

# DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA INTERNA DEL MESENCÉFALO DE *AOTUS* (PRIMATES: SIMIIFORMES: AOTIDAE) CON REFERENCIA A *HOMO* (PRIMATES: SIMIIFORMES: HOMINIDAE): POSIBLES IMPLICACIONES EN LA EVOLUCIÓN DE LOS CICLOS CIRCADIANOS DE MAMÍFEROS

Por

Juan Fernando Duque Osorio\*

## Resumen

**Duque Osorio, J. F.:** Descripción de la estructura interna del mesencéfalo de *Aotus* (Primates: Simiiformes: Aotidae) con referencia a *Homo* (Primates: Simiiformes: Hominidae): posibles implicaciones en la evolución de los ciclos circadianos de mamíferos. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **33**(128): 425-444, 2009. ISSN 0370-3908.

No se cuenta con descripciones de la estructura interna del MC del único primate simiiforme (antropoideo) nocturno, *Aotus*. Dado que el MC es importante en la regulación del sueño, se evaluó esta estructura en *Aotus*, con una técnica histológica y otra Inmunohistoquímica. El MC de *Aotus* y *Homo* contienen esencialmente los mismos elementos grises y blancos. Con la técnica Inmunohistoquímica para Serotonina, se encontró un posible núcleo serotoninérgico nuevo (NN?) para el MC de *Aotus*, que no ha sido descrito en el MC humano. Teniendo en cuenta las relaciones que tendría el NN? con estructuras componentes de los CRS a este núcleo como un posible componente adicional de dichos circuitos, logrando, en mamíferos nocturnos como *Aotus*, que por un lado la influencia excitadora de la luz del día, tenga un efecto inhibitor sobre el Tálamo y la Corteza Cerebral, y por otro lado haciendo que la influencia inhibitor de la falta de luz durante la noche, tenga el efecto contrario. Dado que, para refugiarse de la predación y relajar competencia con los reptiles dominantes (arcosaurios: dinosaurios) del período Triásico, los primeros mamíferos eran nocturnos, se propone la posibilidad de que el NN? sea plesiomórfico para los mamíferos y que en mamíferos diurnos, el desarrollo de este núcleo putativo se reprima. La existencia del NN? debe ser confirmada con otros estudios.

**Palabras clave:** *Aotus*, *homo*, serotonina, mesencéfalo, sueño, histología, inmunohistoquímica

\* Grupo de Biología Integrativa, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali-Colombia. Correo electrónico: juanferduque@gmail.com

### Abstract

There are no descriptions of the MC of the unique nocturnal simiiform (anthropoid) primate *Aotus*. Given the fact that the MC is important in sleep regulation, this structure was studied in *Aotus*, with a histological and an immunohistochemical technique. *Aotus* and *Homo* MC contain essentially the same gray and white elements. With the immunohistochemistry for serotonin technique, a possible New Serotonergic Nucleus (Nocturnal Nucleus: NN?) was found in *Aotus* MC, which has not been described in human MC. Given the relations that NN? would have with sleep regulation circuits components, it is proposed as an additional component of this circuits, accomplishing in nocturnal mammals like *Aotus* that, in one hand the excitatory influence of day light has an inhibitor effect over the Thalamus and Cerebral Cortex, and on the other hand that the inhibitory influence of light lack during the night has the contrary effect. Given that for avoiding predation from and for relaxing competence with the dominant reptiles (arcosaurians: dinosaurs) of the Triassic, the first mammals were nocturnal, it is proposed that perhaps the NN? is plesiomorphic for mammals and that in diurnal mammals the development of this putative nucleus is repressed. The existence of the NN? must be confirmed by further studies.

**Key words:** *Aotus*, *homo*, serotonin, mesencephalon, sleep, histology, immunohistochemistry.

### Abreviaciones

**AS:** Acueducto De Silvio. **BCI:** Brazo del Colículo Inferior. **BCS:** Brazo Del Colículo Superior. **CCI:** Comisura del Colículo Inferior. **CCS:** Comisura Del Colículo Superior. **CRS:** Circuitos Reguladores del Sueño. **DTC:** Decusación Tegmental Central. **FLD:** Fascículo Longitudinal Dorsal. **FLM:** Fascículo Longitudinal Medial. **FR:** Fascículo Retroflexus. **FRM:** Formación Reticular Mesencefálica. **GABA:** Neurotransmisor, Acido Gama Amino Butírico. **LL:** Lemnisco Lateral. **LM:** Lemnisco Medial. **MC:** Mesencéfalo. **NIII:** Núcleo del Nervio Oculomotor o III par craneal. **NIV:** Núcleo Del Nervio Troclear o IV par craneal. **NCI:** Núcleo del Colículo Inferior. **NCL:** Núcleo Caudal Lineal. **NCS:** Núcleo Del Colículo Superior. **NIP:** Núcleo Inter-Peduncular. **NN?:** Putativo Núcleo Nocturno. **NR:** Núcleo Rojo. **NRD:** Núcleo Rafé Dorsal. **PC:** Pedúnculo Cerebral. **PCM:** Pedúnculo Cerebeloso Medio. **PCS:** Pedúnculo Cerebeloso Superior. **SGPA:** Sustancia Gris Periacueductal **SN:** Sustancia Negra. **SN(PC):** Sustancia Negra Pars Compacta. **SN(PR):** Sustancia Negra Pars Reticulata. **TCRT:** Tracto Cerebelo-Rubro-Talámico. **TE:** Tracto Espino-Tectal. **TET:** Tractos Espino-Talámicos. **TFP:** Tracto Fronto Pontino. **TRE:** Tracto Rubro-Espinal. **TNTM:** Tracto y Núcleo Trigeminal Mesencefálico. **TTC:** Tracto Tegmental Central. **TOTP:** Tracto Occipito-Temporo-Pontino. **TP:** Tracto Piramidal. **TTE:** Tracto Tecto-Espinal. **TTTD:** Tracto Trigémimo Talámico Dorsal. **TTTTV:** Tracto Trigémimo-Talámico Ventral. **VMRD:** Subnúcleo Ventromedial Del Rafé Dorsal.

### Introducción

Siguiendo la clasificación de **Cela-Conde & Ayala (2007)** para los primates homínidos (gorilas, chimpancés, bonobos, orangutanes y humanos), entre estos últimos y los demás primates simiiformes (antes llamados antropoideos), existen diferencias notables a nivel telencefálico, mas no así en el tallo cerebral, al menos desde el punto de vista macroscópico externo. El encéfalo de los primates simiiformes del nuevo y viejo mundo separados por unos 35 millones de años (**Schrago, 2007**), se diferencian principalmente en que los primeros tienden a ser lisencefálicos y los segundos, girencefálicos. Considerando que núcleos relacionados con los mecanismos de sueño, vigilia, alerta y atención se localizan en el tallo cerebral (**Escobar & Pimentia, 2006; Young & Tolbert, 2007**) y que sus axones se proyectan al diencefalo y a la corteza cerebral ¿Existirán diferencias en los núcleos del tallo cerebral entre los dos grupos de primates? ¿Existirán especializaciones en el tallo cerebral de *Aotus* (primate simiiforme del nuevo mundo), por ser el único primate simiiforme nocturno (**de-Arsuaga et al., 2006; Ford, 1994**)? La pregunta tiene que ver con el hecho de que el mesencéfalo es el principal origen de proyecciones desde del Tallo cerebral hasta el diencefalo y la corteza cerebral. Entre las proyecciones mesencefálicas ascendentes más importantes, se deben destacar las dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra compacta hacia el estriado (**Marcolin & Padberg, 2007**), implicadas en la función motora y cognitiva, las proyecciones gabaérgicas de la sustancia negra reticular hacia el tálamo relacionadas con la regulación motora (**Affi**

& Bergman, 2005; Newman & Ginsberg, 1994), las eferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral en dirección del núcleo acumbens y la corteza prefrontal asociadas con la función cognitiva y emocional (Lessa & Scanlon, 2006), las proyecciones peptidérgicas y glutamatérgicas de la sustancia gris periacueductal a estructuras límbicas como la amígdala relacionadas con la regulación de los mecanismos de agresión y defensa (Fink, 2000), las proyecciones serotoninérgicas de los núcleos del Rafé (Jacobs & Azmitia, 1992) y de la formación reticular hacia el diencefalo y telencefalo, relacionadas con la regulación del estado de ánimo, ciclo sueño-vigilia, alertamiento y atención (Heilman & Valenstein, 2003; Joseph, 1996).

Los núcleos serotoninérgicos fueron descritos detalladamente por Dalhström & Fuxe (1964). La sistematización más aceptada incluye dos grupos pares diferentes desde el punto de vista embriológico y de sus proyecciones: el grupo superior o Rafé Telencefálico y el grupo inferior o Rafé Espinal (Jacobs & Azmitia, 1992). Las proyecciones del Rafé Telencefálico, además de inervar el diencefalo se extienden a otras regiones allocorticales y neocorticales, y según se ha descrito en *Homo*, está constituido por los núcleos caudal lineal, rafé dorsal y rafé mediano. El Rafé Espinal se proyecta esencialmente a la médula espinal sobre la cual se cree participa en la analgesia endógena y en la regulación motora (Fix, 2007; Hendelman, 2006; Hornung, 2003; Michael-Titus *et al.*, 2007; Shumway-Cook & Woollacott, 2007). Este grupo está constituido por los núcleos del Rafé: oscuro, pálido y magnocelular, y los núcleos lateral paragigantocelular y el núcleo reticular intermedio (Arslan, 2001; Hornung, 2003; Siegel *et al.*, 2006).

La parte más rostral del Rafé Telencefálico, que corresponde a los núcleos del Rafé dorsal, mediano y caudal lineal (Hornung, 2003) proyectan al estriado, sustancia negra y núcleo acumbens (Fix, 2007; Monti *et al.*, 2008). La parte caudal del sistema Rafé Telencefálico, constituido por el núcleo del Rafé medio y el sector caudal del Rafé dorsal se proyectan a estructuras límbicas como el hipocampo, septum y la corteza del cíngulo (Joseph, 1996). La amígdala está inervada por ambas partes del sistema Rafé Telencefálico. No se conoce si existen diferencias en la distribución de estos núcleos entre primates diurnos y nocturnos como *Aotus*, lo cual puede ser relevante teniendo en cuenta que la serotonina participa en la regulación de los ciclos sueño-vigilia (Monti *et al.*, 2008), función que comparte con otros neurotransmisores como la Histamina (Norman & Hayward, 2004; Lin, *et al.*, 1996), Acetilcolina (Norman & Hayward, 2004; Inglis & Winn, 1995; Steininger, *et al.*, 1992; Hobson, 1992), Norepinefrina

(Cardinali & Pandi-Perumal, 2005), GABA (Alger & Möhler, 2001; Wang, *et al.*, 1992), Encefalinas (Arvidsson, *et al.*, 1992; Lee-Chiong, 2008; Villar, 1994). La mayor parte de la Serotonina del encéfalo procede de neuronas localizadas en los núcleos del Rafé Mesencefálico (Monti *et al.*, 2008). Otras estructuras importantes del mesencefalo relacionadas con la regulación de los ciclos sueño-vigilia son: Locus Coeruleus (Aston-Jones *et al.*, 2001; Cardinali & Pandi-Perumal, 2005), Formación Reticular y Sustancia Gris Periacueductal (Norman & Hayward, 2004). Pero además participan en la regulación de los ciclos sueño-vigilia, otros núcleos externos al Tallo como la glándula pineal (Cardinali & Pandi-Perumal, 2005; Reuter & Jacobs, 1996; Borjigin, *et al.*, 1995; Ouichou, *et al.*, 1992; Sandyk, 1995; Gupta, *et al.*, 1992), el hipotálamo (Pace-Schott *et al.*, 2003) y los núcleos basales del telencefalo (Steriade & McCarley, 2005).

Salvo el estudio en el cual Graham *et al.* (1979) encontraron proyecciones subcorticales topográficamente organizadas hacia el colículo superior de *Aotus*, y aquel en el cual Gaspar *et al.* (1993) rastrearon las proyecciones dopaminérgicas mesencefálicas hacia la corteza del mismo género de primates, no se encontraron estudios que directamente examinaran el mesencefalo de *Aotus*.

**Objetivo:** es por todo esto que el objetivo de este trabajo fue la descripción interna del mesencefalo de *Aotus* concentrando su atención en los núcleos serotoninérgicos y comparándolo con las descripciones hechas en otros primates como *Homo* por Paxinos & Mai (2004), Büttner-Ennever, *et al.* (1988), Chung, *et al.* (1983), Halliday & Turk (1986); Escobar & Pimienta (2006), Joseph (1996).

## Métodos

Se usaron 5 encéfalos de *Aotus*, que han sido conservados por el Centro de Estudios Cerebrales (CEC) de la Escuela de Ciencias Básicas Médicas de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, Cali-Colombia. En este trabajo solo se utilizó material post-mortem, que había sido fijado en formol previamente. Para diseccionar los mesencefalos, se tomaron las muestras y se seccionaron entre la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales por un lado y se hizo otro corte entre el mesencefalo y el puente a nivel de la línea pontina superior, removiéndose entonces, la pia y aracnoides. Los métodos de laboratorio utilizados, siguen principalmente el manual de Bolam (1993). Las muestras se deshidratadaron y embebieron en parafina con la ayuda de un Autotechnicon. La inclusión en parafina duró 20 horas, en un Autotechnicon que pasó las muestras por 8 alcoholes de concentración ascendente de 70% a 95% y

2 parafinas. Al siguiente día los tallos se incluyeron en bloques parafina con una base de madera para realizar los cortes en el micrótopo. Los tallos de *Aotus* fueron cortados a 7 micras. Se colocó cada corte obtenido en el baño maría a 70°C por no más de 30 segundos montándose enseguida cada corte en un portaobjeto. Los cortes se depositaron durante toda la noche en una estufa a 45°C, para hacer que estos se adhirieran a los portaobjetos. La mitad de estas muestras fue teñida con la técnica de Hematoxilina-Eosina, coloración que se obtiene pasando las muestras por una batería, de la siguiente forma: 3 xiloles 3 minutos (') cada uno (c/u), 2 alcoholes al 100% 3' c/u, 1 alcohol al 95% 3', 1 alcohol al 70% 3', agua corriente 3' hematoxilina 7', agua corriente 3', alcohol ácido por 2 segundos ('), agua corriente 2', Carbonato de Litio 3'', agua corriente 3', Eosina 1', alcohol al 95% 3'', alcohol al 100% 3', y 2 Xiloles 3' c/u. La Coloración de Hematoxilina - Eosina colorea de violeta oscuro las fibras (axones) y de violeta claro los núcleos (somas neuronales). De esta forma se evidenciaron los tractos y fascículos específicos e inespecíficos del mesencéfalo de *Aotus*.

Para la otra mitad de las muestras de *Aotus* se utilizó un anticuerpo específico contra serotonina. Estas muestras se fijaron en una mezcla de Paraformaldehído Glicina y Periodato de Sodio (pH 7.4) durante 24 horas a 4°C. Posteriormente se cortaron en un vibrátomo de medio líquido utilizando Trizma-Buffer Salino (TBS) a pH 7.2. Se recogieron secciones de 40 Micras las cuales se incubaron con el anticuerpo primario Antiserotonina (Sigma) en una dilución de 1:500 durante toda la noche a 4°C. Las secciones se lavaron en TBS durante 15 minutos y se incubaron con el anticuerpo secundario Biotinilado durante 45 minutos. Seguidamente se lavaron las secciones y se hicieron reaccionar con el complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa para su visualización. Las secciones fueron lavadas, deshidratadas, aclaradas y montadas en portaobjetos para su análisis microscópico.

El mapeado de las estructuras se hizo digitalmente con el programa Corel Draw 12 por superposición de imágenes partiendo de las descripciones hechas en otros primates como *Homo* por Paxinos & Mai (2004), Büttner-Ennever, et al. (1988), Chung, et al. (1983), Halliday & Tork (1986); Escobar & Pimienta (2006), Joseph (1996). A partir de estos mapas y con fines meramente descriptivos, se hizo el ejercicio de obtener el tamaño relativo de cada estructura y poder hacer comparaciones entre el mesencéfalo de *Aotus* y *Homo*. Se ha calculado, a partir de las figuras 6, 7, 8 y 9 el porcentaje que ocupa cada estructura en la superficie de cada nivel mesencefálico usando papel milimetrado. Estos datos se resumen en las Tablas 1, 2, y 3 de la sección "Diagramas Comprensivos, Comparaciones y Resultados Globales" de los Resultados.

## Resultados

Se aclara que los resultados (técnicas Hematoxilina-Eosina y Inmunohistoquímica para Serotonina, y Diagramas Comprensivos, ubicación de estructuras y límites teóricos entre las mismas), deben ser confirmados con más estudios.

Para una mejor comprensión de los resultados, se puede decir que el mesencéfalo se divide en tres regiones (tercios) en sentido dorso-ventral:

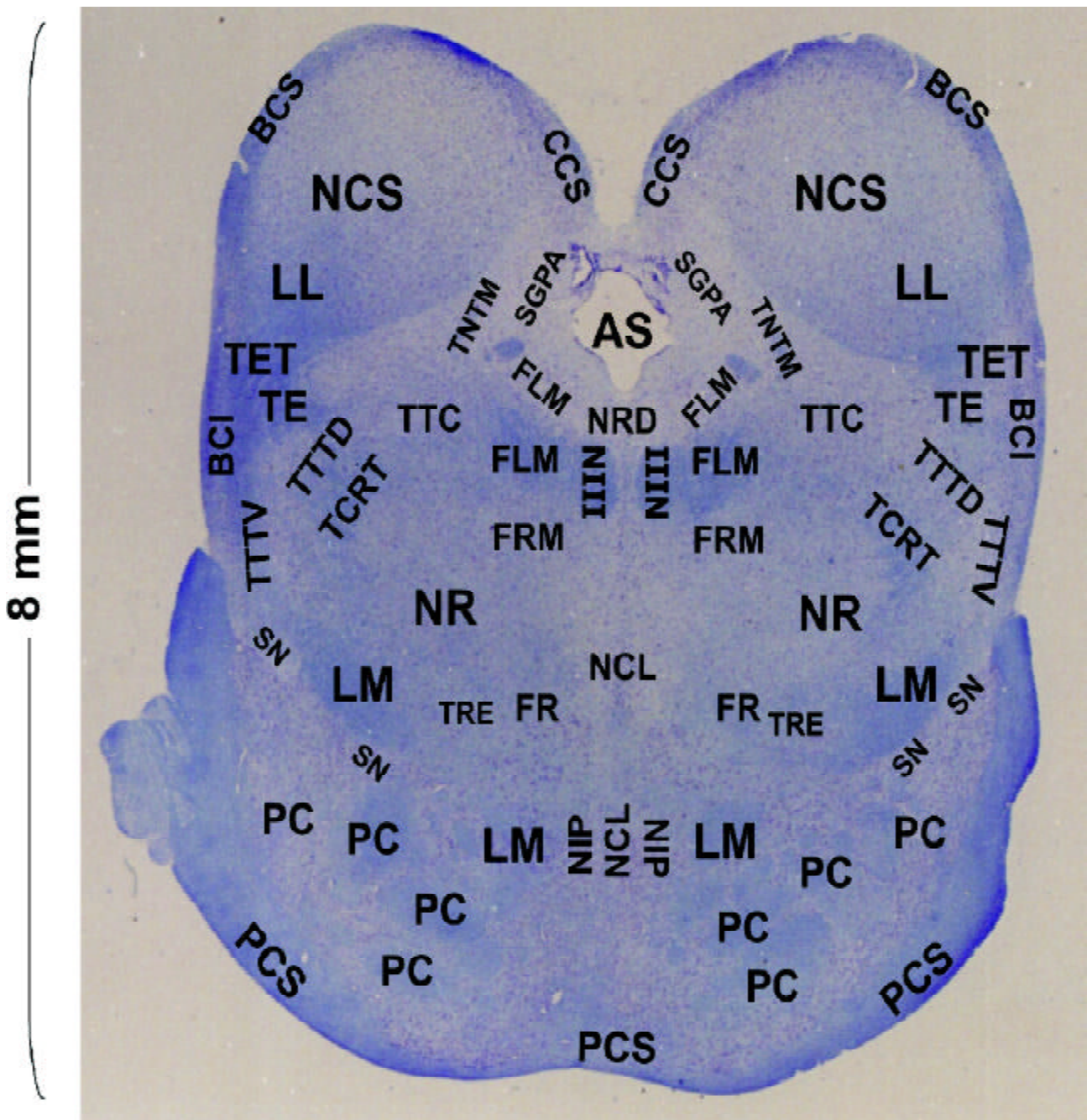
**Región Colicular:** corresponde al primer tercio el cual se extiende desde el borde dorsal del Mesencéfalo hasta los bordes ventrales de los Colículos y Fascículos Longitudinales Mediales. Contiene estructuras como los Colículos, la Sustancia Gris Periacueductal, los Fascículos Longitudinales Mediales, entre otras.

**Región Tegmental:** el segundo tercio corresponde a la Región Tegmental, la cual se extiende desde los bordes ventrales de los Colículos y Fascículos Longitudinales Mediales hasta los bordes ventrales de los Lemniscos Mediales. Contiene los Núcleos Rojos, la Decusación Tegmental Central, los Tractos Espinotectales, Tractos Espino Talámicos Ventral y Dorsal, la Formación Reticular Mesencefálica y los Lemniscos Mediales, entre otras estructuras.

**Región Peduncular:** corresponde al último tercio y se extiende desde el borde dorsal de la Sustancia Negra hasta el borde ventral del Mesencéfalo. Contiene la Sustancia Negra, los Pedúnculos Cerebelosos y Cerebrales, y el Núcleo Interpeduncular.

### Técnica de Hematoxilina - Eosina

**Región Colicular:** Contiene los Núcleos Colículos Superiores (NCS), la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) y los Fascículos Longitudinales Mediales (FLM). En la tinción con Hematoxilina-Eosina los tractos (conjuntos de axones) se observan de color oscuro y los núcleos (somas de las neuronas) se observan claros. Entonces la figura 1 los NCS corresponden a los núcleos claros semicirculares bilaterales que se observan en la región superior del corte, dorsal a los cuales se ven sendas franjas oscuras, las cuales corresponden a los Brazos de los Colículos Superiores (BCS). Hacia la porción ventrolateral de cada NCS se divisa una región oscura, que es el Lemnisco Lateral (LL). El agujero en forma de Corazón que se observa en la parte dorsomedial del mesencéfalo corresponde al Acueducto de Silvio (AS), el cual está rodeado por una región clara que es la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA), la cual está limitada lateralmente por los NCS. En la porción dorso-medial de la SGPA se aprecia una región oscura, que co-



**Figura 1. Corte Transversal a Nivel del Colículo Superior del *Aotus*, Hematoxilina – Eosina.** AS: Acueducto De Silvio. BCI: Brazo del Colículo Inferior. BCS: Brazo Del Colículo Superior. CCS: Comisura Del Colículo Superior. FLD: Fascículo Longitudinal Dorsal. FLM: Fascículo Longitudinal Medial. FR: Fascículo Retroflexus. FRM: Formación Reticular Mesencefálica. LL: Lemnisco Lateral. LM: Lemnisco Medial. NCL: Núcleo Caudal Lineal. NCS: Núcleo Del Colículo Superior. NIII: Núcleo del Nervio Oculomotor o III par craneal. NIP: Núcleo Inter-Peduncular. NR: Núcleo Rojo. NRD: Núcleo Rafé Dorsal. PC: Pedúnculo Cerebral. PCS: Pedúnculo Cerebeloso Superior. SGPA: Sustancia Gris Periacueductal SN: Sustancia Negra. TCRT: Tracto Cerebelo-Rubro-Talámico. TE: Tracto Espino-Tectal. TET: Tractos Espino-Talámicos. TRE: Tracto Rubro-Espinal. TTC: Tracto Tegmental Central. TNTM: Tracto y Núcleo Trigeminal Mesencefálico. TTTD: Tracto Trigémico Talámico Dorsal. TTTV: Tracto Trigémico-Talámico Ventral. VMRD: Subnúcleo Ventromedial Del Rafé Dorsal.

responde a la Comisura Colicular Superior (CCS), la cual comunica el NCS de un lado con el de otro. En la porción ventrolateral de la SGPA se observan unas áreas oscuras las cuales son los extremos laterales del Fascículo Longitudinal Dorsal (FLD) de cada lado. En los bordes laterales de la SGPA se ven sendas líneas oscuras, las cuales son el Tracto y Núcleo Trigeminal Mesencefálico (TNTM). A lo largo del borde ventrolateral de la SGPA se ven dos regiones oscuras en forma lanceolada, las cuales corresponden a los Fascículos Longitudinales Mediales (FLM). Estos últimos contienen, cada uno, en su porción medial un óvalo que corresponde al Núcleo del Nervio Oculomotor o III par craneal (NIII). Entre estos núcleos se ve un conjunto de franjas mediales correspondientes al Subnúcleo Vento Medial del Rafé Dorsal (VMRD). El Rafé Dorsal (NRD) se ubica en este nivel en la porción Ventral de la SGPA y entre los dos FLM. En la región colicular y para el nivel mesencefálico colículo superior, son núcleos serotoninérgicos, entre otros el NRD y el VMRD.

**Región tegmental:** en posición lateral al FLM, se observa una región oscura en forma de media luna, esta región es el Tracto Tegmental Central (TTC). Ventrolateral al TTC de cada lado, se observa el Tracto Cerebelo-Rubro-Talámico (TCRT). El borde ventral del TTC y el borde ventromedial del TCRT forman el borde dorso lateral de los Núcleos Rojos (NR), los cuales como los semicírculos claros mas voluminosas de la Región Tegmental del nivel Colículo Superior. Ventral a los NR se observan el Tracto Rubro-Espinal (TRE) y el Fascículo Retroflexus (FR). Este último es importante con respecto al sueño, pues se encarga de comunicar al Núcleo Interpeduncular (NIP) con la glándula pineal (estructura diencefálica: **Gray et al., 2005; Norman & Hayward, 2004**). Entre los dos NR se observa una franja clara medial, la cual corresponde al Núcleo Caudal Lineal (NCL). En relación al borde ventrolateral de los NR se encuentran unas franjas gruesas de color oscuro, las cuales corresponden al Lemnisco Medial (LM) de cada lado. Limitando el extremo dorsal de la franja que forma el LM, se ve una franja oscura correspondiente al TTTV. Dorsal a este último y ventral al Lemnisco Lateral (LL) se observa una porción oscura en forma de cuña, la cual corresponde al Tracto Espino-Tectal (TE) y los Tractos Espino-Talámicos (TET) Ventral y Lateral. Lateral a estos últimos y formando el borde lateral de la Región Tegmental se observa una franja oscura a cada lado, correspondientes a los Brazos del Colículos Inferiores (BCI). En posición ventromedial a la cuña formada por los TE y TET se encuentra una pequeña región semicircular correspondiente al Tracto Trigémico Talámico Dorsal (TTTD). El resto de la región Tegmental constituye la Formación Reticular Mesencefálica (FRM), la cual es una mezcla difusa de

tractos y somas neuronales, y es continua con el Núcleo Reticular del Tálamo. En esta región y para el nivel colículo superior, son núcleos serotoninérgicos, entre otros el NCL.

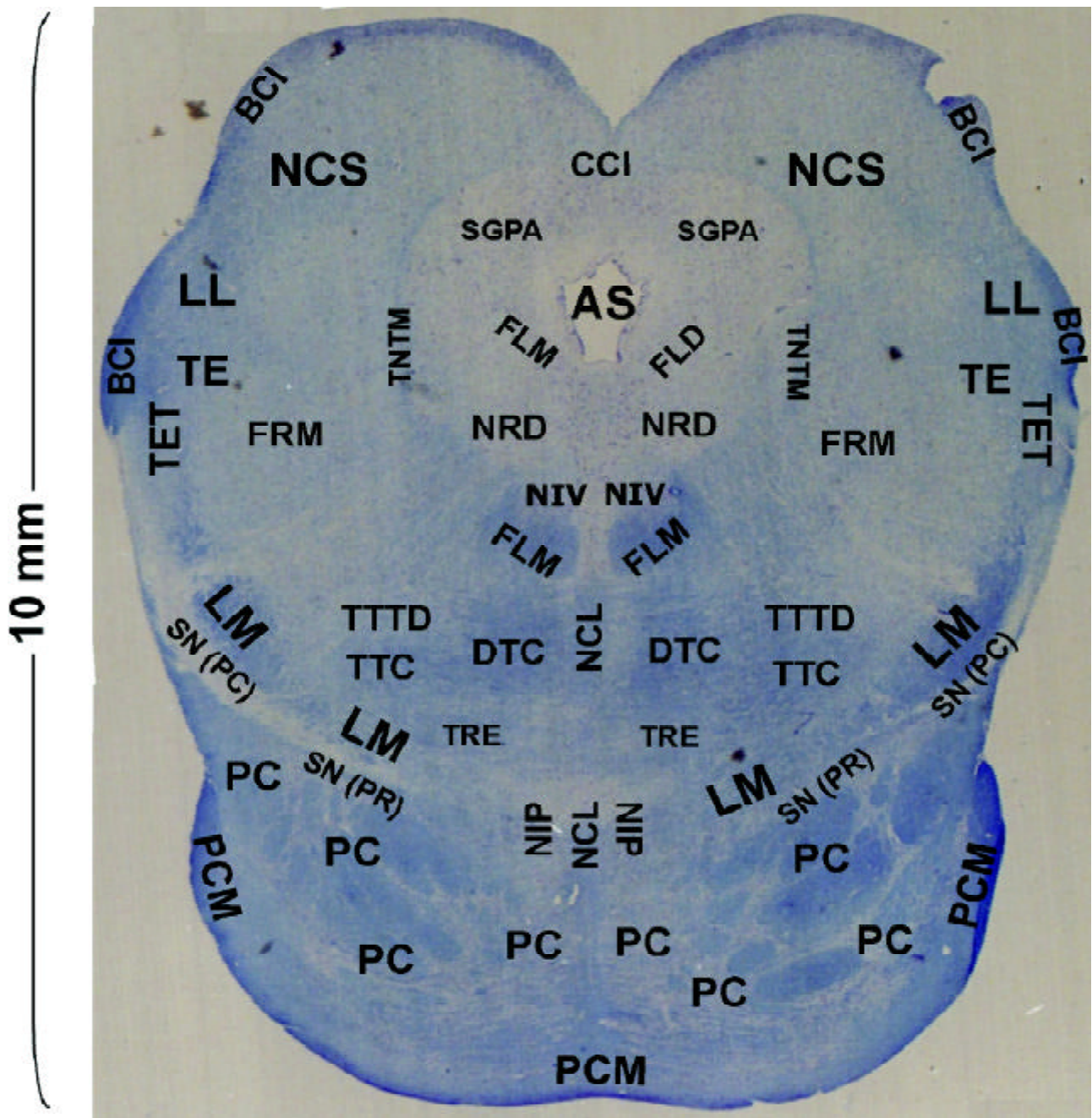
**Región peduncular:** la Sustancia Negra (SN) se observa como una franja clara ventral al LM. Bordeando las superficies ventral y lateral de la Región Peduncular, se ve una franja oscura, correspondiente al Pedúnculo Cerebeloso Superior (PCS). Entre el PCS y la SN se encuentran los Pedúnculos Cerebrales (PC). En estos últimos se ven porciones claras y oscuras, ya que además de las fibras de origen telencefálico que constituyen a los PC estos tienen inmersos pequeños núcleos, que a nivel de la Protuberancia ó Puente se hacen más evidentes y conforman un conjunto llamado Núcleos Propios del Puente.

**Región Colicular:** esta región contiene: Los Colículos Inferiores (NCI), los LL, la SGPA, los Fascículos Longitudinales Mediales FLM y Dorsales (FLD), entre otras estructuras, ya descritas para el nivel colículo superior. Los Núcleos Colículos Inferiores (NCI) se observan como dos protuberancias claras semicirculares en la parte dorso lateral de la región Colicular. Alrededor del borde dorsal de cada Colículo Inferior (NCI) se observa una franja oscura, la cual corresponde al Brazo del Colículo Inferior (BCI). En la porción dorsal de la SGPA se observa una estructura semioscura la cual es la Comisura del Colículo Inferior (CCI) constituida por fibras que comunican entre si a los Colículos Inferiores. El resto de estructuras de la región colicular del nivel colículo inferior, es muy similar a lo descrito para el nivel colículo superior.

**Región Tegmental:** esta región contiene básicamente los mismos elementos que los ya descritos para el nivel colículo superior, exceptuando a los NR, que no están presentes en el nivel colículo inferior. En su lugar, se observa la Decusación Tegmental Central (DTC), la cual se aprecia como un semicírculo oscuro en posición ventral con respecto al VMRD. La DTC es un conjunto de fibras procedentes de los PCS que se decusan en este nivel de la Región Tegmental del Mesencéfalo. Lateral a la DTC, se observan unas regiones ovaladas oscuras que corresponden a los TTC. Entre el FLM de cada lado y entre el TTC se encuentran los Tractos Tectos-Espinales (TTE). El resto de la Región Tegmental corresponde a una mezcla difusa de núcleos y fibras llamada la Formación Reticular Mesencefálica (FLM).

**Región Peduncular:** rodeando el borde ventral y lateral de la Región Peduncular se divisa una franja oscura gruesa, que es el Pedúnculo Cerebeloso Medio (PCM). En la figura 2 se alcanza a divisar en la sustancia negra derecha sus dos divisiones, una subfranja dorsal clara corres-





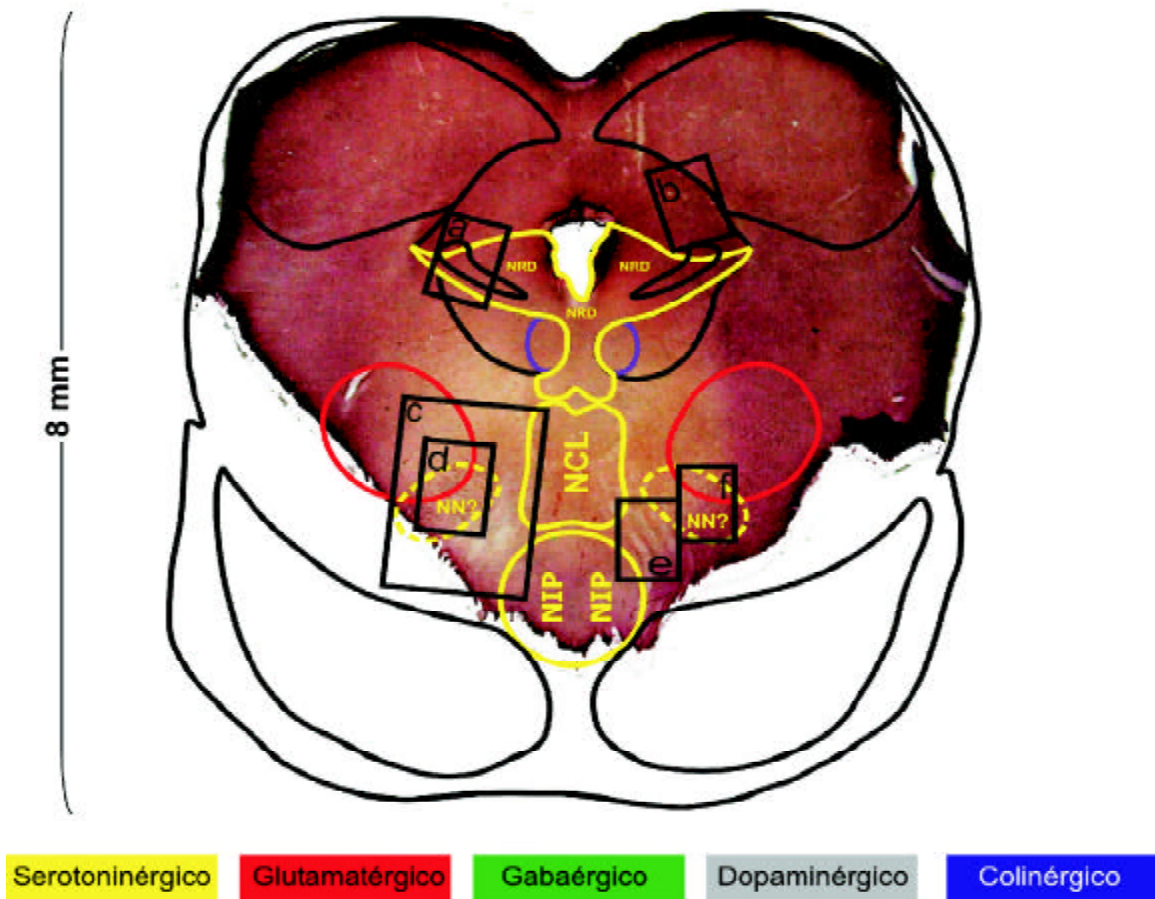
**Figura 2. Corte Transversal a Nivel Colículo Inferior de *Aotus*, Hemotoxilina - Eosina** AS: Acueducto De Silvio. BCI: Brazo Del Colículo Inferior. CCI: Comisura del Colículo Inferior. DTC: Decusación Tegmental Central. FLD: Fascículo Longitudinal Dorsal. FLM: Fascículo Longitudinal Medial. FRM: Formación Reticular Mesencefálica. LL: Lemnisco Lateral. LM: Lemnisco Medial. NIP: Núcleo Inter-Peduncular. NCL: Núcleo Caudal Lineal. NCI: Núcleo del Colículo Inferior. NIV: Núcleo Del Nervio Troclear (NIV Par). NRD: Núcleo del Rafé Dorsal. PC: Pedúnculo Cerebral. PCM: Pedúnculo Cerebeloso Medio. SGPA: Sustancia Gris Periacueductal. SN(PC): Sustancia Negra Pars Compacta. SN(PR): Sustancia Negra Pars Reticulata. TE: Tracto Espino-Tectal. TET: Tractos Espino-Talamicos. TRE: Tracto Rubro Espinal. TTC: Tracto Tegmental Central. TTTD: Tracto Trigémico-Talámico Dorsal. TTTV: Tracto Trigémico-Talámico Ventral. TTE: Tracto Tecto-Espinal. TNTM: Tracto y Núcleo Trigeminal Mesencefálico. VMRD: Subnúcleo Ventromedial del Rafé Dorsal.

pondiente a la Sustancia Negra pars Compacta [SN(PC)] y una subfranja ventral oscura compuesta por la Sustancia Negra pars Reticulata [SN(PR)]. Las regiones oscuras son las fibras de procedencia telencéfalica y las regiones claras son núcleos propios del puente que se empiezan a ver en este nivel. El resto de estructuras de este nivel para la región peduncular, son muy similares a las ya descritas para la misma región del nivel colículo superior.

#### Técnica de Inmunohistoquímica para Serotonina

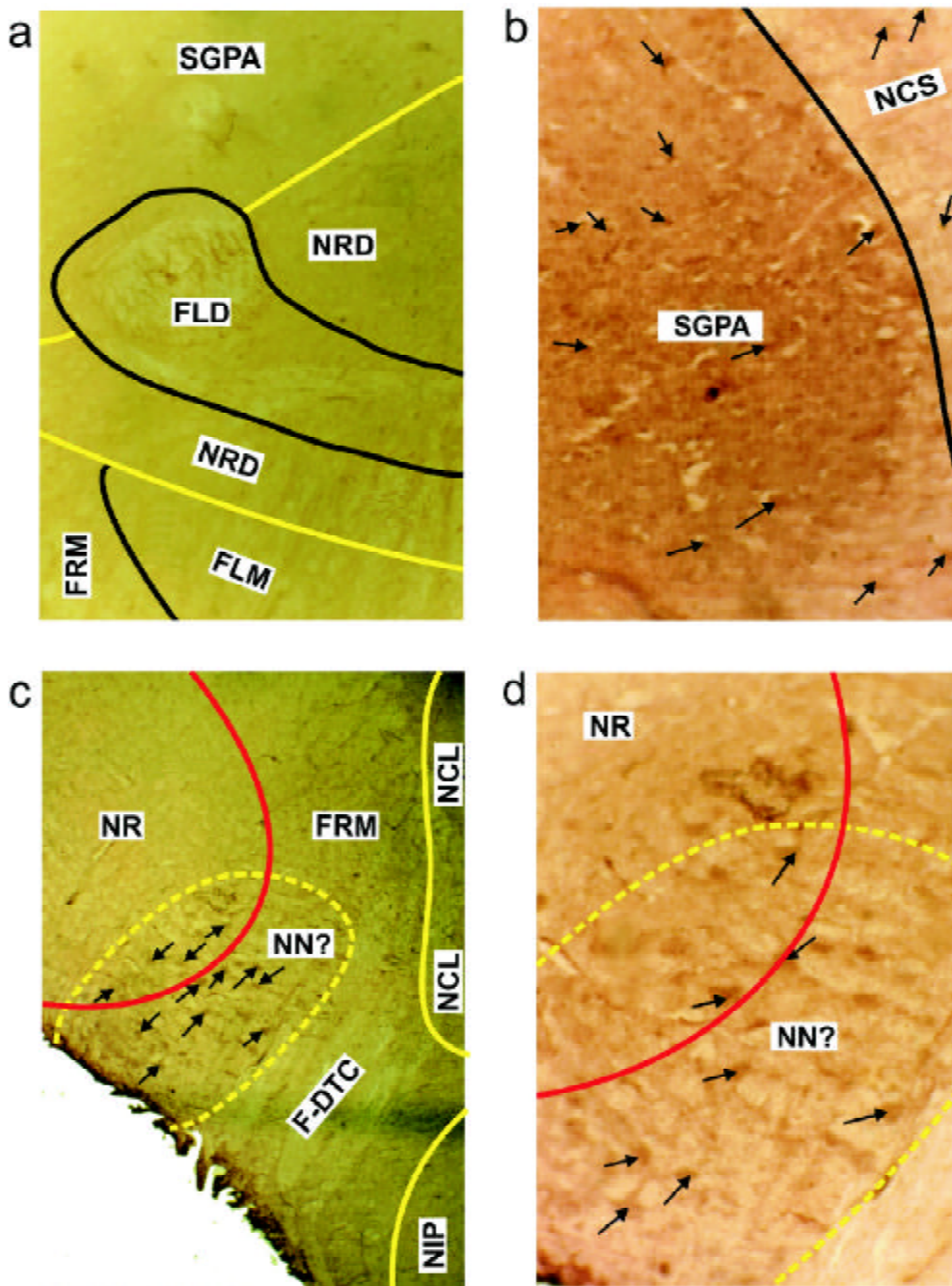
El análisis del mesencéfalo de *Aotus*, tanto a nivel del Colículo Superior como Inferior, con Inmunohistoquímica, presenta las mismas estructuras grises y blancas, en disposiciones muy similares a las observadas para *Homo* en la literatura (Escobar & Pimienta, 2006; Paxinos & Mai,

2004), y a lo que ya se describió para *Aotus* en la tinción de hematoxilina Eosina. Como se dijo antes, se consideran estructuras serotoninérgicas en el mesencéfalo a NRD, NCL, NIP, entre otros. Sin embargo, como estructura serotoninérgica mesencefálica tegmental de *Aotus*, se destaca un posible núcleo nuevo, el Núcleo Nocturno (NN?), el cual no fue observado en la literatura revisada *Homo* (Escobar & Pimienta, 2006; Paxinos & Mai, 2004) ni en lo hallado en este trabajo para las demás regiones y niveles de *Aotus*. En la figura 3 es donde mejor se observan estos putativos Núcleos Nocturnos (NN?) en posición ventromedial a los NR, y es con esta figura que se evidenció su carácter serotoninérgico. En la figura 4d y figura 5f, se muestran los somas de este núcleo teñidos para Serotonina. En el acercamiento e de figura 5 se ve la comunicación



**Figura 3. Corte Transversal a Nivel Colículo Superior de *Aotus*, Inmunohistoquímica para Serotonina.** Este fue el corte más completo logrado de *Aotus* teñido con la técnica en mención. Se le ha sobrepuesto los principales accidentes de la figura 6 a manera de mapa que ayude a localizar las estructuras, Las células serotoninérgicas ubicadas entre los Núcleos Rojos y los Lemniscos Mediales, dentro de la cuales estaría ubicado lo que putativamente se ha llamado aquí Núcleo Nocturno (NN?), se señalan en semiovalos amarillos punteados. Los recuadros y las letras representan los acercamientos ampliados en las figuras 4 y 5. Se sigue la misma convención cromática de todo este trabajo.





**Figura 4. Acercamientos de la Figura 3.** Flechas negras señalan cuerpos o procesos neuronales, y las flechas azules fibras. Las convenciones son las mismas de figuras anteriores (abreviaciones y colores). **a.** Proyecciones del NRD a la FRM. Se observa también el FLM, el FLD y la SGPA. Aumento 10X. **b.** SGPA y NCS. Aumento 10X. **c.** Proyecciones del NCL a la FRM. Se ve también unas porciones del NIP. Dentro del NN? se han señalado somas serotoninérgicos con flechas negras. Entre NIP y NN? se ha señalado el área ocupada por fibras de la decusación tegmental central (F-DTC) que a nivel Colículo Inferior forman la dicha estructura (DTC). Aumento 4X. **d.** Núcleo Nocturno (NN?). Obsérvese los somas reactivos para serotonina, de los cuales algunos han sido señalados con flechas negras. Dentro de este acercamiento también se alcanza a observar una porción del NR derecho. Aumento 10X.

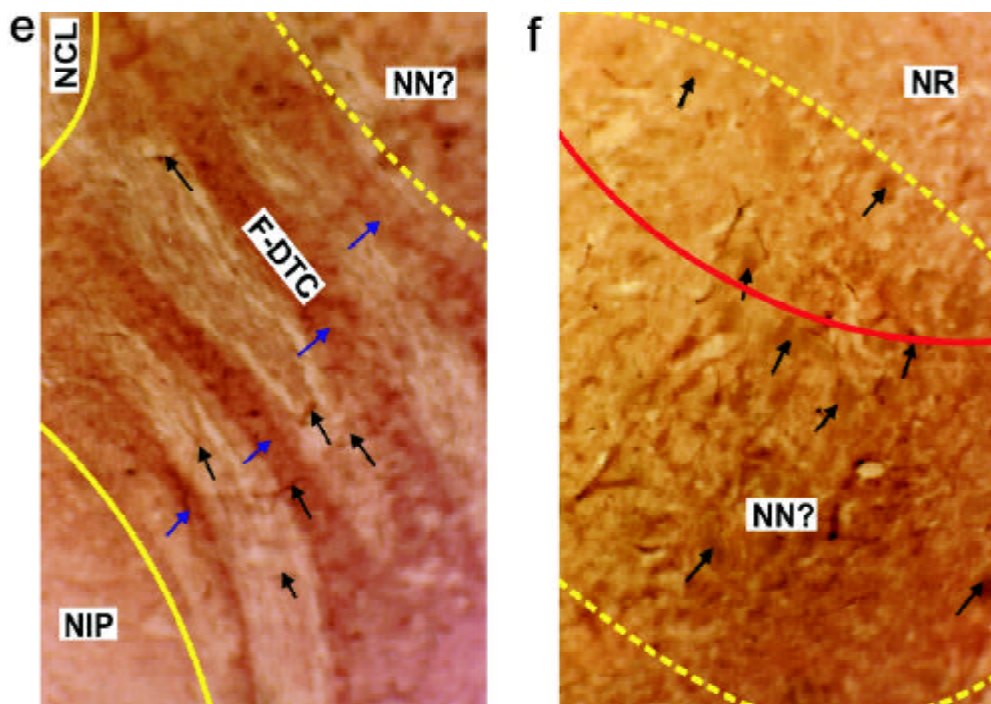
existente entre el NN? y NIP gracias a procesos neuronales que atraviesan las fibras que forman, en el nivel Colículo Inferior, la Decusación Tegmental (DTC). Todas estas relaciones con estructuras vecinas y su naturaleza serotoninérgica, es lo que ha hecho que este posible núcleo nuevo se haya bautizado como Núcleo Nocturno (NN?). En la figura 3 se alcanzan a ver proyecciones en forma sigmoide de los Núcleos Rojos empezándose a decusar entre el NIP y el NN?, lo cual indica que este corte fue hecho en la parte caudal del nivel Colículo Superior y que el NN? se encontraría en la porción caudal del nivel Colículo Superior.

#### Diagramas comprensivos, comparaciones y resultados globales

De acuerdo a lo explicado en el último párrafo de Métodos, se presentan cuatro diagramas comprensivos (2 géneros x 2 niveles mesencefálicos). Además se han pintado las estructuras mesencefálicas que tienen predominancia

de cada neurotransmisor que sigue con cuatro colores distintivos para: serotonina, glutamato, GABA, dopamina y acetil-colina (convenciones de las figura 6, 7, 8 y 9). Se deja sin colorear los tractos y los elementos que presentan diversidad de neurotransmisores sin que predomine uno en especial. Dentro de los Pedúnculos Cerebrales (PC) se han señalado los tres tractos mas importantes que los componen; el Tracto Occipito-Temporo-Pontino (TOTP) ocupa la porción lateral del Pedúnculo Cerebral (PC) de cada lado, el Tracto Piramidal (TP) ocupando la porción central de cada Pedúnculo Cerebral (PC), y el Tracto Frontal Pontino (TFP), el cual ocupa la porción medial de cada Pedúnculo.

Como se explica en Métodos, a partir de las figuras 6, 7, 8 y 9 se obtuvo el porcentaje que ocupa cada estructura en la superficie cada nivel mesencefálico. Para fines comparativo-descriptivos, estos datos se resumen en las Tablas 1, 2, y 3 a continuación.



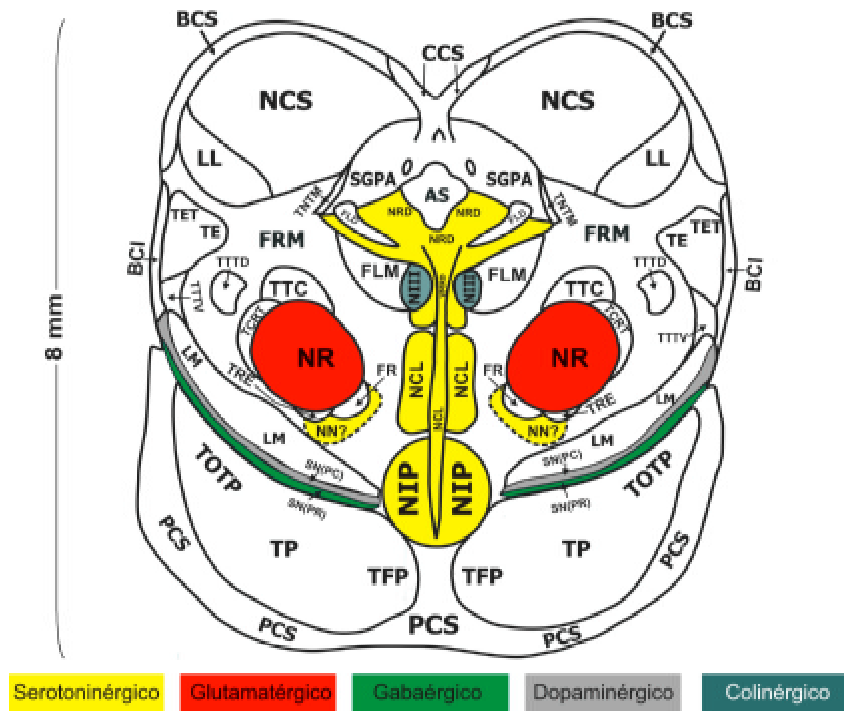
**Figura 5. Acercamientos de la figura 3.** Flechas negras señalan cuerpos o procesos neuronales, y las flechas azules señalan fibras. Las convenciones son las mismas de figuras anteriores (abreviaciones y colores). **e.** Las F-DCT a nivel Colículo Inferior forman la DTC y han sido señaladas por flechas azules. Véanse los segmentos de algunos procesos neuronales que podrían estar comunicando al NIP con NN?. Aumento 10X. **f.** Se señalan algunos somas serotoninérgicos en el putativo núcleo nocturno (NN?) izquierdo. En este acercamiento se alcanzan a ver una porción del NR izquierdo. Aumento 10X.

**Tabla 1. Nivel Colículo Superior.** Porcentaje ocupado por cada estructura mesencefálica observada en *Aotus* y *Homo*.

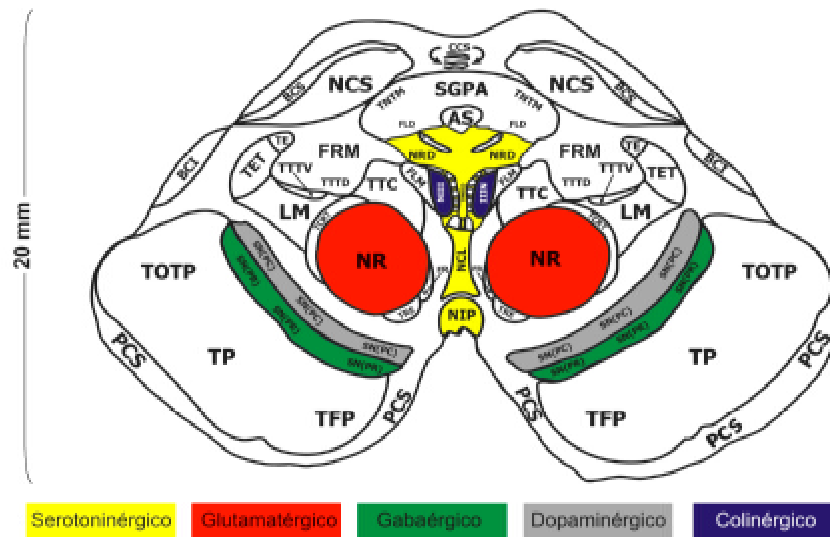
<b>Estructura</b>	<b>Género</b>	<b><i>Aotus</i></b>	<b><i>Homo</i></b>
Brazos de los Colículos Inferiores (BCI)		0.8028	1.2887
Brazos de los Colículos Superiores (BCS)		3.3666	2.1512
Fascículos Longitudinales Mediales (FLM)		1.8128	0.9640
Fascículos Longitudinales Dorsales (FLD)		0.6086	0.1826
Fascículos Retroflexus (FR)		0.6215	0.2232
Formación Reticular Mesencefálica (FRM)		10.9154	13.9168
Lemniscos Laterales (LL)		3.1076	
Lemniscos Mediales (LM)		4.6355	3.4602
Núcleo Caudal Lineal (NCL)		2.3307	0.7103
Núcleos del Colículo Superior (NCS)		14.6964	4.7083
Núcleos del III par craneal (NIII)		0.7510	0.5277
Núcleo Interpeduncular (NIP)		2.6674	0.6697
Núcleos Nocturnos? (NN?)		1.0359	
Núcleo Rafé Dorsal (NRD)		2.8227	1.9381
Núcleos Rojos (NR)		5.8268	8.4120
Pedúnculos Cerebelosos Superiores (PCS)		10.6824	9.1223
Pedúnculos Cerebrales (PC)		18.4514	31.1618
Subnúcleo Ventro-Medial del Rafé Dorsal (VMRD)		0.9452	0.7103
Sustancia Gris Periacueductal (sin Núcleo Rafé Dorsal) (SGPA-NRD)		4.3377	4.0994
Sustancia Negra (SN)		2.4861	8.2699
Tractos Cerebelo-Rubro-Talámicos (TCRT)		1.2301	1.1162
Tractos Espino-Talámicos (TET)		2.2012	1.7352
Tractos Espino-Tectales (TE)		0.5438	0.4160
Tractos Rubro-Espinales (TRE)		0.2849	0.4566
Tractos Tegmentales Centrales (TTC)		1.2301	2.5266
Tractos Trigemino-Talámicos Dorsales (TTTTD)		0.7640	0.5885
Tractos Trigemino-Talámicos Ventrales (TTTTV)		0.5309	0.3653
Tractos y Núcleos Trigeminales Mesencefálicos (TNTM)		0.3108	0.2790

**Tabla 2. Nivel Colículo Inferior.** Porcentaje ocupado por cada estructura mesencefálica observada en *Aotus* y *Homo*.

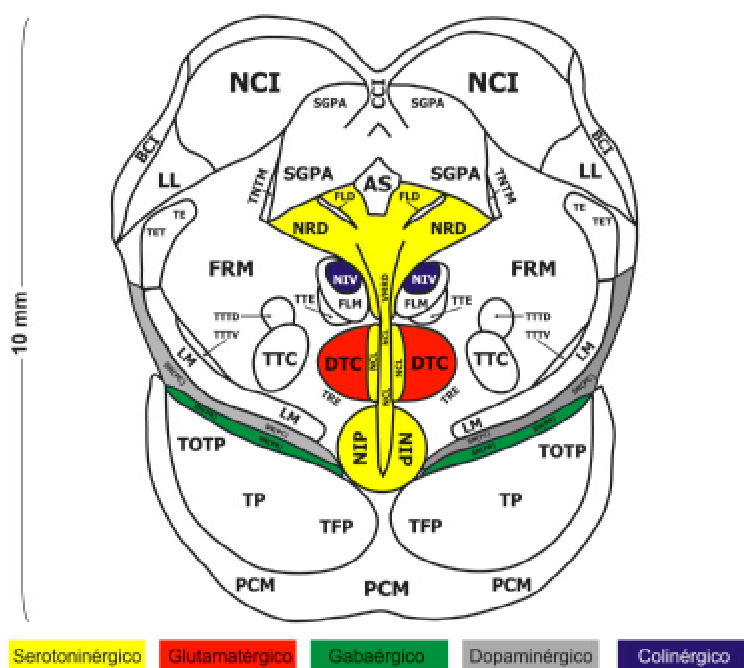
<b>Estructura</b>	<b>Género</b>	<b><i>Aotus</i></b>	<b><i>Homo</i></b>
Brazos de los Colículos Inferiores (BCI)		1.6509	0.9845
Decusación Tegmental Central (DTC)		2.3449	7.0553
Fascículos Longitudinales Mediales (FLM)		0.8728	0.5907
Fascículos Longitudinales Dorsales (FLD)		0.4837	0.2199
Formación Reticular Mesencefálica (FRT)		26.0358	12.9731
Lemniscos Laterales (LL)		2.5237	0.7657
Lemniscos Mediales (LM)		3.3649	3.1722
Núcleo Caudal Lineal (NCL)		1.0095	0.7657
Núcleos del Colículo Inferior (NCI)		10.6204	2.7018
Núcleos del IV par craneal (NIV)		0.6730	0.3282
Núcleo Interpeduncular (NIP)		2.1451	0.6344
Núcleo Rafé Dorsal (NRD)		3.6488	2.1757
Pedúnculos Cerebelosos Medios (PCM)		11.1567	26.9088
Pedúnculos Cerebrales (PC)		15.1840	26.0228
Subnúcleo Ventro-Medial del Rafé Dorsal (VMRD)		1.0095	0.6016
Sustancia Gris Periacueductal (sin Núcleo Rafé Dorsal) (SGPA-NRD)		7.3607	3.5003
Sustancia Negra (SN)		4.2587	4.9223
Tractos Espino-Talámicos (TET)		1.5983	0.6673
Tractos Espino-Tectales (TE)		0.2629	0.6344
Tractos Rubro-Espinales (TRE)		0.2629	0.4375
Tracto Tecto-Espinal (TTE)		0.3365	0.5032
Tractos Tegmentales Centrales (TTC)		1.8297	1.3783
Tractos Trigemino-Talámicos Dorsales (TTTTD)		0.6204	0.3063
Tractos Trigemino-Talámicos Ventrales (TTTTV)		0.3785	0.6782
Tractos y Núcleos Trigeminales Mesencefálicos (TNTM)		0.3680	1.0720



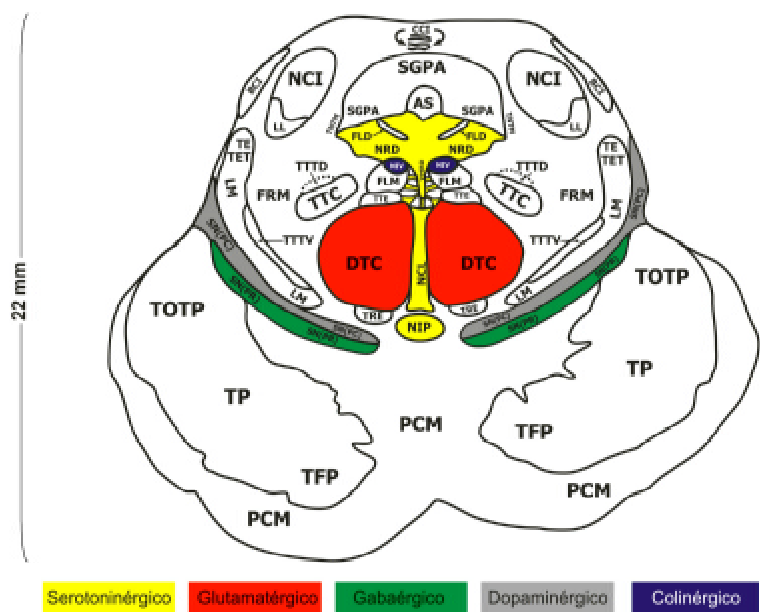
**Figura 6. Diagrama Comprensivo del Colículo Superior de *Aotus*.** Este mapa fue digitalizado, vectorizado y etiquetado en Corel Draw 12. NN? Significaría Núcleo Nocturno, lo cual correspondería al cluster conspicuo de células serotoninérgicas encontradas con la técnica de inmunohistoquímica para serotonina (ver figuras 3, 4 y 5). Pedúnculo Cerebral = TOTP + TP + TFP. Las leyendas de colores indican que neurotransmisor se encuentra predominantemente en los núcleos coloreados en el mapa. Las demás convenciones siguen las de figuras anteriores.



**Figura 7. Diagrama Comprensivo del Colículo Superior de *Homo*.** Este mapa fue digitalizado, vectorizado y etiquetado en Corel Draw 12. Pedúnculo Cerebral = TOTP + TP + TFP. Las leyendas de colores indican qué neurotransmisor se encuentra predominantemente en los núcleos coloreados en el mapa. Las demás convenciones siguen las de figuras anteriores.



**Figura 8. Diagrama Comprensivo del Colículo Inferior de *Aotus*.** Este mapa fue digitalizado, vectorizado y etiquetado en Corel Draw 12. Pedúnculo Cerebral = TOTP + TP + TFP. Las leyendas de colores indican que neurotransmisor se encuentra predominantemente en los núcleos coloreados en el mapa. Las demás convenciones siguen las de figuras anteriores.



**Figura 9. Diagrama Comprensivo del Colículo Inferior de *Homo*.** Este mapa fue digitalizado, vectorizado y etiquetado en Corel Draw 12. Pedúnculo Cerebral = TOTP + TP + TFP. Las leyendas de colores indican que neurotransmisor se encuentra predominantemente en los núcleos coloreados en el mapa. Las demás convenciones siguen las de figuras anteriores.



**Tabla 3.** Total de los porcentajes ocupado por tractos y fascículos, Núcleos observados en *Aotus* y *Homo*, a ambos niveles mesencefálicos (nivel Colículo Superior e Inferior)

Estructura	Género	<i>Aotus</i>	<i>Homo</i>
Tractos y fascículos		46.7997	63.4290
Núcleos (no serotoninérgicos)		44.4960	32.4709
Núcleos serotoninérgicos		8.7042	4.1001

De todas las figuras y tablas mostradas en la sección de los resultados se pueden destacar las siguientes observaciones en el tamaño relativo y disposición de los elementos más típicos del Mesencéfalo:

- El Mesencéfalo humano es más achatado dorso-ventralmente que el de *Aotus*.
- La fosa interpeduncular humana es más grande. En *Aotus* la fosa interpeduncular es prácticamente inexistente.
- Los tractos de *Homo* son más vigorosos especialmente los Pedúnculos Cerebrales. El total de área ocupada en el mesencéfalo por lo tractos y fascículos de *Homo* es 16.63% mayor que la ocupada por los tractos y fascículos de *Aotus*. Esta diferencia se nota especialmente en los PC, los cuales son más anchos en sentido dorso-ventral en *Homo*.
- En términos generales los núcleos mesencefálicos son relativamente más grandes en *Aotus* que en *Homo* (diferencia de 16.63%). Esta diferencia es especialmente notable en los Núcleos de los Colículos. Sin embargo, teniendo en cuenta ambos niveles mesencefálicos, los NR y SN son de mayor tamaño en *Homo* (2.59% de diferencia para los primeros y 6.45% de diferencia para la segunda).
- Los núcleos mesencefálicos del Nervio Oculomotor o III par Craneal y Nervio Troclear o IV par craneal (NIV) son más grandes en *Aotus* (0.22% de diferencia para los primeros y 0.35% para los segundos).
- Los NCS de *Aotus* son relativamente más grandes que los de *Homo* (9.99% de diferencia). Son tan grandes los NCS de *Aotus*, que en este género los brazos de los colículos superiores se ven desplazados hacia el límite dorsal del mesencéfalo, lo cual no ocurre en *Homo*. Los NCS de *Aotus* son mas grandes que sus NCI encontrándose en este sentido una diferencia de 4.08%, en cambio en *Homo* los NCS son apenas 2% más grandes que sus NCI. Los NCI de *Aotus* son 7.92% más grandes que los de *Homo*.
- Los Núcleos Serotoninérgicos son más grandes en *Aotus* que en *Homo* (4.6% de diferencia). La principal diferencia en cuanto a tamaño la presenta el NIP, este es 3.5% mas grande en *Aotus*, tomando en cuenta ambos niveles. Tomando en cuenta esta última salvedad, también se observa que el NCL es mas ancho en *Aotus* que en *Homo*, siendo este núcleo 1.86% mayor en el primer que en el segundo género; mientras que el NRD y el VMRD son respectivamente 2.35% y 0.64% mas grandes en *Aotus*. Otra diferencia evidente es la forma como el NRD y sobre todo su VMRD se relaciona con sus estructuras vecinas a su borde ventral (FLM, NIII y IV, y el borde dorsal del NCL).
- Pero como ya se dijo, la principal diferencia en cuanto a los núcleos serotoninérgicos mesencefálicos entre *Aotus* y *Homo*, es la posible presencia del NN? en posición ventromedial a los NR en el nivel Colículo Superior del primate nocturno (*Aotus*).

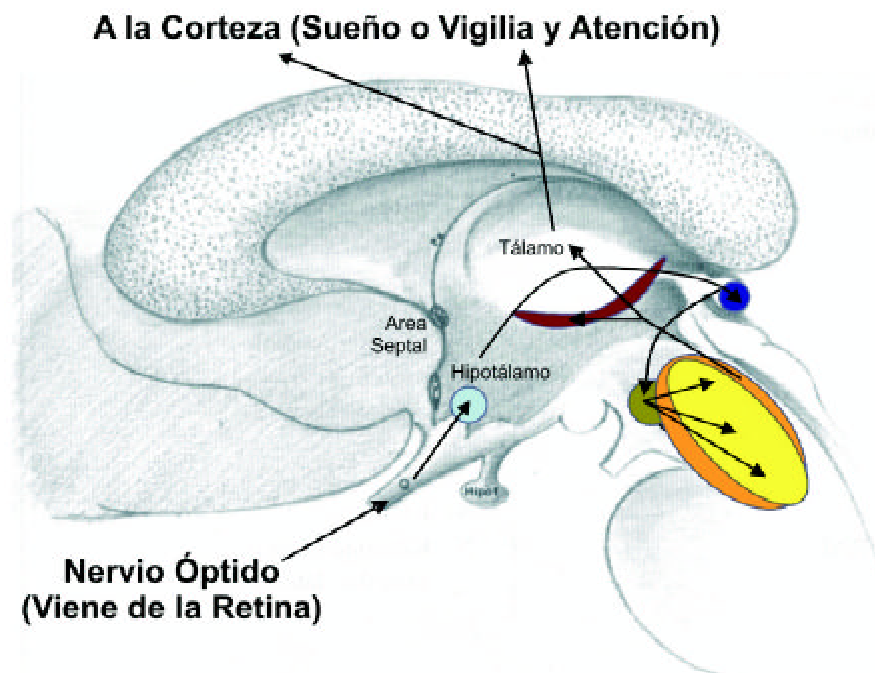
### Discusión y conclusiones

De los resultados obtenidos con la Histología Convencional (Hematoxilina-Eosina), se puede concluir que aunque el mesencéfalo de *Homo* es más ancho, el de *Aotus* posee núcleos relativamente más grandes (exceptuando los NR y la SN) y por otro lado *Homo* posee tractos y fibras más vigorosas. El achatamiento que sufre el tallo humano puede ser la consecuencia de tener un telencéfalo más grande. La corteza cerebral, especialmente la humana, ha tenido un desarrollo evolutivo que la ha hecho crecer con mayor rapidez que el cráneo y el resto de las estructuras encefálicas, por lo cual estas últimas, entre ellas el tallo, han tenido que irse acomodando en un espacio cada vez menor (Kahle *et al.*, 2002). Los núcleos rojos participan en la regulación motora y del equilibrio, principalmente por sus conexiones con el cerebelo (Hendelman, 2006; Latash, 2008; Monkhouse, 2001). Con respecto a *Aotus*, el mayor tamaño de los Núcleos Rojos de *Homo* puede deberse a que la regulación motora y del equilibrio en este último género es mas compleja debida al bipedalismo (Hammer, 2007). En cuanto al mayor tamaño de los NCS, NCI, NIII y del NIV de *Aotus*, se propone que esto podría estar relacionado con reflejos oculo y acústico-motores

más eficientes en este primate nocturno. El mayor tamaño del NCS en *Aotus*, esta en relación con el mayor tamaño de los ojos de este primate, resultado de sus adaptaciones a la visión nocturna (Bowers & Kremers, 2005). Pero la diferencia más importante entre *Aotus* y *Homo* observada aquí sería el posible NN? observado para el cébido. Como ya se dijo, este núcleo no está descrito en la literatura para *Homo* (Paxinos & Mai, 2004). Como se ya se mostró, por su posición el NN? de *Aotus*, establecería relaciones con el TRE, FR, NIP y FRM. Son las relaciones del NN? con las últimas tres estructuras, las que serían relevantes en cuanto a la regulación de los ciclos sueño-vigilia. Estas tres estructuras (FR, NIP y FRM) son parte integral de los circuitos reguladores del sueño destacados en la figura 10 (Aston-Jones *et al.*, 2001; Culebras, 1992; Joseph, 1996; Escobar & Pimienta, 2006; Paxinos & Mai, 2004).

En un mamífero diurno, el sueño lo produce principalmente, además del cansancio, la llegada de la noche, la cual es percibida por la retina. Esta información se transmite hasta la glándula pineal o epífisis (Norman & Hayward, 2004). Esta estructura, es parte de lo que se llama el com-

plejo pineal, compuesto por cuatro estructuras (Björn, 2007; Kardong, 2006): paráfisis, saco dorsal, órgano pineal (ausente en mamíferos) y epífisis; por lo cual de ahora en adelante se usará el término complejo pineal, para incluir las estructuras inmediatamente vecinas a la glándula pineal, que puedan estar ayudando a regular el sueño. El complejo pineal tenía funciones de recepción de luz en los primeros vertebrados ya que este órgano incluía a los dos ojos dorsales que poseían peces agnados extintos [mediados de los períodos Silúrico (450 ma) hasta el Devónico (360 ma) de la era paleozoica (Dixon, *et al.*, 1990; Joseph, 1996; Hall *et al.*, 2007; Kardong, 2006; Pough *et al.*, 2004)]. El complejo pineal varía mucho entre los grupos de vertebrados, y aunque en algunos todavía contiene estructuras desarrolladas y/o con funciones visuales (lampreas, elasmobranquios, anuros, el lagarto *Sphenodon*) en otros es vestigial (Aves y mamíferos) e incluso en un mismo grupo, puede variar mucho (Kardong, 2006). Esto puede ayudar a explicar porque el complejo pineal (el cual funciona con un neurotransmisor parecido a la serotonina, llamado melatonina), es importante para regular aspectos del comportamiento que estén influidos por los ciclos luz-os-



**Figura 10. Representación Esquemática de Partes Clave del Circuito Regulador del Sueño.** Núcleo Supraquiasmático (punto gris), Complejo Pineal (Óvalo Morado). Núcleo Interpeduncular (verde), Rafé Telencefálico (Caudal lineal, dorsal y medio, óvalo amarillo), Formación Reticular del Tallo (Óvalo Amarillo), Núcleo Reticular del Tálamo (Violeta). Figura hecha principalmente a partir de Aston-Jones *et al.* (2001), Culebras (1992), Joseph (1996b), Escobar & Pimienta (2006), Paxinos & Mai (2004).

curidad, como son el ciclo circadiano (**Pandi-Perumal & Cardinali, 2007; Shives, 2007**), los ciclos reproductivos (**Johnson & Everitt, 2007**) y las migraciones estacionales en animales como las aves y mamíferos (**Rozhok, 2008; West-Eberhard, 2003**).

Por lo que se sabe en humanos, la información de las condiciones lumínicas externas llegan entonces al NIP en el mesencéfalo desde la pineal, a través del complejo habenular y FR (**Gray et al., 2005; Norman & Hayward, 2004**). El NIP transmite esta información a la Formación Reticular del Tallo (FRT) pasándola por los Núcleos del Rafé. Y es la FRT el principal núcleo, en cuanto a regulación del sueño se refiere, en el tallo cerebral (**Joseph, 1996; Norman & Hayward, 2004; Soares & Young, 2007; Steriade & McCarley, 2005**). Esta se encarga de estimular a la mayoría de Núcleos Talámicos (i.e. intralaminares) y de inhibir al Núcleo Reticular del Tálamo (NRT), principalmente a través del TTC, para mantener al individuo despierto, o disminuye la estimulación sobre la mayoría de Núcleos Talámicos y excita al NRT para inducir sueño (**Steriade & McCarley, 2005**). Los Núcleos Intralaminares y el NRT establecen un extenso conjunto de relaciones recíprocas con la corteza cerebral (**Yudofsky & Hales, 2007**), de modo que cuando estos núcleos están “desestimulados” por parte de la FRT, pueden inducir sueño en la corteza (el NRT es inhibido cuando se encuentra estimulado por parte de la FRT y/o por parte de la Corteza, teniendo como resultado de esta situación a un individuo despierto). De hecho **Steriade & McCarley (1990)** proponen que este proceso es más pasivo que activo, ya que disminuciones en la actividad colinérgica y serotoninérgica de la FRT hacen que la actividad talámica disminuya y la actividad del NRT aumente, produciéndose de esta manera disparos en salva o «husos» por parte de este último núcleo talámico, produciéndose así el sueño. Teniendo en cuenta que cualquier información que llegue a la corteza desde el propio cuerpo o del exterior (exceptuando la información olfativa) debe ser pasar por el Tálamo (**Godefroy & Bogousslavsky, 2007; Golan et al., 2008**), éste y especialmente su NRT se convierten en un filtro de la información que puede llegar a la corteza cerebral (**Butkov & Lee-Chiong, 2007**). Cuando el NRT esta inactivado hay paso considerable de información, especialmente visual y auditiva, a la corteza a través del Tálamo. Cuando el NRT, empieza a funcionar en salvas (producción de «husos» por parte del núcleo reticular del tálamo, según **Joseph, 1996**), la información empieza a llegar a la corteza en forma fragmentaria, a la vez que el individuo se empieza a dormir. El disparo en salvas por parte del NRT se produce porque este empieza a tener pequeños períodos de excitación intercalados por pequeños períodos silentes; los períodos de excitación empiezan gradual-

mente a dominar sobre los períodos de inhibición, hasta que llega el momento que el individuo se duerme, empezando el sueño con la fase No-REM, caracterizada por ondas encefalográficas sincrónicas, falta de movimiento en los ojos, y falta de sueños. La fase NoREM es promovida por neuronas norepinefrinérgicas del Locus Coeruleus (**Soares & Young, 2007; Steriade, 2003**) y neuronas serotoninérgicas de los Núcleos del Rafé (**Chisholm-Burns et al., 2008; White, 2008**). En humanos, aproximadamente 90 minutos después estas neuronas han disminuido su actividad y empieza la fase REM del sueño promovida por la actividad de neuronas colinérgicas y serotoninérgicas de la FRT (**Hobson, 1992; Pace-Schott et al., 2003; Steriade & McCarley, 2005**); la fase REM del sueño se caracteriza por movimientos rápidos de los ojos (REM=Rapid Eye Movement), ondas electroencefalográficas asincrónicas, y presencia de sueños (**Ayers et al., 2007; Norman & Hayward, 2004; Yudofsky & Hales, 2007**). La presencia de estos últimos se posibilita por la actividad de la FRT, la cual inhibe (pero no tan prominentemente cómo cuando se está despierto) el NRT, posibilitando de esta forma que las ondas Ponto-genículo-occipitales originadas en la FRT, lleguen a la corteza, como impulsos sensoriales que producen sueños (**Norman & Hayward, 2004; Pace-Schott et al., 2003; Shneerson, 2005; Siegel et al., 2005**). A la vez que la FRT inhibe al NRT durante la fase REM del sueño, sus proyecciones serotoninérgicas descendentes inhiben los núcleos y tractos motores del Tallo, evitándose así que el individuo actúe sus sueños con movimientos bruscos que le puedan producir lesiones (**Siegel et al., 2005**). La fase REM también dura unos 90 minutos, al final de la cual las neuronas serotoninérgicas y colinérgicas de la Formación Reticular han disminuido su actividad, cediendo paso a la actividad de las neuronas norepinefrinérgicas del Locus Coeruleus y Serotoninérgicas de los Núcleos del Rafé, comenzando así otra fase No-REM (**Bazil et al., 2002; Rotenberg, 2006**); así a lo largo de la noche se van intercalando la fase REM y no-REM cada 90 minutos aproximadamente (**Fatemi & Clayton, 2008**).

Para la propuesta que sigue, faltaría tener en cuenta que los componentes de los circuitos reguladores del sueño destacados en la figura 10 (**Aston-Jones et al., 2001; Culebras, 1992; Joseph, 1996; Escobar & Pimienta, 2006; Paxinos & Mai, 2004**) deben de estar excitados cuando un mamífero diurno está despierto y alerta. Por lo tanto se puede decir que la luz excita dicho circuito. Ha de recordarse también que cuando una neurona excitadora es influenciada por una neurona inhibidora, el resultado final es inhibición (**Buijjs et al., 2006**), igualmente cuando una neurona inhibidora es inhibida el resultado es excitación

(Lytton, 2002; Pritchard & Alloway, 1999). Estos son los llamados “switches” y según Buijis *et al.*, (2006) ofrecen muchas posibilidades para que los sistemas nerviosos centrales señalicen diferente tipo de actividad en el tiempo en mamíferos nocturnos y diurnos. ¿Entonces qué pasaría si la vía de la figura 10 tuviera un núcleo adicional, por ejemplo entre el FR y NIP?

**Una Propuesta:** es muy probable que el conglomerado de células serotoninérgicas que aquí ha sido putativamente llamado Núcleo Nocturno (NN?) y que se encuentra ubicado en la FRM en posición ventromedial a los NR sean de normal ocurrencia, pues neuronas serotoninérgicas de la formación reticular del tallo participan en el control motor (Shumway-Cook & Woollacott, 2007) y en el control del sueño (Monti *et al.*, 2008). Aunque faltarían estudios para confirmar la existencia del NN?, ¿qué tal que por la conspicuidad de las neuronas serotoninérgicas observadas aquí (Figuras 3, 4c, 4d y 5f), este realmente existiera? Esto abriría un amplio espectro de posibilidades sobre la evolución del sueño en mamíferos, las cuales se discuten, entre otras cuestiones, y de forma teórica, a continuación.

Siguiendo con las posibilidades que según Buijis *et al.* (2006) abren la presencia de los switches explicados, ¿qué pasaría si existiese un núcleo adicional (NN?) entre el FR y el NIP que cambiase la naturaleza excitadora de la luz del día sobre los CRS a un efecto inhibitorio sobre el Tálamo y la Corteza Cerebral; y hacer que las señales inhibitorias producidas sobre este circuito por la falta de luz en la noche, se conviertan en señales excitadoras sobre las mismas dos estructuras prosencefálicas. Esto es lo que podría estar pasando en *Aotus* y en otros mamíferos nocturnos. Pero esta situación no sería exclusiva de *Aotus*, ya que los primeros mamíferos y los primeros primates también tuvieron hábitos nocturnos (Gloor, 1997; Joseph, 1996; Kemp, 2005; Pough *et al.*, 2004). Es probable que durante los orígenes de los mamíferos en el período Triásico (248 a 208 ma; Crampton, 2007; Kardong, 2006; Pough *et al.*, 2004; Seward, 2007) este grupo zoológico haya desarrollado adaptaciones nocturnas para no competir o ser predados por el grupo dominante del momento: los arcosaurios dinosaurios (Sternberg & Kaufman, 2002). Por lo tanto se podría decir que el NN? sería plesiomórfico para los mamíferos.

Entonces, en conclusión, tenemos que los mamíferos descienden de terápsidos diurnos (Dawkins & Wong, 2004; Pough *et al.*, 2004; Sternberg & Kaufman, 2002) y que siendo *Aotus* el único primate simiiforme (antropoideo) nocturno (de-Arsuaga *et al.*, 2006; Ford, 1994) se concluye que este género desciende de un primate diurno; ¿Qué relación tienen estos hechos con la probable existencia un

núcleo serotoninérgico que promueva los hábitos nocturnos en *Aotus* y probablemente en otros mamíferos nocturnos? Teniendo en cuenta el principio de la parcelación y la conservación de la topología (Gloor, 1997; Bock & Goode, 2007; Wolpert, 2000), el cual postula que las diferencias morfológicas encontradas en los seres vivos se deben a la modificación de estructuras pre-existentes respetando el diseño y relaciones topológicas originales, se propone que este núcleo puede ser el resultado de una extensión lateral del Caudal Lineal y/o del Núcleo Interpeduncular. Así como la neotenia prolonga el período proliferativo de las células que van a formar la corteza cerebral de modo que cuando estas células terminen su migración, se obtiene una corteza relativamente mas gruesa en algunos grupos (como los humanos por ejemplo: Becker, 2003; Tucker, 2007), un proceso parecido podría hacer que en los grupos de mamíferos nocturnos la cantidad de células que se produzcan en la zona medial del tallo sea mayor, produciéndose Núcleos del Rafé relativamente gruesos, NIP con tamaño apreciable y un núcleo serotoninérgico (NN?) que promueva los hábitos nocturnos. Todos estos caracteres fueron encontrados en *Aotus*. De esta forma, los primeros mamíferos pudieron haber desarrollado a partir de material pre-existente (Núcleos del Rafé y NIP), un núcleo adicional en el circuito regulador del sueño (Aston-Jones *et al.*, 2001; Culebras, 1992; Joseph, 1996; Escobar & Pimienta, 2006; Paxinos & Mai, 2004), que les permitiera cambiar su actividad a la noche para relajar competencia, como ya se dijo, con los arcosaurios dominantes del triásico (Sternberg & Kaufman, 2002). En las especies de mamíferos que volvieron a ser activos de día, como la línea de los primates simiiformes, este proceso podría no llevarse a cabo, evitándose de esta forma el desarrollo de este NN?, cuyas «instrucciones para su construcción” estarían entonces presentes en el genoma de todos los mamíferos. Así la ocurrencia ó no de este proceso que aumenta la cantidad de células serotoninérgicas en el centro del tallo, le podría permitir a diferentes líneas de mamíferos tener hábitos nocturnos ó diurnos, sin importar si el ancestro de la línea en cuestión es diurno ó nocturno. Como ya se dijo este sería el caso de *Aotus*.

Como se dijo antes, la fase No-REM del sueño es promovida principalmente por neuronas serotoninérgicas (Soares & Young, 2007; Steriade, 2003) de los Núcleos del Rafé y neuronas norepinefrinérgicas del Locus Coeruleus (Chisholm-Burns *et al.*, 2008; White, 2008). En cambio la fase REM del sueño es promovida por la actividad de neuronas colinérgicas y serotoninérgicas de la FRT (Hobson, 1992; Pace-Schott *et al.*, 2003; Steriade & McCarley, 2005). Por lo tanto mamíferos con Núcleos del Rafé relativamente gruesos como los de *Aotus* podrían te-

ner una proporción menor de sueño REM que mamíferos con Núcleos del Rafé relativamente delgados como los de *Homo*. Si lo expuesto con relación a la filogenia del NN? y los hábitos de sueño es cierto, se esperaría entonces que las especies de mamíferos nocturnos como *Aotus*, tuvieran también NN? y Núcleos del Rafé relativamente gruesos y por lo tanto una proporción de sueño REM menor que los mamíferos diurnos. Por lo tanto, ya que los primeros mamíferos fueron nocturnos se esperaría que estos tuvieran poco sueño REM. A este respecto **Shiromani & Schwartz** (1995) explican que el equidna (Monotremata: Tachyglossidae: *Tachyglossus*), un mamífero generalizado, no tiene la fase REM del sueño.

**Recomendaciones:** la existencia del Núcleo Nocturno y su modo de acción en el Circuito Regulador del Sueño de los mamíferos nocturnos como *Aotus*, debe ser confirmada con estudios neuroanatómicos y neurofisiológicos, donde se examine el mesencefalo y la arquitectura del sueño de mamíferos con diferentes grados de derivación y diferentes hábitos circadianos. La caracterización neuroanatómica y embriológica de mesencefalos de mamíferos generalizados como el ornitorrinco (Monotremata: Ornithorhynchidae: *Ornithorhynchus*) o el equidna (Monotremata: Tachyglossidae: *Tachyglossus* y *Zaglossus*), y de mamíferos nocturnos derivados como los murciélago (Chiroptera) podría brindar mas datos sobre las características ontogénicas y filogenéticas de este núcleo, si existe. Sería interesante también explorar el mesencefalo de un ave, para involucrar a los dinosaurios como "outgroup" en esta filogenia del sueño y el tallo cerebral.

**Material suplementario:** además de las placas mostradas en este artículo, entrando a <http://sites.google.com/site/juanferduque/mesencefalo-aotus-vs-homo-suplemento/>, se puede acceder también a otras placas correspondientes a cortes mesencefálicos de *Aotus* teñidos con la técnica de hematoxilina-eosina y a cortes mesencefálicos de *Homo* y de *Aotus* teñidos con la técnica de inmunohistoquímica para serotonina, no incluidos en este artículo. Estas placas hacen parte de la tesis de la cual se derivó este artículo, y a la misma también se puede acceder desde la página web acabada de mencionar.

#### Agradecimientos

El autor de este artículo quisiera agradecerles a sus padres, particularmente a su papá Álvaro Duque Donoso-MVz, fallecido recientemente, por el indeclinable amor al estudio inculcado durante toda su vida. Se le agradece a los Drs. Martha Isabel Escobar y Hernán José Pimienta del Centro de Estudios Cerebrales, de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, por haber sido unos excelentes

profesores y guías durante del desarrollo de la tesis de la cual el presente artículo es una obra derivada. Se le agradece al personal del Laboratorio de Histología del Departamento de Morfología y del Instituto de Inmunología de la Facultad de Salud, de la Universidad del Valle, por el apoyo prestado durante la realización de la fase de laboratorio de este trabajo.

#### Literatura citada

- Affi A.K. & R.A. Bergman.** 2005. Functional Neuroanatomy: Text and Atlas. McGraw-Hill Professional, 550 pp.
- Alger B.E. & H. Möhler.** 2001. Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission. Springer, 413 pp.
- Arslan, O.** 2001. Neuroanatomical Basis of Clinical Neurology. CRC Press 422 pp.
- Arvidsson U., Cullheim S., Ulfhake B., Ramirez V., Dagerlind A., Luppi P. H., Kitahama K. Jouvét M., Terenius L., & K. Aman.** 1992. Distribution of Enkephalin and its Relation to Serotonin in Cat and Monkey Spinal Cord and Brain Stem. Synapse 11(2): 85-104.
- Aston-Jones G., Chen S., Zhu Y. & M.L. Oshinsky.** 2001. A Neural Circuit for Circadian Regulation of Arousal. Nat Neurosci 4(7): 732-738.
- Ayers S., Baum A., McManus C. & S. Newman, K. Wallston.** 2007. Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine. Cambridge University Press, 968 pp.
- Bazil C.W., Malow B.A. & M.R. Sammaritano.** 2002. Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum. Elsevier Health Sciences, 390 pp.
- Becker, C.J.** 2003. A Modern Theory of Evolution. iUniverse, 392 pp.
- Björn L.O.** 2007. Photobiology: The Science of Life and Light. Springer, 684 pp.
- Bock G. & J.Goode.** 2007. Tinkering: The Microevolution of Development. John Wiley and Sons, 289 pp.
- Bolam, J.P.** 1993. Experimental Neuroanatomy: A Practical Approach. Oxford University Press, 296 pp.
- Borjigin J., Wang M.N & S.H., Snyder.** 1995. Diurnal Variation in mRNA Encoding Serotonin N-acetyltransferase in Pineal Gland. Nature 378 (6559): 783-785.
- Bowers D. & J. Kremers.** 2005. The Primate Visual System: A Comparative Approach. John Wiley and Sons, 382 pp.
- Buijjs R.M., Scheer F.A., Kreier F, Yi C., Bos N., V.D. Goncharuk & A. Kalsbeek.** 2006. Organization of Circadian Functions: Interactions with the Body. Pp 341-360. En Hypothalamic Integration of Energy Metabolism: Proceedings of the 24th International Summer School of Brain Research (Kalsbeek A., Fliers E., Hofman M.A., Swaab D.F., Van-Someren E.J.W. & R.M. Buijjs eds.) Elsevier, 413 pp.
- Butkov N. & T.L. Lee-Chiong.** 2007. Fundamentals of Sleep Technology. Lippincott Williams & Wilkins, 710 pp.



- Büttner-Ennever J.A., Cohen B., Pause M., & W. Fries.** 1988. Raphe Nucleus of the Pons Containing Omnipause Neurons of the Oculomotor System in the Monkey, and its Homologue in Man. *J Comp Neurol* 267(3): 307-321.
- Cardinali D.P. & S.R. Pandi-Perumal.** 2005. Neuroendocrine Correlates of Sleep/wakefulness. Springer, 627 pp.
- Cela-Conde C.J. & F.J. Ayala.** 2007. Human Evolution: Trails from the Past. Oxford University Press. 432 pp.
- Chisholm-Burns M.A., Chisholm M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L., Malone P.M., Kolesar J.M., Rotschafer J.C. & J.T. DiPiro.** 2008. Pharmacotherapy Principles & Practice. McGraw-Hill Professional, 1671 pp.
- Chung J.M., Kevetter G.A., Yeziarski R.P., Haber H.L., Martin R.F. & W.D. Willis.** 1983. Midbrain Nuclei Projecting to Medulla Oblongata in The Monkey. *J Comp Neurol* 214(1): 93-102.
- Crampton, H.E.** 2007. The Doctrine of Evolution: Its Basis and Its Scope. BiblioBazaar LLC, 252 pp.
- Culebras, A.** 1992. Neuroanatomic and Neurologic Correlates of Sleep Disturbances. *Neurology* 42(suppl. 6): 19-27.
- Dahlström A. & K. Fuxe.** 1964. Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain-Stem Neurons. *Acta Physiol Scand Suppl.* 232: 1-55.
- Dawkins R. & Y.Wong.** 2004. The Ancestor's Tale: A Pilgrimage to the Dawn of Evolution. Houghton Mifflin Books, 673 pp.
- de-Arsuaga J.L., Martínez I., Antón M. & R. Gomme.** 2006. The Chosen Species: The Long March of Human Evolution. Blackwell Publishing, 284 pp.
- Dixon D., Cox B., Savage R.J.G., Gardiner B.** 1990. Enciclopedia de Dinosaurios y Animales Prehistóricos. Encuentro Editorial, 312 pp.
- Escobar M.I. & H.J. Pimienta.** 2006. Sistema Nervioso. Editorial Universidad del Valle, Cali-Colombia. 420 pp.
- Fatemi S.H. & P.J. Clayton.** 2008. The Medical Basis of Psychiatry. Springer, 775 pp.
- Fink G.** 2000. Encyclopedia of Stress. Academic Press, 811 pp.
- Fix J.D.** 2007. BRS neuroanatomy. Board Review Series. Philadelphia, Pa. Lippincott Williams & Wilkins. 480 pp.
- Ford S. M.** 1994. Taxonomy and distribution of the owl monkey. Pp. 1 - 56. En: *Aotus: The owl monkey*. 1994. (Baer J.F., Weller R.E. & I.Kakoma eds.) Academic Press, 380 pp.
- Gaspar, P., Heizmann C.W. & J.H. Kaas.** 1993. Calbindin D-28K in The Dopaminergic Mesocortical Projection of a Monkey (*Aotus trivirgatus*). *Brain Res* 603(1): 166-172.
- Gloor, P.** 1997. The Temporal Lobe and Limbic System. Oxford University Press, New York. 865 pp.
- Godefroy O. & J. Bogousslavsky.** 2007. The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke. Cambridge University Press, 648 pp.
- Golan D.E., Tashjian A.H. & A.W. Armstrong.** 2008. Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. Lippincott Williams & Wilkins, 985 pp.
- Graham J., Lin C.S. & J.H. Kaas.** 1979. Subcortical Projections of Six Visual Cortical Areas In The Owl Monkey, *Aotus trivirgatus*. *J Comp Neurol* 187(3): 557-580.
- Gray H., Standring S., Ellis H., Collins P., Berkovitz B.K.B. & C. Wigley.** 2005. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Churchill Livingstone, 1627 pp.
- Gupta B.B., Seidel A., Spessert R., Buttner W., Klauke N., Spanier J., Weber A., Ziemer D. & L. Vollrath.** 1992. In Vitro Effects of Putative Neurotransmitters on Synaptic Ribbon Numbers and N-acetyltransferase Activity in the Rat Pineal Gland. *J Neural Transm Gen Sect* 89(3): 167-178.
- Hall B.K., Strickberger M.W. & B. Hallgrímsson.** 2007. Strickberger's Evolution: The Integration of Genes, Organisms and Populations. Jones & Bartlett Publishers, 760 pp.
- Halliday G. M. & Tork I.** 1986. Comparative Anatomy of the Ventromedial Mesencephalic Tegmentum In The Rat, Cat, Monkey and Human. *J Comp Neurol* 252(4): 423-445.
- Hammer, W.I.** 2007. Functional Soft Tissue Examination and Treatment by Manual Methods. Jones & Bartlett Publishers, 775 pp.
- Heilman, K.M. & E. Valenstein.** 2003. Clinical Neuropsychology. Oxford University Press US, 744 pp.
- Hendelman, W.J.** 2006. Atlas of Functional Neuroanatomy. 270 pp.
- Hobson, J. A.** 1992. Sleep And Dreaming Induction and Mediation of REM Sleep by Cholinergic mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 2(6): 759-763.
- Hornung, J.P.** 2003. The Human Raphe Nuclei and the Serotonergic System. *J Chem Neuroanat* 26(4): 331-343.
- Inglis W.L. & P. Winn.** 1995. The Pedunculopontine Tegmental Nucleus Where the Striatum Meets the Reticular Formation. *Prog Neurobiol* 47(1): 1-29.
- Jacobs B.L & E.C. Azmitia.** 1992. Structure and Function of the Brain Serotonin System. *Physiol Rev* 72: 165-229.
- Johnson M.H. & B.J. Everitt.** 2007. Essential Reproduction. Blackwell Publishing, 316 pp.
- Joseph, R.** 1996. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Clinical Neuroscience. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, EUA. 863 pp.
- Kahle, W., Platzer W., Frotscher M. & H. Leonhardt.** 2002. Color Atlas and Textbook of Human Anatomy: In Three Volumes. Thieme Medical Publishers, 420 pp.
- Kardong, K.V.** 2006. Vertebrates: Comparative Anatomy, Function, Evolution. McGraw-Hill Higher Education, 782 pp.
- Kemp T. S.** 2005. The Origin and Evolution of Mammals. Oxford biology. Oxford University Press. 344 pp.
- Latash, M.L.** 2008. Neurophysiological Basis of Movement. Human Kinetics Press, 427 pp.
- Lee-Chiong, T.L.** 2008. Sleep Medicine: Essentials and Review. Oxford University Press US, 720 pp.

- Lessa N.R. & W.F. Scanlon.** 2006. Substance Use Disorders: Substance Use Disorders. John Wiley & Sons, 312 pp.
- Lin J. S., Hou Y., Sakai K. & M. Jouvet.** 1996. Histaminergic Descending Inputs to the Mesopontine Tegmentum and Their Role in the Control of Cortical Activation and Wakefulness in The Cat. *J Neurosci* 16(4): 1523-1537.
- Lytton, W.W.** 2002. From Computer to Brain: Foundations of Computational Neuroscience. Springer, 363 pp.
- Marcolin, M.A. & F. Padberg.** 2007. Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders Karger Publishers, 230 pp.
- Michael-Titus A., Revest P., Shortland P. & R. Britton.** 2007. The Nervous System: Basic Science and Clinical Conditions. Elsevier Health Sciences. 371 pp.
- Monkhouse, S.** 2001. Clinical Anatomy: A Core Text with Self-assessment. Elsevier Health Sciences, 336 pp.
- Monti J.M., Pandi-Perumal S.R., Jacobs B.L. & D.J. Nutt.** 2008. Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects. Springer. 621 pp.
- Norman W.N. & L.F. Hayward.** 2004. The neurobiology of Sleep. Pp. 38-55, En *Clinical Sleep Disorders: The Basics* (P.R. Carney, R.B. Berry & J.D. Geyer, eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 500 pp.
- Newman D. B. & C. Y. Ginsberg.** 1994. Brainstem Reticular Nuclei That Project to The Thalamus in Rats: A Retrograde Tracer Study. *Brain Behav Evol* 44(1): 1-39.
- Ouichou A., Zitouni M., Raynaud F., Simonneaux V., Gharib A. & P. Pevet.** 1992. Delta-Sleep-Inducing Peptide Stimulates Melatonin, 5-methoxytryptophol and Sertotonin Secretion from Perfused Rat Pineal Glands. *Biol Signals* 1(2):65-77.
- Pace-Schott E.F., Solms M., Blagrove M. & S. Harnad.** 2003. Sleep and Dreaming: Scientific Advances and Reconsiderations. Cambridge University Press, 374 pp.
- Pandi-Perumal S.R. & D.P. Cardinali.** 2007. Melatonin: From Molecules to Therapy. Nova Publishers, 906 pp.
- Paxinos, G. & J.K. Mai.** 2004. The Human Nervous System. Elsevier Academic Press, 1366 pp.
- Pough F.H., Janis C.M. & J.B. Heiser.** 2004. Vertebrate Life. Prentice Hall PTR, 752 pp.
- Pritchard T.C. & K.D. Alloway.** 1999. Medical Neuroscience. Hayes Barton Press, 448 pp.
- Reuter L. E. & B.L. Jacobs.** 1996. Changes in Forebrain Serotonin at the Light-Dark Transition Correlation With Behaviour. *Neuroreport* 7(5): 1107-1111.
- Rotenberg, V.S.** 2006. REM Sleep Function and Brain Monoamine Regulation. Pp. 27-35, En *Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach* (Lader M.H., Cardinali D.P. & S.R. Pandi-Perumal eds.). Springer Birkhäuser, 309 pp.
- Rozhok, A.** 2008. Orientation and Navigation in Vertebrates. Springer, 164 pp.
- Sandyk, R.** 1995. The Pineal Gland, Cataplexy, and Multiple Sclerosis. *Int J Neurosci* 83(3-4): 153-163.
- Seward, A.C.** 2007. Darwin and Modern Science. Read Books, 624 pp.
- Shneerson, J.M.** 2005. Sleep Medicine: A Guide to Sleep and Its Disorders. Blackwell Publishing, 325 pp.
- Shirmani P.J. & W.J. Schwartz.** 1995. Towards a Molecular Biology of the Circadian Clock and Sleep of Mammals. *Adv Neuroimmunol* 5(2): 217-230.
- Shives, L.R.** 2007. Basic Concepts of Psychiatric-Mental Health Nursing. Lippincott Williams & Wilkins, 768 pp.
- Schrage, C.G.** 2007. On The Time Scale of New World Primate Diversification. *Am J Phys Anthropol* 132(3): 344-354.
- Shumway-Cook A. & M.H. Woollacott.** 2007. Motor Control: Translating Research into Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 612 pp.
- Siegel, A., Sapru H.N. & H. Siegel.** 2005. Essential Neuroscience. Lippincott Williams & Wilkins, 576 pp.
- Siegel, G. J. R. Albers W., Brady S. & D.L. Price.** 2006. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. Amsterdam: Academic Press. 992 pp.
- Soares, J.C. & A.H. Young.** 2007. Bipolar Disorders: Basic Mechanisms and Therapeutic Implications. CRC Press, 420 pp.
- Steininger, T. L., Rye D. B. & B. H. Wainer.** 1992. Afferent Projections to the Cholinergic Pedunculopontine Tegmental Nucleus and Adjacent Midbrain Extrapyramidal Area in the Albino Rat. I. Retrograde Tracing Studies. *J Comp Neurol* 321(4): 515-543.
- Steriade, M., McCarley W.** 1990. Brainstem Control of Wakefulness and Sleep. Plenum Press, 499 pp.
- Steriade, M.** 2003. Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy. Cambridge University Press, 522 pp.
- Steriade, M. & W. McCarley.** 2005. Brain Control of Wakefulness and Sleep. Springer, 728 pp.
- Sternberg, R.J. & J.C. Kaufman.** 2002. The Evolution of Intelligence. Lawrence Erlbaum Associates, 390 pp.
- Tucker, D.M.** 2007. Mind from Body: Experience from Neural Structure. Oxford University Press US, 336 pp.
- Villar, M. J.** 1994. New Concepts Relating to Histochemistry of the Serotonergic Neural Systems of The Raphe Nucleus. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 40(4): 293-300.
- Wang, Q.P., Ochiai H. & Y. Nakai.** 1992. GABAergic Innervation of Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus of The Rat Studied by Electron Microscopy Double Immunostaining. *Brain Res Bull.* 29(6): 943-948.
- West-Eberhard, M.J.** 2003. Developmental Plasticity and Evolution. Oxford University Press US, 794 pp.
- White, J.S.** 2008. Neuroscience. McGraw-Hill Professional, 224 pp.
- Wolpert, L.** 2000. What is Evolutionary Developmental Biology? *Novartis Found Symp* 228: 1-14; discussion 46-52.
- Young, P.H., Tolbert D.L.** 2007. Basic Clinical Neuroscience. Lippincott Williams & Wilkins, 384 pp.
- Yudofsky, S.C. & R.E. Hales.** 2007. The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences. American Psychiatric Pub, 1332 pp.

Recibido: octubre 15 de 2008.

Aceptado para su publicación: septiembre 30 de 2009.