en el SNC hay regiones que activamente generan sueño (regiones somnógenas o hipnógenas).

Nuevos conceptos sobre los sistemas activadores

El concepto clásico del SRAA intentó explicar el componente más saliente (ascendente) de la reacción de despertar, es decir, la activación talamocortical (evidenciada por una desincronización del EEG) que sostiene al despertar cognitivo. Sin embargo, la reacción de despertar se acompaña de cambios motores, autonómicos y endocrinos. Se considera a éstos como el componente descendente de la reacción del despertar, ya que la FR también modifica directa o indirectamente la actividad de las motoneuronas y de las neuronas autonómicas preganglionares. En esta revisión haremos énfasis en cómo el sistema activador actúa sobre el despertar cognitivo y electroencefalográfico; por lo tanto, se describirá solamente el componente ascendente.

La identificación de grupos neuronales específicos que utilizan distintos neurotransmisores en la FR mediante histoquímica e inmunohistoquímica fue el comienzo de una nueva etapa para comprender la FR y el SRAA. A su vez, técnicas de trazadores neuronales facilitaron el estudio de las proyecciones de estas neuronas. Impulsado por el conocimiento de las bases anatómicas del SRAA, se realizaron distintas aproximaciones funcionales que permitieron comenzar a conocer detalles de la fisiología de este sistema.

Los principales avances conceptuales en relación con el SRAA son los siguientes:

- El SRAA 'clásico' se compone de distintos grupos neuronales que difieren en sus neurotransmisores.
- Neuronas de regiones específicas del hipotálamo posterior y del cerebro basal anterior (o prosencéfalo basal), áreas reticuladas desde el punto de vista histológico, se comportan funcionalmente como activadoras.
- Los distintos grupos neuronales que componen los sistemas activadores proyectan por una vía dorsal hacia los núcleos específicos y no especí-

ficos del tálamo, o por una vía ventral que pasa por el hipotálamo lateral y por el cerebro basal anterior antes de llegar a la corteza cerebral.

Actualmente se conoce que la actividad cognitiva y los distintos ritmos electroencefalográficos son generados por la actividad de neuronas talámicas y corticales que están conectadas recíprocamente entre sí. Los sistemas activadores desincronizan el EEG y producen el despertar comportamental, actuando directamente sobre el tálamo y sobre la corteza cerebral. El tálamo es crítico en la generación de las ondas lentas y de los husos de sueño; lesiones talámicas, como ocurre en el 'insomnio familiar fatal', bloquean la generación de estos signos electrográficos [16].

Por lo previamente comentado, existen neuronas activadoras pertenecientes y no pertenecientes al SRAA 'clásico'. Dadas las amplias conexiones recíprocas y sus funciones similares o complementarias de estas neuronas, es común agrupar a las regiones activadoras bajo la denominación de 'sistema activador' o 'sistemas activadores', como los denominaremos en la presente revisión. En la figura 3 se esquematizan el SRAA 'clásico' y los sistemas activadores con sus vías de proyección.

Componentes activadores de la formación reticulada mesopontina

Estudios anatómicos y funcionales han mostrado que la FR mesopontina es donde se encuentra el principal componente activador ascendente (que genera activación electroencefalográfica y despertar cognitivo) del tronco encefálico. Aunque mediante la estimulación eléctrica de la FR bulbar es posible 'desincronizar' (activar) el EEG y producir despertar cognitivo, esta región de la FR está más relacionada con funciones somatomotoras, ventilatorias y autonómicas.

Neuronas glutamatérgicas mesopontinas

Las neuronas glutamatérgicas no forman un grupo específico, sino que se encuentran distribuidas en toda la FR mesopontina. Parte de estas neuronas se encuentran mezcladas con grupos neuronales específicos de la región, por ejemplo, entre neuronas colinérgicas. Recientemente se ha demostrado que neuronas presuntamente glutamatérgicas aumentan su actividad en relación con la desincronización cortical [17]. Se ha sugerido también que la cetamina, que bloquea en parte la neurotransmisión glutama-

térgica, bloquearía la acción de estas neuronas glutamatergicas para inhibir la vigilia y producir los estados de sedación, hipnosis o coma farmacológico [18].

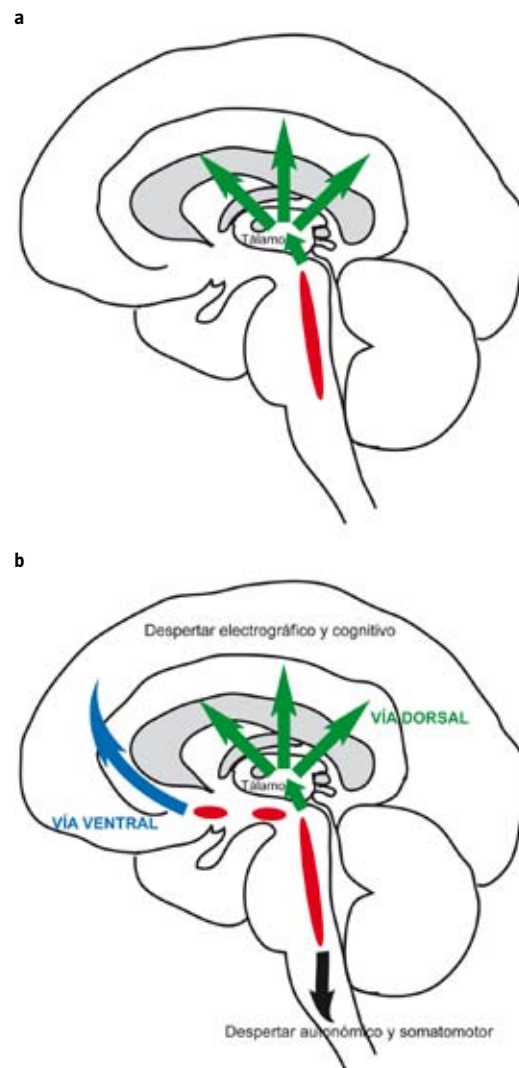
Neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*

El *locus coeruleus* se encuentra en la región mesopontina dorsolateral (Fig. 4). Está compuesto por una agrupación neuronal donde existe una mayoría de neuronas noradrenérgicas. Las proyecciones ascendentes de este núcleo van por la vía dorsal hacia el tálamo y por la vía ventral llegan directamente a la corteza cerebral. Las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* presentan la máxima frecuencia de descarga durante la vigilia; ésta disminuye durante el SL y se hace mínima durante el sueño REM [19]. Esto coincide con los niveles de liberación de noradrenalina en la corteza cerebral medida por microdiálisis [20]. Durante la vigilia, estas neuronas aumentan de forma marcada su frecuencia de descarga frente a estímulos nuevos, habituándose frente a la repetición. Se postula que este grupo neuronal tiene un importante papel regulatorio de los estados atencionales [21]. Es interesante destacar que drogas que bloquean los receptores α_1 , como el prazosín, facilitan la generación de sueño, y agonistas α_2 , como la dexmedetomidina, utilizados como sedante, inhiben la actividad de las neuronas del *locus coeruleus* [22,23]. El modafinilo, utilizado para el tratamiento de la hipersomnia, facilita la neurotransmisión noradrenérgica [24].

Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas

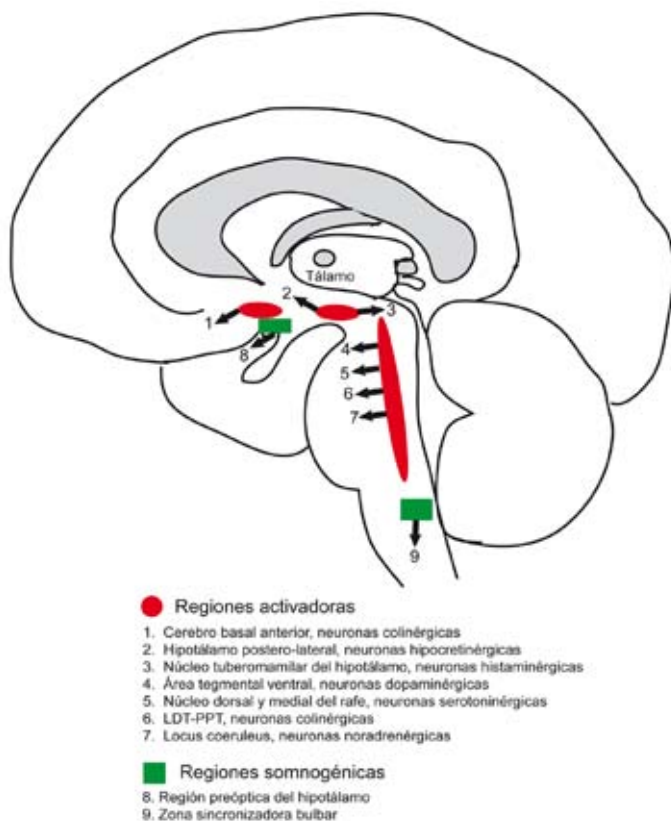
La sustancia negra y el área tegmental ventral son regiones diferenciadas de la FR (Fig. 4). Ambas regiones se caracterizan por la presencia de neuronas dopaminérgicas. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan al estriado dorsal y las neuronas del área tegmental ventral proyectan a la corteza prefrontal y al núcleo *accumbens* (estriado ventral) [25]. La frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas y la concentración extracelular de dopamina en la corteza prefrontal aumentan frente a estímulos relacionados con recompensa [26,27]. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos aumentan o disminuyen, respectivamente, la vigilia [28]. Estas y otras evidencias sugieren que estas neuronas dopaminérgicas participan en el aumento de vigilancia que acompañan los estados emocionales de signo positivo. Drogas que inhiben la recaptación de dopamina, como la cocaína, o aumentan su liberación, como las anfetaminas, incrementan la vigilia y tienen un marcado reforzamiento po-

Figura 3. Esquema del sistema reticular activador ascendente (SRAA) 'clásico' (a) y de los sistemas activadores (b). La localización anatómica aproximada de los sistemas activadores se muestra en rojo. Los sistemas activadores son un grupo heterogéneo de neuronas que utilizan distintos neurotransmisores. Las vías activadoras ascendentes dorsal (que llega al tálamo, influyendo éste sobre la corteza cerebral) y ventral (que llega directamente a la corteza cerebral) se muestran en verde y en azul, respectivamente. Mediante estas vías, los sistemas activadores modulan el nivel de vigilancia y las funciones cognitivas. A su vez, proyecciones descendentes regulan la actividad motora, ventilatoria y autonómica.



sitivo, base de su alto valor adictivo; a su vez, fármacos que aumentan los niveles sinápticos de dopamina son de primera línea en el tratamiento de la hipersomnia [22].

Figura 4. Esquema de los grupos neuronales activadores y somnogénicos. Las regiones activadoras (en rojo) se encuentran en el cerebro basal anterior, hipotálamo posterior y formación reticulada mesopontina. Estos grupos neuronales utilizan distintos neurotransmisores. Ciertos grupos de neuronas glutamatérgicas y gabérgicas también tienen una función activadora (véase texto). Las zonas somnogénicas (en verde) se encuentran en la región preóptica del hipotálamo y en la llamada región sincronizadora bulbar. No se incluyen las neuronas MCHérgicas del hipotálamo posterior que tienen funciones somnogénicas. LDT-PPT: núcleo tegmental laterodorsal y pedunculopontino.



Neuronas serotoninérgicas de los núcleos rostrales del rafe

Las neuronas serotoninérgicas se encuentran localizadas en los núcleos del rafe del tronco encefálico, zona con aspecto reticular localizada en la línea media [29]. Son principalmente las neuronas de los núcleos dorsal y mediano del rafe las que, por la vía ventral y dorsal, proyectan hacia el tálamo y corteza (Fig. 4). La innervación serotoninérgica es profusa, existiendo una verdadera red de fibras y terminales serotoninérgicas en prácticamente todo el encéfalo. Las neuronas serotoninérgicas descargan con mayor frecuencia durante la vigilia, dismi-

nuyen su actividad durante el SL y virtualmente se apagan durante el sueño REM [30]. Similar patrón se observa en la liberación de serotonina medida por microdiálisis [31]. Subgrupos de estas neuronas serotoninérgicas se activan durante movimientos estereotipados, como la locomoción, o movimientos de autolimpieza comunes en los animales [32]. A su vez, la estimulación eléctrica del núcleo dorsal de rafe produce una marcada activación del EEG [33]. Por otra parte, se ha propuesto que las neuronas serotoninérgicas desempeñan un papel permisivo en la generación de sueño REM, es decir, estas neuronas tienen que inhibirse para que ese estado se genere [34]. Neuronas gabérgicas locales estarían involucradas en esta inhibición [35]. Dados los diferentes tipos de receptores para serotonina, el efecto sobre la vigilia de los fármacos que afectan la neurotransmisión serotoninérgica son complejos [36].

Neuronas colinérgicas mesopontinas

Las neuronas colinérgicas mesopontinas se agrupan en regiones reticuladas conocidas como el núcleo tegmental laterodorsal y pedunculopontino (LDT-PPT) (Fig. 4). Estas neuronas tienen proyecciones ascendentes hacia el tálamo y son escasas la proyecciones directas a la corteza cerebral [37]. Las neuronas colinérgicas se activan durante la vigilia y en estrecha relación con la activación cortical; estas neuronas se inhiben durante el SL para reactivarse durante el sueño REM [38]. En el tálamo, la acetilcolina liberada actúa sobre receptores muscarínicos y nicotínicos para producir la activación cortical [39]. En el ser humano, el aumento de los niveles sinápticos de acetilcolina producido por inhibidores de la acetilcolinesterasa genera vigilia y activación cortical, mientras que precipitan el sueño REM si estas drogas se aplican durante el SL [40]. Estos datos, en su conjunto, sugieren un papel bimodal de las neuronas colinérgicas, ya que favorecen la generación de vigilia y del sueño REM.

Neuronas gabérgicas mesopontinas

Neuronas, terminales sinápticos y receptores gabérgicos se encuentran distribuidos en toda la región mesopontina. La neurotransmisión gabérgica regula los estados comportamentales de sueño y vigilia, actuando en distintos niveles de la región mesopontina, incluyendo el núcleo dorsal del rafe, LDT-PPT y regiones adyacentes [35,41-44]. Contrariamente al efecto generador de sueño de los fármacos que potencian la neurotransmisión gabérgica, la aplicación de agonistas de receptores gabérgicos

en la FR pontina medial genera vigilia [45], y el incremento local de los niveles del ácido γ -aminobutírico (GABA) producido por fármacos que bloquean su recaptación prolonga el tiempo necesario para producir anestesia general [46]. Asimismo, la reducción de los niveles del GABA en la FR pontina medial se asocia con los efectos anestésicos del iso-florano [46].

Componentes activadores del hipotálamo

Neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior

Neuronas que utilizan a la histamina como neurotransmisor se encuentran localizadas únicamente en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior (Fig. 4), y proyectan al tálamo y a la corteza cerebral [47]. La frecuencia de descarga de las neuronas histaminérgicas decrece al pasar de la vigilia al SL y de éste al sueño REM [48].

La información aportada por ratones *knock-out* que carecen de histidina descarboxilasa (enzima de síntesis de la histamina) es, por demás, interesante; estos animales son incapaces de mantenerse despiertos cuando se los coloca en un ambiente nuevo [49]. Fármacos que aumentan los niveles sinápticos de histamina aumentan la activación cortical y la vigilia [50]. En el ser humano, fármacos que antagonizan el receptor H_1 , que habitualmente se prescriben como antialérgicos, producen somnolencia como efecto colateral [51].

Neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo posterior

En 1998, dos grupos de investigación independientes identificaron las hipocretinas de forma casi simultánea y por técnicas diferentes [52,53]. Las hipocretinas 1 y 2 (también denominadas orexinas A y B) son neuropéptidos sintetizados en un pequeño grupo de neuronas localizadas exclusivamente en la región dorsal, posterior y lateral del hipotálamo [54-56] (Fig. 4). Estas neuronas, que utilizan a las hipocretinas como neurotransmisores, proyectan en forma difusa a amplias regiones del SNC. Las hipocretinas actúan sobre dos tipos de receptores metabotrópicos, y ejercen un efecto excitatorio, tanto presináptico como postsináptico.

La aplicación de hipocretinas intraventricular o intracerebral facilita la generación de vigilia [57]. A su vez, diversas aproximaciones experimentales han mostrado que estas neuronas se activan principalmente durante la vigilia, que se acompaña de actividad motora [58-62]. La supresión natural o

experimental del gen de las hipocretinas o de sus receptores determina un fenotipo narcoléptico en perros y ratones [63-65]. La importancia médica de este sistema se acrecentó cuando Nishino et al mostraron la ausencia de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes narcolépticos [66].

Neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior

Estas neuronas colinérgicas se encuentran localizadas por delante del hipotálamo en la región conocida como cerebro basal anterior (o proencéfalo basal), que incluye al núcleo basal de Meynert, entre otros componentes (Fig. 4). Las principales proyecciones de estas neuronas son hacia el neocórtex, hipocampo y núcleo reticular del tálamo [67]. La estimulación química y eléctrica de esta región genera vigilia y activación cortical, mientras que su inactivación genera ondas lentas en el EEG [68,69]. En correlación con la activación cortical (que ocurre en vigilia y sueño REM), existe un aumento de la frecuencia de descarga de las neuronas colinérgicas [70] y un aumento de la liberación de acetilcolina cortical [71]. Se destaca, además, que fármacos que aumentan los niveles sinápticos de acetilcolina, como la fisostigmina, revierten el estado de anestesia general producido con servofluorano en seres humanos [72]. Durante la vigilia, estas neuronas son importantes para el procesamiento de la información sensorial, la atención y el aprendizaje; lesiones de este grupo neuronal directamente implicadas en los trastornos cognitivos característicos de la enfermedad de Alzheimer [73,74].

Papel de los distintos grupos neuronales activadores en la vigilia, el sueño lento y el sueño REM

Existe una importante interrelación anatómica y funcional entre los grupos activadores. Esto sugiere que estos sistemas actúan de forma conjunta o complementaria para el mantenimiento del estado de vigilia. La vigilia es heterogénea; no es lo mismo un estado de alerta máxima causado por un estímulo nociceptivo, el estado de vigilia que acompaña a una intensa actividad motora o la vigilia durante el reposo. En relación con esto, se ha observado que la actividad relativa de los distintos componentes del sistema activador varía según el tipo o nivel de vigilia. A modo de ejemplo, estudios experimentales utilizando la proteína Fos como índice de activación neuronal mostraron que las neuronas hipocretinérgicas se activan en vigilia con actividad motora, pero

no durante una vigilia tranquila o actividad motora forzada, sino cuando el animal de experimentación está motivado para explorar un ambiente nuevo [58,59,75]. Por otra parte, el sistema serotoninérgico se relacionaría con la vigilia que acompaña a la actividad motora estereotipada y automática, mientras que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* serían críticas en el aumento de vigilancia que ocurre frente a un estímulo nuevo [21,32].

Todos los sistemas activadores disminuyen su actividad durante el SL, siendo necesaria su inhibición para que el SL se produzca. Sin embargo, la actividad de los distintos componentes de los sistemas activadores difiere notablemente durante el sueño REM. Mientras que los sistemas monoaminérgicos (noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos) virtualmente se ‘apagan’ durante el sueño REM (neuronas REM-*off*), las neuronas colinérgicas aumentan su descarga durante este estado comportamental (neuronas REM-*on*), contribuyendo a la activación cortical característica de este estado [34]. No está claro cómo se comportan las neuronas hipocretinérgicas durante el sueño REM; mientras que estudios de expresión de la proteína Fos y microdiálisis realizados en gatos sugieren que estas neuronas aumentan su actividad durante el sueño REM, registros de unidades en ratas sugieren lo contrario [59-62]. Son necesarios nuevos estudios para aclarar esta aparente contradicción.

Regulación de los sistemas activadores

Inhibición recíproca entre los grupos activadores y generadores de sueño es la clave para la transición entre los estados durante el ciclo sueño-vigilia. La zona principal para la generación del SL se sitúa en el área preóptica del hipotálamo [76,77] (Fig. 4). Desde esta región parten fibras inhibitorias gabérgicas y peptidérgicas que inhiben los distintos sistemas activadores. A su vez, las zonas activadoras inhiben las regiones somnológicas [78].

Neuronas cuyos somas están localizados principalmente en el hipotálamo posterolateral (prácticamente en la misma región que las neuronas hipocretinérgicas), que utilizan al neuropéptido hormona concentradora de melanina (MCH) como neuromodulador, se activan durante el SL y el sueño REM [79-81]. Estas neuronas proyectan a distintas regiones del SNC, pero con importante densidad hacia los sistemas activadores [81]. Dado que la aplicación de MCH en los ventrículos cerebrales, en el núcleo dorsal del rafe y en la FR pontina facilita la generación del sueño, es posible que las neuro-

nas MCHérgicas inhiban la actividad de los sistemas activadores para ejercer su función hipnagénica [82-84].

Las transiciones fisiológicas entre la vigilia y el sueño están reguladas por un componente circadiano y otro homeostático [85]. Como todos los ritmos circadianos, la vigilia y el sueño están regulados por comandos provenientes del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que regulan la actividad tanto del área preóptica somnológica, como de los sistemas activadores [86]. A su vez, en forma homeostática, la vigilia prolongada facilita la generación del sueño; diversas líneas de investigación muestran que sustancias liberadas y acumuladas durante la vigilia, como la adenosina, promueven el sueño [87]. La adenosina promovería esta acción inhibiendo los sistemas activadores y estimulando los sistemas generadores de sueño [87]. Es importante destacar que la cafeína disminuye el sueño bloqueando los receptores para la adenosina (receptores purinérgicos) [88].

Los sistemas activadores en la patología

Plum y Posner [89], en su clásico trabajo, han definido que dos ‘componentes fisiológicos’ gobiernan el comportamiento consciente:

- *Contenido*: referido al circuito talamocortical necesario para generar la actividad cognitiva.
- *Activación o despertar*: relacionado con los sistemas activadores.

Una afectación del ‘contenido’ de la vigilia es característica de lesiones corticales difusas, así como de trastornos metabólicos o tóxicos que afectan la corteza o estructuras subcorticales asociadas. A su vez, lesiones o déficit sutiles de los sistemas activadores afectan la vigilia [89]; a continuación, se comentarán brevemente ejemplos salientes de estas circunstancias clínicas.

La tristemente célebre epidemia de ‘gripe española’, causada posiblemente por el virus influenza, asoló Europa entre los años 1917 y 1919, dejando millones de muertes. Von Economo estudió casos selectos de la llamada ‘encefalitis letárgica’, variante de esta patología caracterizada por una grave afectación neurológica [90]. Pacientes que antes de fallecer presentaban un trastorno de la vigilia caracterizado por una hipersomnia grave, mostraron en estudios *post mortem* una marcada pérdida neuronal en la región posterior del hipotálamo y en la región mesencefálica (zonas activadoras). En un reducido número de pacientes que presentaron insomnio pertinaz antes de su fallecimiento, la anatomía patológica

mostró una grave pérdida neuronal en la región anterior del hipotálamo (que incluye el área preóptica, zona somnolenta).

Desde la concepción del SRAA se determinó experimentalmente y mediante observaciones clínicas que lesiones agudas masivas del SRAA clásico, principalmente en el mesencéfalo, causaban coma acompañado de enlentecimiento del EEG [8,89].

Por otra parte, estudios recientes con imagenología funcional han mostrado que pacientes con insomnio primario al entrar en SL muestran una menor reducción del metabolismo en los sistemas activadores que sujetos control [91].

Existen déficits sutiles que afectan a componentes específicos de los sistemas activadores, siendo paradigmática la narcolepsia. Ésta es una enfermedad caracterizada, entre otros síntomas, por una marcada hipersomnia, en la que los ataques de sueño son comunes. Esta patología cursa con una degeneración específica de las neuronas hipocretinérgicas, posiblemente de etiología autoinmune [92-94]. Se destaca, además, que lesiones de distintas etiologías en la región del hipotálamo donde se encuentran las neuronas hipocretinérgicas pueden generar una sintomatología de narcolepsia, lo que se conoce como narcolepsia secundaria o sintomática [95]. Por otra parte, la pérdida de las neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior se relaciona estrechamente con los déficits de la vigilia que ocurren en las demencias, especialmente en la enfermedad de Alzheimer [73].

Conclusiones y perspectivas

El conocimiento detallado de la anatomía y fisiología de los sistemas activadores es importante para entender y brindar opciones terapéuticas a patologías que se acompañan de trastornos de la vigilia. El diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de las hipersomnias e insomnio, así como el desarrollo de anestésicos generales también están estrechamente ligados al conocimiento de estos sistemas [96]. Un logro reciente en el estudio de los sistemas activadores fue desvelar el misterio de la patogenia de la narcolepsia; esta patología es causada por una degeneración de las neuronas hipocretinérgicas [92-94]. Esto ha determinado avances médicos específicos, como la titulación de las hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo para la confirmación diagnóstica de narcolepsia [97] y que algunos aspectos de esta patología puedan tratarse con la sustitución de este neuropéptido [98].

Tecnologías de punta, como ratones modificados genéticamente que alteran los neurotransmisores,

receptores o enzimas que forman parte de los sistemas activadores [99], así como un perfeccionamiento de técnicas clásicas (p. ej., complementando los registros de unidades con la identificación de las neuronas registradas [79]), determinan una marcada profundización del conocimiento de los sistemas activadores. Además, el gran desarrollo de la imagenología molecular está permitiendo conocer la fisiología y fisiopatología de estos sistemas en el ser humano [91].

Bibliografía

1. Pace-Schott E. The neurobiology of dreaming. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *The neurobiology of dreaming*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 551-64.
2. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 1957; 53: 339-46.
3. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73.
4. Bremer F. Cerveau 'isole' et physiologie du sommeil. *C R Soc Biol* 1935; 118: 1235-41.
5. Jones B. Reticular formation: cytoarchitecture, transmitter and projections. In Paxinos G, ed. *Reticular formation: cytoarchitecture, transmitter and projections*. San Diego: Academic Press; 1995. p. 155-71.
6. Lucas EA. Effects of five to seven days of sleep deprivation produced by electrical stimulation of the midbrain reticular formation. *Exp Neurol* 1975; 49: 554-68.
7. Lindsley DB, Schreiner LH, Knowles WB, Magoun HW. Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1950; 2: 483-98.
8. Lindsley DB, Bowden JW, Magoun HW. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 475-86.
9. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J Neurophysiol* 1951; 14: 479-96.
10. Scheibel M, Scheibel A, Mollica A, Moruzzi G. Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation. *J Neurophysiol* 1955; 18: 309-31.
11. Jones EG, Leavitt RY. Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J Comp Neurol* 1974; 154: 349-77.
12. Serman MB, Clemente CD. Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp Neurol* 1962; 6: 103-17.
13. Magnes J, Moruzzi G, Pompeiano O. Synchronization of EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch Ital Biol* 1961; 99: 33-67.
14. Clemente CD, Serman MB. Cortical synchronization and sleep patterns in acute restrained and chronic behaving cats induced by basal forebrain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963; (Suppl 24): S172.
15. Szymusiak R, McGinty D. Effects of basal forebrain stimulation on the waking discharge of neurons in the midbrain reticular formation of cats. *Brain Res* 1989; 498: 355-9.
16. Montagna P. Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 339-53.
17. Boucetta S, Jones BE. Activity profiles of cholinergic and intermingled GABAergic and putative glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of urethane-anesthetized rats. *J Neurosci* 2009; 29: 4664-74.

18. Wolff K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse. *CNS Drugs* 2006; 20: 199-218.
19. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-86.
20. Berridge CW, Abercrombie ED. Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis. *Neuroscience* 1999; 93: 1263-70.
21. Foote SL, Berridge CW, Adams LM, Pineda JA. Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in the alerting, orienting, and attending. In Barnes CD, Pompeiano O, eds. *Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in the alerting, orienting, and attending*. New York: Elsevier; 1991. p. 521-31.
22. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 27-78.
23. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-36.
24. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res* 1992; 591: 319-26.
25. Oades RD, Halliday GM. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* 1987; 434: 117-65.
26. Mirenowicz J, Schultz W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 1996; 379: 449-51.
27. Feenstra MG. Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex in relation to unconditioned and conditioned stress and reward. *Prog Brain Res* 2000; 126: 133-63.
28. Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 113-33.
29. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229.
30. McGinty D J, Harper R M. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* 1976; 101: 569-75.
31. Portas C M, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 13-35.
32. Jacobs BL, Fornal CA. Brain serotonergic neuronal activity in behaving cats. In Monti JM, Pandi-Perumal SR, Jacobs BL, Nutt DJ, eds. *Serotonin and sleep: molecular, functional and clinical aspects*. Basel: Birkhauser; 2008.
33. Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Neocortical activation: modulation by multiple pathways acting on central cholinergic and serotonergic systems. *Exp Brain Res* 1997; 116: 160-74.
34. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med* 2007; 8: 302-30.
35. Torterolo P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. GABAergic neurons of the cat dorsal raphe nucleus express c-fos during carbachol-induced active sleep. *Brain Res* 2000; 884: 68-76.
36. Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res* 2008; 172: 625-46.
37. Satoh K, Fibiger HC. Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: efferent and afferent connections. *J Comp Neurol* 1986; 253: 277-302.
38. Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 1990; 10: 2541-59.
39. Curro Dossi R, Pare D, Steriade M. Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *J Neurophysiol* 1991; 65: 393-406.
40. Gillin JC, Sitaram N. Rapid eye movement (REM) sleep: cholinergic mechanisms. *Psychol Med* 1984; 14: 501-6.
41. Torterolo P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. GABAergic neurons of the laterodorsal and pedunculo-pontine tegmental nuclei of the cat express c-fos during carbachol-induced active sleep. *Brain Res* 2001; 892: 309-19.
42. Torterolo P, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Gudden's dorsal tegmental nucleus is activated in carbachol-induced active (REM) sleep and active wakefulness. *Brain Res* 2002; 944: 184-9.
43. Torterolo P, Morales FR, Chase MH. GABAergic mechanisms in the pedunculo-pontine tegmental nucleus of the cat promote active (REM) sleep. *Brain Res* 2002; 944: 1-9.
44. Vanini G, Torterolo P, McGregor R, Chase MH, Morales FR. GABAergic processes in the mesencephalic tegmentum modulate the occurrence of active (rapid eye movement) sleep in guinea pigs. *Neuroscience* 2007; 145: 1157-67.
45. 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.
46. Vanini G, Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Gamma-aminobutyric acid-mediated neurotransmission in the pontine reticular formation modulates hypnosis, immobility, and breathing during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 109: 978-88.
47. Airaksinen MS, Panula P. The histaminergic system in the guinea pig central nervous system: an immunocytochemical mapping study using an antiserum against histamine. *J Comp Neurol* 1988; 273: 163-86.
48. Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci* 2006; 26: 10292-8.
49. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 2002; 22: 7695-711.
50. Kalivas PW. Histamine-induced arousal in the conscious and pentobarbital-pretreated rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 222: 37-42.
51. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sicklesteel J, Zorick F. Sedative effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 94-8.
52. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 322-7.
53. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
54. Torterolo P, Vanini G. Importancia de las hipocretinas en la patogenia de la narcolepsia (breve revisión). *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 27-33.
55. Del Cid-Pellitero E, Garzón M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueños. *Rev Neurol* 2007; 45: 482-90.
56. Núñez A, Rodrigo-Angulo ML, De Andrés I, Garzón M. Hypocretin/orexin neuropeptides: participation in the control of sleep-wakefulness cycle and energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 50-9.
57. Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 726-30.
58. Torterolo P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Hypocretinergic neurons are primarily involved in activation of the somatomotor system. *Sleep* 2003; 1: 25-8.
59. Torterolo P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Hypothalamic neurons that contain hypocretin (orexin) express c-fos during active wakefulness and carbachol-induced active sleep. *Sleep Res Online* 2001; 4: 25-32.
60. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 2005; 46: 787-98.
61. Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu MF, John J, et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. *J Neurosci* 2002; 22: 5282-6.

62. Lee M G, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 2005; 25: 6716-20.
63. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
64. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, et al. Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* 2003; 38: 715-30.
65. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
66. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
67. Semba K. Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behav Brain Res* 2000; 115: 117-41.
68. Cape EG, Jones BE. Effects of glutamate agonist versus procaine microinjections into the basal forebrain cholinergic cell area upon gamma and theta EEG activity and sleep-wake state. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2166-84.
69. Belardetti F, Borgia R, Mancina M. Proencephalic mechanisms of ECoG desynchronization in cerveau isole cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 213-25.
70. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci* 2005; 25: 4365-9.
71. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 1995; 671: 329-32.
72. Plourde G, Chartrand D, Fiset P, Font S, Backman SB. Antagonism of sevoflurane anaesthesia by physostigmine: effects on the auditory steady-state response and bispectral index. *Br J Anaesth* 2003; 91: 583-6.
73. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184-90.
74. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2001; 15: 777-96.
75. Torterolo P, Sampogna S, Ramos O, Morales FR, Chase MH. Hypocretinergic system and motor activity in the cat. *Sleep* 2004; 27: 5.
76. Torterolo P, Benedetto L, Lagos P, Sampogna S, Chase MH. State-dependent pattern of Fos protein expression in regionally-specific sites within the preoptic area of the cat. *Brain Res* 2009; 1267: 44-56.
77. Szymusiak R, Gvilia I, McGinty D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med* 2007; 8: 291-301.
78. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404: 992-5.
79. Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2418-22.
80. Torterolo P, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: searching for a role in the control of sleep and wakefulness. *Brain Res* 2006; 1119: 101-14.
81. Bittencourt JC, Presse F, Arias C, Peto C, Vaughan J, Nahon JL, et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992; 319: 218-45.
82. Lagos P, Torterolo P, Jantos H, Chase MH, Monti JM. Effects on sleep of melanin-concentrating hormone microinjections into the dorsal raphe nucleus. *Brain Res* 2009; 1265: 103-10.
83. Torterolo P, Sampogna S, Chase MH. MCHergic projections to the nucleus pontis oralis participate in the control of active (REM) sleep. *Brain Res* 2009; 1268: 76-87.
84. Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvat D, Leger L, et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci* 2003; 4: 19.
85. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204.
86. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 429-54.
87. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 2000; 115: 183-204.
88. Nishino S, Mignot E. Wake-promoting medications: basic mechanisms and pharmacology. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Wake-promoting medications: basic mechanisms and pharmacology*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 468-83.
89. Plum F, Posner J. *The diagnosis of stupor and coma*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
90. Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-59.
91. Nofzinger EA. Functional neuroimaging of sleep disorders. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 3417-29.
92. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-74.
93. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991-7.
94. De Vicente Álvarez-Manzaneda E. Avances en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía. *Rev Neurol* 2008; 46: 550-6.
95. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 269-310.
96. Mashour GA. *Relevance of sleep neurobiology for cognitive neuroscience and anesthesia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
97. Mignot E, Lammers G J, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-62.
98. Baier PC, Weinhold SL, Huth V, Gottwald B, Ferstl R, Hinze-Selch D. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with cataplexy is restored by intranasal orexin A (hypocretin-1). *Brain* 2008; 131: 2734-41.
99. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* 2007; 450: 420-4.

New concepts in relation to generating and maintaining arousal

Introduction. First conceived in 1949 by the research conducted by Moruzzi and Magoun, the concept of the ascending reticular activating system (ARAS) played a vital role in understanding the physiology of sleep and arousal, as well as in explaining the pathophysiological bases of diseases characterised by insomnia, hypersomnia or coma. Sixty years after this discovery, advances in our knowledge of the anatomy, electrophysiology and neurochemistry of the pathways involved in the generation and maintenance of arousal have made it necessary to reassess the original concept of ARAS. Nevertheless, in spite of the fact that the pathologies which, in some way or another, affect the state of arousal are common in the daily practice of different medical disciplines, the new physiological concepts in relation to the activating systems (generators of arousal) are not dealt with by a large number of medical practitioners.

Development. This work is a brief update on the activating systems, with special attention given to the concepts that can be applied most readily in order to gain an understanding of the pathophysiology of arousal.

Conclusions. The new concepts about the activating systems are as follows: a) the activating systems are not only to be found in the reticular formation of the brain stem, but also include specific regions of the posterior hypothalamus and the anterior basal brain; b) the activating systems are made up of different neuronal groups that act by means of specific neurotransmitters or neuromodulators; and c) the activating systems generate arousal by direct modification of thalamic and cortical activity.

Key words. Acetylcholine. Basal forebrain. Dopamine. Histamine. Hypocretins. Hypothalamus. Noradrenalin. Reticular formation. Serotonin. Sleep.