



Universidad de la República
Licenciatura en Biología Humana

Proyecto de Pasantía de Grado

EFFECTOS DEL HALOPERIDOL SOBRE LAS OSCILACIONES GAMMA DEL EEG

Estudiante: Diego Gallo

Tutor: Pablo Torterolo

Orientador de Pasantía: Pablo Torterolo

Co-orientador: Santiago Castro

Lugar de realización:

Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina.

RESUMEN

Durante los procesos cognitivos, distintas áreas corticales interactúan intensamente entre sí y con regiones subcorticales como el tálamo. Se ha postulado que las oscilaciones en la banda gamma de frecuencia (30 a 45 Hz) del electroencefalograma (EEG) son producto de estas interacciones, y por lo tanto están involucradas en las funciones cognitivas. Tanto los procesos cognitivos, como la actividad gamma cortical y su acoplamiento entre áreas corticales, son radicalmente diferentes al pasar de la vigilia al sueño.

Numerosos grupos neuronales y neurotransmisores participan tanto en la regulación de la vigilia, como en los procesos cognitivos asociados a esta. El sistema dopaminérgico es uno de ellos. Agonistas dopaminérgicos tienen un efecto promotor de una vigilia motivada, mientras que los antagonistas producen el efecto contrario. No obstante, aún se desconoce si el sistema dopaminérgico participa en la regulación de la banda gamma. Por esta razón, el objetivo del proyecto se centra en caracterizar el rol del sistema dopaminérgico en la modulación de la banda gamma de frecuencias del EEG.

Para llevar a cabo este propósito, se estudió el efecto de altas dosis (4 mg/kg, i/m) de haloperidol (antagonista de los receptores dopaminérgicos) en 4 gatos preparados crónicamente para polisomnografía. Posteriormente se analizó la potencia espectral y conectividad inter-cortical mediante el “*phase lag index*” (PLI), de la banda gamma durante vigilia, sueño y bajo los efectos del haloperidol. Evidenciamos un desplazamiento del valor máximo de potencia gamma hacia valores más bajos de frecuencia, generando aumentos en la potencia incluso en la banda beta de frecuencias del EEG. De manera similar, el valor máximo de PLI de la banda gamma se da a valores más bajos de frecuencia luego de la administración de haloperidol.

Se concluye que el sistema dopaminérgico posee un rol modulador de la banda gamma de frecuencias.

Palabras clave: Dopamina, EEG, monoaminas, sueño

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES..... | 5 |
| 1.1 Ciclo Sueño-Vigilia..... | 5 |
| 1.2 Sistemas activadores..... | 5 |
| 1.3 Integración en el procesamiento de la información y la banda gamma..... | 6 |
| 1.4 Banda gamma y ciclo Sueño-Vigilia..... | 7 |
| 1.5 Sistema dopaminérgico..... | 8 |
| 1.6 Haloperidol..... | 9 |
| 2. OBJETIVOS..... | 9 |
| 2.1 Objetivo general | 9 |
| 2.2 Objetivos específicos | 9 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 9 |
| 3.1 Animales | 9 |
| 3.2 Procedimiento quirúrgico..... | 10 |
| 3.3 Registro polisomnográfico..... | 11 |
| 3.4 Análisis de datos polisomnográficos..... | 11 |
| 3.5 Análisis estadístico..... | 12 |
| 4. RESULTADOS..... | 12 |
| 4.1 Identificación de estados luego de la administración de haloperidol..... | 12 |
| 4.2 Efecto del haloperidol sobre los tiempos totales de Vigilia y Sueño..... | 13 |
| 4.3 Alteraciones en la potencia de la banda gamma..... | 15 |
| 4.4 Alteraciones en el “ <i>phase lag index</i> ” (PLI) de la banda gamma..... | 17 |
| 5 DISCUSIÓN..... | 18 |
| 5.1 Modificaciones de los tiempos totales de Vigilia y Sueño..... | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2 Alteraciones de las características de las bandas beta y gamma..... | 19 |
| 6. CONCLUSIONES | 19 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 20 |

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 Ciclo Sueño-Vigilia

El ciclo sueño-vigilia es el ritmo biológico más evidente en las aves y los mamíferos. Dicho ciclo está compuesto por dos estados comportamentales: la vigilia (W, del inglés “wakefulness”) y el sueño, que poseen diferencias tanto fisiológicas como comportamentales (Mondino et al., 2022). El ciclo sueño-vigilia presenta un ritmo circadiano. El marcapaso o reloj interno de este ritmo es el núcleo supraquiasmático, el cual está modulado por la luz a través de proyecciones provenientes de la retina (Mistlberger, 2005).

El sueño se puede definir como un estado reversible donde la respuesta y la interacción con el medio se encuentran disminuidas. Durante este se distinguen dos grandes estados: el sueño no-REM (NREM) o sueño lento, y el sueño REM (del inglés: “rapid eye movements”) (Mondino et al., 2022).

Los estados de W y sueño, tanto en animales como en seres humanos, se pueden distinguir mediante la polisomnografía. Esta consiste en el registro simultáneo del electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) (Mondino et al., 2022). A nivel del EEG, la W se caracteriza por una activación del neocortex, evidenciado por un aumento de la frecuencia y una disminución de la amplitud del trazado. Esto se acompaña de un tono muscular elevado, reflejado en la alta amplitud en el EMG.

El sueño NREM presenta en forma característica un EEG con ondas de baja frecuencia (0.5 a 4 Hz) y alta amplitud, así como por la presencia de husos de sueño (11 a 16 Hz), ambos generados por la actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales.

En forma periódica y siempre precedida de NREM, se ingresa al estado de sueño REM (Aserinsky & Kleitman, 1953). A pesar de que el sueño REM es profundo, el EEG es similar al de W (por esa razón también se denomina sueño paradójico). A su vez, se pueden observar los movimientos oculares rápidos registrados en el EOG y una baja amplitud en el EMG que refleja la atonía muscular (Mondino et al., 2022).

1.2 Sistemas activadores

Los sistemas activadores (SA) son grupos neuronales heterogéneos, cuyas proyecciones se encargan de activar el EEG, y producir el despertar comportamental característico de la W (Vanini & Torterolo, 2021). Se encuentran ubicados en regiones específicas de la formación reticulada mesopontina, hipotálamo pósterolateral y del cerebro basal anterior, áreas reticulares desde el punto de vista histológico (Vanini y Torterolo 2021; Torterolo, Monti, et al., 2019). Los distintos grupos envían sus proyecciones ascendentes hacia el tálamo y la corteza, a través de 2 vías. La vía dorsal, que proyecta de manera directa hacia el tálamo (Hallanger et al., 1987; Satoh & Fibiger,

1986), y la vía ventral proyecta hacia el hipotálamo lateral, el cerebro basal y a la corteza cerebral (Vanini y Torterolo 2021; Torterolo et al., 2019). Los subgrupos neuronales que contribuyen a la generación de la W están constituidos por neuronas colinérgicas mesopontinas y del cerebro basal anterior, hipocretinérgicas del hipotálamo postero-lateral, noradrenérgicas del locus coeruleus, serotoninérgicas del rafe dorsal y medial, dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) y sustancia negra pars compacta (SNpc), e histaminérgicas del núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior.

La actividad de los SA, así como la liberación de sus neurotransmisores a la hendidura sináptica, es máxima durante la W y disminuye durante el sueño NREM. Sin embargo, la actividad de los distintos componentes de los SA difiere notablemente durante el sueño REM. Durante este estado, las neuronas monoaminérgicas disminuyen su frecuencia de descarga (neuronas REM off) a excepción de las neuronas dopaminérgicas. Por otro lado, las neuronas colinérgicas aumentan su descarga durante este estado comportamental (neuronas REM on).

De esta manera, los distintos grupos neuronales que conforman los SA actúan de forma complementaria para modular el nivel de vigilancia y las funciones cognitivas. Es importante destacar que la W es un estado altamente heterogéneo, donde la actividad de los distintos componentes del sistema activador varía según el tipo o nivel de W (Torterolo et al., 2019). A modo de ejemplo, las neuronas noradrenérgicas parecen presentar un papel preponderante durante la W que sostiene procesos atencionales, mientras que las neuronas dopaminérgicas e hipocretinérgicas promueven la W en respuesta a estímulos motivadores-recompensantes (Vanini y Torterolo 2021).

1.3 Integración en el procesamiento de la información y la banda gamma

Podemos considerar al cerebro como un conjunto de redes neurales altamente distribuidas, en el que las operaciones se ejecutan de forma secuencial y/o sincrónica, careciendo de un único centro de coordinación (Rodríguez et al., 2004; Singer, 2007). De esta manera, el cerebro integra la actividad neuronal que ocurre en diferentes áreas corticales y subcorticales en un momento dado, proporcionando una experiencia unificada. A modo de ejemplo, distintas áreas corticales visuales procesan distintos aspectos de una imagen (color, forma, tamaño, movimiento por el campo visual, etc.); sin embargo, estos aspectos se perciben en forma integrada. El intento por comprender los mecanismos que se encargan de esta unificación se conoce como el problema de la integración neuronal y es uno de los interrogantes más importantes que la neurociencia cognitiva tiene para resolver (von der Malsburg, 1995; von der Malsburg & Schneider, 1986).

Singer & Gray (1995) propusieron que, si las descargas de neuronas se sincronizan entre sí, participan en la codificación de información relacionada. De esta manera, grupos distribuidos de neuronas que codifican una característica particular, serían identificables como miembros de un conjunto, porque sus respuestas contendrían episodios durante los cuales sus descargas son

sincrónicas. Posteriormente, Siegel et al., (2012) propusieron que las oscilaciones a frecuencias específicas correlacionadas entre circuitos corticales distribuidos pueden funcionar como índices o huellas digitales de las interacciones que sostienen los procesos cognitivos. En relación a esto, se ha visto que la banda gamma de frecuencias del EEG, es crítica para la integración en el procesamiento de la información y actividades cognitivas.

Se considera que esta banda de frecuencias está compuesta por oscilaciones que van de 30 a 100 Hz, siendo común su división en gamma baja (30-50 Hz) y gamma alta (50-100 Hz). La frecuencia más importante para la fenomenología cognitiva estaría alrededor de los 40 Hz (Bressler et al., 1993; Llinás & Ribary, 1993; Torterolo, Castro-Zaballa, et al., 2019). Un aumento en la potencia gamma generalmente aparece durante comportamientos que se caracterizan por el procesamiento cognitivo de percepciones externas o pensamientos e imágenes generados internamente (Uhlhaas et al., 2009; Rieder et al., 2010; Uhlhaas et al., 2011). También se ha observado actividad gamma durante la W alerta o atenta no solo en humanos, sino también en animales (Bouyer et al., 1981; Llinás y Ribary, 1993; Tiitinen et al., 1993; Steriade et al., 1996; Maloney et al., 1997; Castro et al. 2013, 2014, 2018; Cavelli et al., 2015).

Distintas observaciones han llevado a la hipótesis de que las interneuronas corticales GABAérgicas parvalbúmina positivas juegan un papel crítico en las oscilaciones gamma (Buzsáki et al., 2012; Galarreta & Hestrin, 1999; Whittington et al., 1995; Ylinen et al., 1995). La estimulación rítmica de estas interneuronas mediante optogenética es capaz de generar oscilaciones en la frecuencia gamma (30–60 Hz), pero no en otras frecuencias (Cardin et al., 2009). De manera análoga, la inhibición de las interneuronas GABAérgicas parvalbúmina positivas por medio de la misma técnica, suprime las oscilaciones gamma mientras que otras frecuencias no resultan afectadas (Sohal et al., 2009).

1.4 Banda gamma y ciclo Sueño-Vigilia

La actividad de la banda gamma, así como las funciones cognitivas, varían en las distintas etapas del ciclo sueño-vigilia. Esta aumenta con la activación cortical; por ejemplo, los estímulos táctiles aumentan la actividad gamma en las áreas sensitivas somáticas y el área asociativa parietal posterior (Bauer et al., 2006). De esta manera, la actividad gamma cortical es máxima durante la W. La misma se pierde progresivamente durante las diferentes etapas del sueño NREM. De manera interesante, durante el sueño REM (etapa donde en la cual ocurre la mayor parte de la actividad onírica (Dement & Kleitman, 1957; Pace-Schott, 2010)), la actividad gamma local aumenta, mientras que la comunicación entre áreas alejadas del cerebro a esta frecuencia cae a sus valores mínimos (Castro et al., 2013, 2014, 2018; Cavelli et al., 2015, 2018). Es nuestra hipótesis que las modificaciones de los sistemas de neuromodulación que ocurren durante el ciclo sueño-vigilia, cumplen un rol en la generación, mantenimiento y modulación de los procesos cognitivos, y, por ende, de los componentes de alta frecuencia del EEG. En relación a este punto, se ha observado

que el bloqueo colinérgico muscarínico no altera la actividad gamma durante la W (Castro-Zaballa et al., 2019), lo cual sugiere que los sistemas monoaminérgicos (dopaminérgicos, noradrenérgicos, etc.) podrían ser responsables de modular la actividad gamma cortical (Cavelli et al., 2018; Torterolo, Monti, et al., 2016).

1.5 Sistema dopaminérgico

Las neuronas dopaminérgicas a nivel del sistema nervioso central se encuentran presentes en la SNpc y VTA. Las neuronas dopaminérgicas de la SNpc proyectan al estriado dorsal, mientras que las neuronas del VTA proyectan a la corteza prefrontal y al núcleo accumbens (Oades & Halliday, 1987).

Como se mencionó previamente, las neuronas dopaminérgicas forman parte de los SA, presentando un rol central en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos aumentan o disminuyen, respectivamente, la W (Monti et al., 2017). Drogas que inhiben la recaptación de dopamina (como la cocaína) o aumentan su liberación (como las anfetaminas), incrementan la W. Por esta causa, los fármacos que elevan los niveles sinápticos de dopamina son de primera línea en el tratamiento de la hipersomnia (Nishino & Mignot, 1997). De esta manera, la dopamina ejerce un rol regulador sobre la W.

No obstante, se ha evidenciado que la dopamina también posee un rol fundamental en la generación del sueño REM (Crochet & Sakai, 1999; Dzirasa et al., 2006). Un aumento de la concentración de dopamina extracelular genera un estado de W con características electroencefalográficas similares al sueño REM (Dzirasa et al., 2006). Por otro lado, ratones carentes de dopamina exhiben una fuerte supresión del sueño REM. Esta supresión del sueño REM puede ser revertida frente a la administración de Quinpirole, un agonista D2 (Dzirasa et al., 2006). De esta manera, la activación de la vía D2 parece ser necesaria para la generación de sueño REM.

Consistente con esta información, pacientes con patologías en las cuales se encuentra alterada la transmisión sináptica dopaminérgica central, como en la enfermedad de Parkinson o la esquizofrenia, se caracterizan por presentar alteraciones en el sueño, como un aumento de la somnolencia diurna (Adler, 2005), trastornos en el comportamiento del sueño REM (Abbott, 2005; Gagnon et al., 2002) o alteraciones en la arquitectura del sueño (O'Brien et al., 2003).

Asimismo, estas patologías también son acompañadas por un déficit cognitivo (Zweig et al., 2016). En un modelo de enfermedad de Parkinson, el cual consiste en la generación de lesiones unilaterales de la SNpc, se observan alteraciones en la potencia y coherencia gamma durante la W en cortezas ipsilaterales a dicha lesión (Cavelli et al., 2019). Sin embargo, son pocas investigaciones que relacionan al sistema dopaminérgico con la modulación de la banda gamma de frecuencias.

1.6 Haloperidol

El haloperidol es una butirofenona antagonista de los receptores dopaminérgicos. Es considerado un antipsicótico de primera generación de alta potencia (Monti et al., 2017), siendo utilizado como tratamiento para diversas patologías neurales, como la esquizofrenia aguda o crónica, pacientes con síndrome de Tourette, entre otras (Kudo & Ishizaki, 1999). Presenta una acción prolongada en el tiempo, así como una baja latencia de acción (Lacasse et al., 2006). En humanos, se observa que la concentración máxima en el plasma se alcanza unos 20 minutos luego de su administración intramuscular, lo que sugiere una rápida absorción. Asimismo, posee una vida media de 20.7 horas (Cressman et al., 1974). El haloperidol se une a proteínas plasmáticas (92%) y posee una elevada distribución en los distintos tejidos (Wang et al., 2012); debido a sus características lipofílicas, atraviesa libremente la barrera hematoencefálica (Wang et al., 2012). La concentración en el líquido cefalorraquídeo puede ser 10 veces mayor a la plasmática (Beresford & Ward, 1987). El haloperidol es ampliamente metabolizado en el hígado a través de CYP 3A4 y CYP 2D6 (Wang et al., 2012), mientras que solo un 1 % de la dosis administrada es excretado incambiado a través de la orina. Los metabolitos producidos son biológicamente inactivos (Froemming et al., 1989).

Con la hipótesis de que el sistema dopaminérgico modula la actividad gamma del EEG, en el presente trabajo, utilizamos el haloperidol como herramienta farmacológica para su estudio.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Estudiar y caracterizar el rol del sistema dopaminérgico en la modulación de la banda gamma de frecuencias.

2.2 Objetivos específicos:

Analizar la potencia de las oscilaciones de la banda gamma del EEG durante la W y el sueño bajo los efectos de un antagonista de receptores dopaminérgicos.

Estudiar el acoplamiento de las oscilaciones en la banda gamma del EEG durante la W y el sueño en regiones corticales intrahemisféricas bajo las mismas condiciones.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Animales

Se utilizaron 4 gatos (*Felis silvestris catus*) adultos obtenidos de la Unidad de Reactivos y Biomodelos de Experimentación (URBE). Los animales permanecieron en jaulas individuales, con un ciclo luz-oscuridad (12-12 Hs) y temperatura controlada. Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el uso y cuidado de animales de laboratorio (8va edición, National Academy Press, Washington. DC 2010). A su vez, los estudios se realizaron de acuerdo a la Ley Nacional de Experimentación Animal (N° 18.611) y el protocolo experimental fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA) (Exp N° 070153-000089-17). Se realizó el mayor esfuerzo para minimizar el número de animales empleados, y se tomaron medidas para evitarles dolor, incomodidad o estrés.

El modelo animal posee ciertas ventajas experimentales comparativas con estudios en seres humanos, así como con otros animales de experimentación. En cuanto al humano, los registros de superficie (EEG) no permiten una clara localización espacial de la señal, así como la imposibilidad de acceder a áreas subcorticales profundas. En el gato, se puede registrar la actividad eléctrica con electrodos superficiales de corteza (electrocorticograma), así como a regiones subcorticales a través de electrodos profundos. Comparado con los roedores, los gatos poseen áreas de asociación más desarrollada, facilitando el estudio de las funciones cognitivas. Por otro lado, en el gato se visualizan las ondas gamma en los registros crudos de EEG, sin la necesidad de realizar ningún procesamiento de los mismos. En los roedores dichas oscilaciones no se observan con claridad. Lo mismo ocurre en seres humanos cuando se registra el EEG estándar, ya que las oscilaciones de alta frecuencia son filtradas por el cráneo y el cuero cabelludo.

3.2 Procedimiento quirúrgico

Los procedimientos fueron similares a los utilizados previamente por nuestro grupo (Castro-Zaballa et al., 2018; Cavelli et al., 2020; Pascovich et al., 2022).

Los animales previamente a la anestesia, fueron tratados con xilazina (2,2 mg/Kg, i/m.), atropina (0,05 mg/Kg, i/m), antibióticos (ceftriaxona 50 mg/Kg, i/m) y analgésicos (ketoprofeno, 2 mg/Kg, s/c). La anestesia fue inducida con ketamina (15 mg/Kg, i.m.) y mantenida con una mezcla gaseosa de isoflourano (1-3%) en oxígeno. La cabeza del animal se posicionó en un aparato estereotáctico y la calota fue expuesta. Se realizaron perforaciones en el cráneo donde se colocaron macroelectrodos de acero inoxidable (1.4 mm de diámetro) en diferentes áreas corticales y subcorticales, siguiendo las coordenadas estereotácticas del atlas de Berman y Jones (1982). A su vez, se implantó un electrodo indiferente sobre el seno frontal. Utilizando cemento acrílico se fijó en la calota un conector en el que se soldaron los electrodos implantados, así como barras de sujeción para situar al animal en el aparato estereotáctico durante el registro. Finalizada la cirugía, se administró un analgésico c/24 hs por 48 hs (Ketoprofeno, 1mg/Kg, s.c.). Los márgenes de incisión se mantuvieron limpios y se aplicó antibiótico tópico diariamente. Una vez recuperados

de la cirugía, los animales fueron adaptados a las condiciones experimentales, por un período de no menos de dos semanas.

3.3 Registro polisomnográfico

Se realizaron registros polisomnográficos de 2 horas de duración. Estos registros se hicieron para una situación control en ausencia de manipulación farmacológica y para la situación experimental correspondiente a la administración de 4 mg/kg de haloperidol (dosis altas, similar a estudios previos de (Monti, 1968)). En las actividades experimentales se registró simultáneamente la actividad de múltiples áreas corticales con electrodos monopolares. También se registró el EMG de los músculos de la nuca (registrado con electrodos bipolares colocados en forma aguda sobre la piel que cubre los músculos). Los registros se efectuaron en condiciones semirestringidas. La ventaja de esta condición es que las diferencias observadas en el EEG entre los estados comportamentales se deben a diferencias genuinas, no influenciadas por posturas o movimientos, reduciendo también la posibilidad de artefactos.

Las señales bioeléctricas se amplificaron (1000x), filtraron (0,1- 500 Hz), digitalizaron (1024 Hz, 16 bits) y almacenaron en una PC utilizando el software Spike 2 (Cambridge Electronic Design).

3.4 Análisis de los datos polisomnográficos

Los registros obtenidos se estadificaron en W, sueño NREM y sueño REM en épocas de 10 segundos. Se comenzó a realizar la estadificación 15 minutos luego de colocar al animal en el sitio de registro (en la condición control) o de la administración de haloperidol (en la condición farmacológica). La W se identificó por la presencia de EEG activo, caracterizado por presentar una baja amplitud y alta frecuencia de las ondas electroencefalográficas, acompañado por una gran amplitud en el EMG (figura 1A). El sueño NREM fue identificado por la presencia de un EEG caracterizado por presentar ondas lentas de alta amplitud y husos de sueño (11-15 Hz), acompañado por una disminución de la amplitud del EMG. Por último, el sueño REM se encuentra caracterizado por un EEG de baja amplitud y alta frecuencia similar a la W, con la particularidad de la presencia de atonía muscular observada en el EMG.

Se analizó la potencia espectral (índice de sincronización local) para distintas cortezas, el cual nos permite conocer el espectro de frecuencias y el peso de cada una de ellas. La potencia espectral fue obtenida a través de la función p Welch de Matlab (parámetros: window = 1024, noverlap = [], fs = 1024, nfft = 10240), correspondiendo al cálculo de potencias en ventanas de 1 segundo, con una superposición de 0,5 segundos y una resolución de frecuencia de 0,1 Hz. Posteriormente se efectuó el promedio de los resultados. Las señales espectrales obtenidas fueron “blanqueadas” multiplicando la potencia de cada frecuencia por su frecuencia, contrarrestando la tendencia de 1/f.

La potencia se muestra tanto como espectrograma y como histograma de potencia en función de la frecuencia. Las bandas de frecuencia seleccionadas fueron delta (1-4 Hz), theta (5-9 Hz), sigma (10-14 Hz), beta (15-30 Hz) y gamma (30-45 Hz).

También se evaluó el grado de sincronización cortical intrahemisférica. A fin de disminuir la contribución de la conducción de volumen se utilizó el método de “*phase lag index*” (PLI), el cual nos permite conocer el grado de acoplamiento de fase entre 2 series temporales, independiente de la amplitud de las señales. El PLI fue obtenido a través de una función construida en Matlab. En primer lugar, se filtraron las señales crudas en bandas de 5 Hz de ancho, en pasos de 1 Hz, entre 1 y 45 Hz. Se calculó el PLI en ventanas de 10 segundos sin superposición de las mismas, para cada banda de 5 Hz. Posteriormente se efectuó el promedio de los valores obtenidos para cada banda de 5Hz. El PLI se muestra como histograma del PLI en función de la frecuencia, donde se representa la media de cada banda de frecuencia.

3.5 Análisis estadístico

El diseño experimental para todos los grupos fue un diseño pareado, en que, para cada animal, la sesión basal fue el control y se compara con el efecto del haloperidol. Para el análisis de distribución de tiempos totales de sueño y para la comparación de potencia y PLI entre la W y el sueño lento en la banda gamma se empleó el test de Student de una cola, donde se utilizó como criterio para rechazar la hipótesis nula un $p < 0,05$. Para el resto de los análisis se aplicó el test de Student de dos colas, con los mismos criterios.

4. RESULTADOS

4.1 Identificación de estados luego de la administración de haloperidol

En la figura 1A y B se observan imágenes representativas de los distintos estados en condiciones basales, y luego de la administración de haloperidol, respectivamente. Bajo el efecto del haloperidol se distingue un estado de W y dos similares al sueño lento. El primero, Haloperidol-Vigilia (HW), caracterizado por la presencia de EEG activo de baja amplitud y elevada frecuencia, así como una gran actividad muscular esporádica reflejada en el EMG. Nótese la elevada actividad gamma en el espectrograma. El segundo, similar al sueño lento, Haloperidol-NREM (HNREM), con un EEG de gran amplitud y menor frecuencia, así como la presencia de husos de sueño. El tercero denominado estado transicional (HT), también similar al sueño lento, aunque con una elevada actividad gamma, no visualizable en el registro crudo, pero sí en el espectrograma. De esta manera, parece poseer características compartidas de ambos estados previamente mencionados. No se observaron episodios de sueño REM en las dos horas de registro luego de la administración de haloperidol.

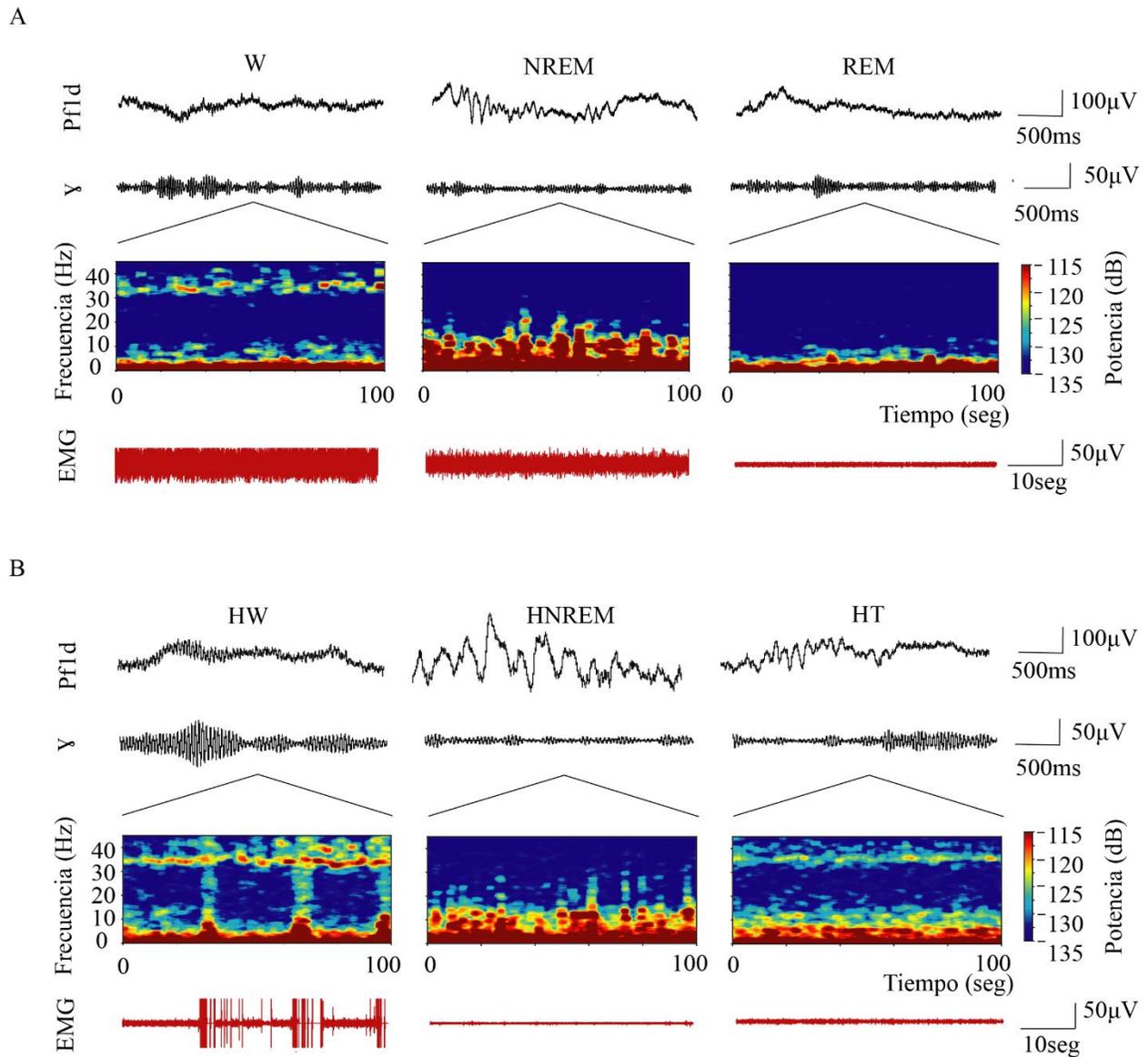


Figura 1. (A) Registros representativos de los distintos estados en la situación control. (B) Registros representativos de los distintos estados en la situación farmacológica. De arriba abajo: Registro crudo de la corteza prefrontal rostral derecha (Pf1d), mismo canal filtrado para la banda gamma de frecuencia (γ) (30-45 Hz), espectrograma de la misma corteza y electromiograma (EMG).

4.2 Efecto del haloperidol sobre los tiempos totales de Vigilia y Sueño

En la figura 2 se muestra un hipnograma, EEG crudo de la corteza prefrontal rostral (Pf1d), espectrograma de la misma corteza y EMG representativo de un animal durante el registro control (fig 2a) y el registro correspondiente a la administración de haloperidol (fig 2b). La administración de haloperidol produjo un aumento no significativo del tiempo transcurrido en sueño ($p=0,13$) a expensas de una disminución de la W ($p=0,15$) (fig 3). En la situación control, del tiempo de sueño

total, un 7,3% consistió en sueño REM, mientras que un 92,7% sueño NREM. Del tiempo de sueño bajo haloperidol un 65% consistió en HNREM y un 35% en HT.

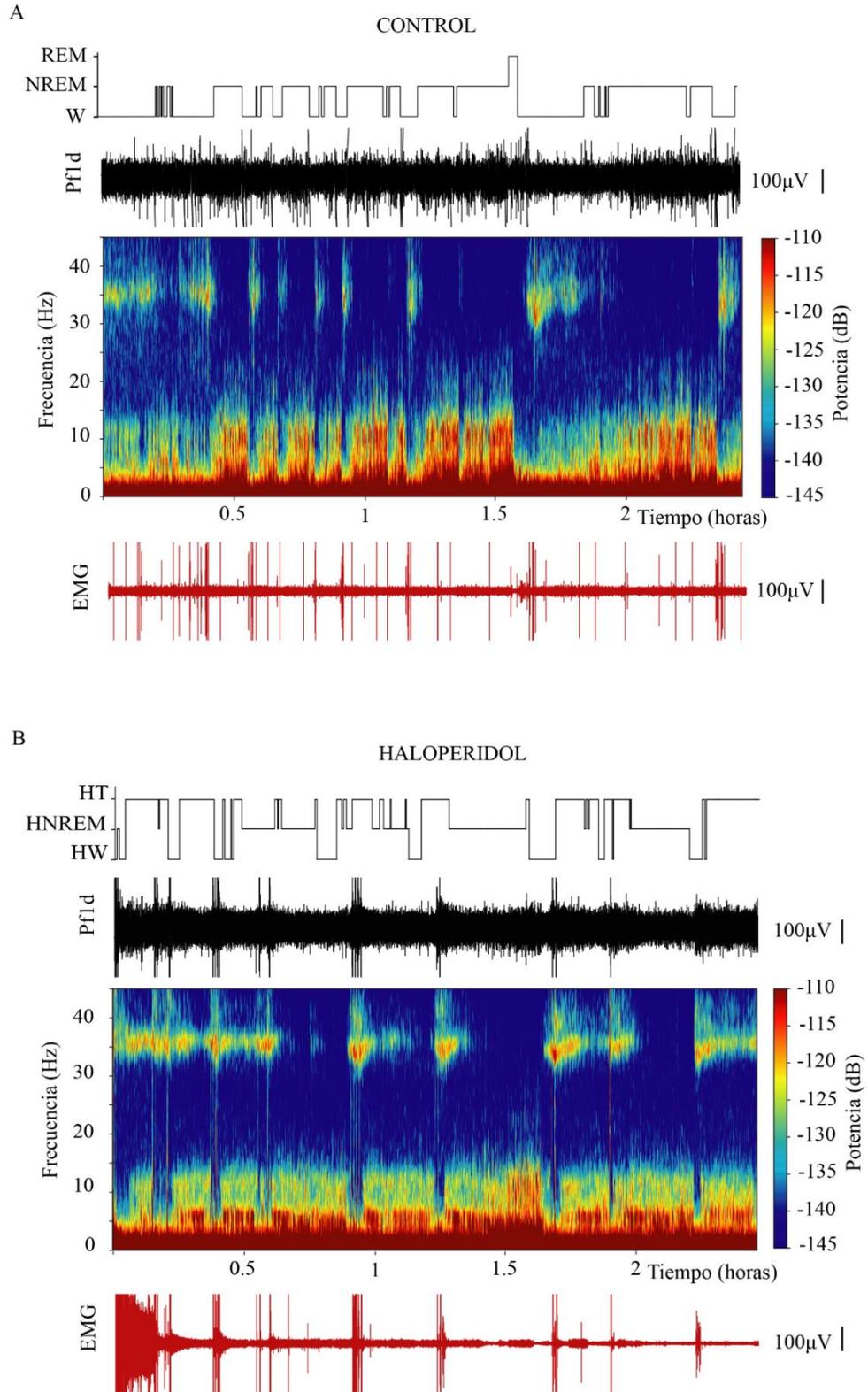


Figura 2. Registros representativos de un animal de experimentación en la situación control (A) y luego de la administración de haloperidol (B). De arriba abajo: Hipnograma, registro crudo de la corteza Pfl1d, espectrograma de la misma corteza y EMG.

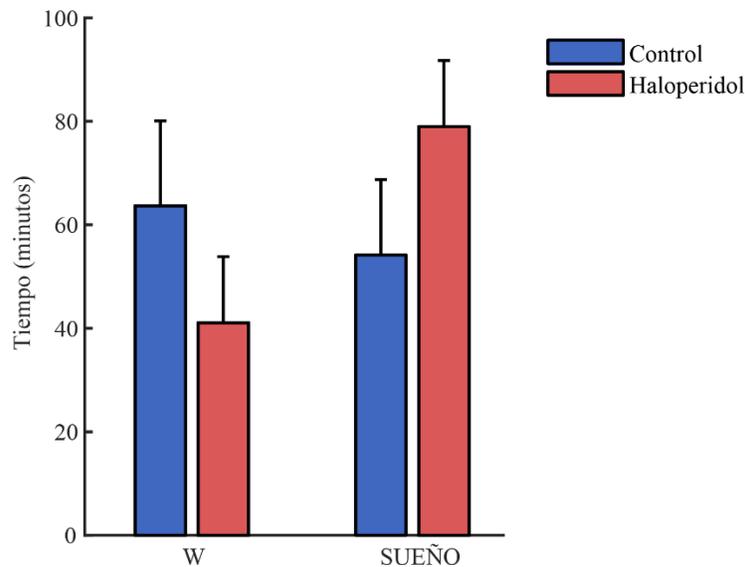


Figura 3. Efecto de la administración i/m de haloperidol sobre la vigilia (W para la situación control y WH para la situación farmacológica) y el sueño (NREM y REM para la situación control, HNREM y HT para la situación farmacológica). En la figura se muestra la media y el error estándar de los datos observados (n=4).

4.3 Alteraciones en la potencia de la banda gamma

La figura 4 muestra la potencia espectral de la corteza parietal posterior derecha (Ppd) durante la W y NREM en la situación control, así como en HW y HNREM en la situación farmacológica. Se excluyó el análisis del estado HT. Consistente con bibliografía previa, los valores de potencia para la banda gamma de frecuencia son mayores durante la W y disminuyen durante sueño NREM ($p=0,013$) (fig 4a). Durante NREM también aumenta la potencia en la banda delta, theta y sigma, característico de este estado comportamental. Resultados similares fueron observados para los estados de haloperidol, con una disminución de la potencia gamma durante HNREM en comparación al estado de HW ($p=0,042$) (fig 4b). Al comparar ambos estados de vigilia, observamos un desplazamiento no significativo del valor máximo de potencia de la banda gamma a valores más bajos de frecuencia durante HW ($p=0.091$) (fig 5a). Asimismo, se observa un aumento de la potencia en la banda beta ($p=0.015$) (fig 4c). No se observan cambios en la potencia para los estados de sueño lento (fig 4d).

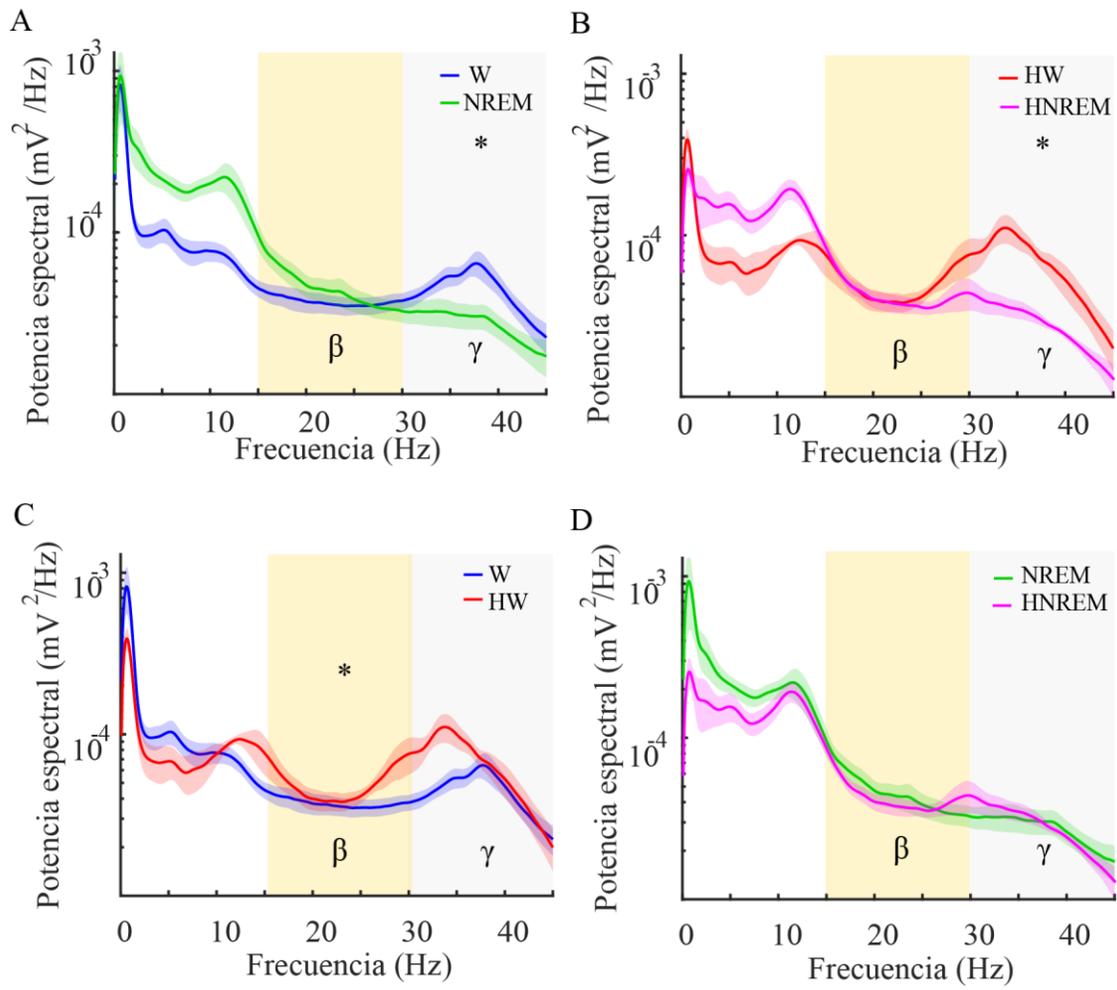


Figura 4. Potencia espectral antes y después de la administración de haloperidol. Cada una de los gráficos muestran la media \pm error estándar (áreas sombreadas) (n=4) de la potencia espectral de la corteza Ppd para la vigilia y sueño lento en la situación control (A) y la situación farmacológica (B). Se comparan ambos estados de vigilia (C) y de sueño lento (D). *, $p < 0.05$.

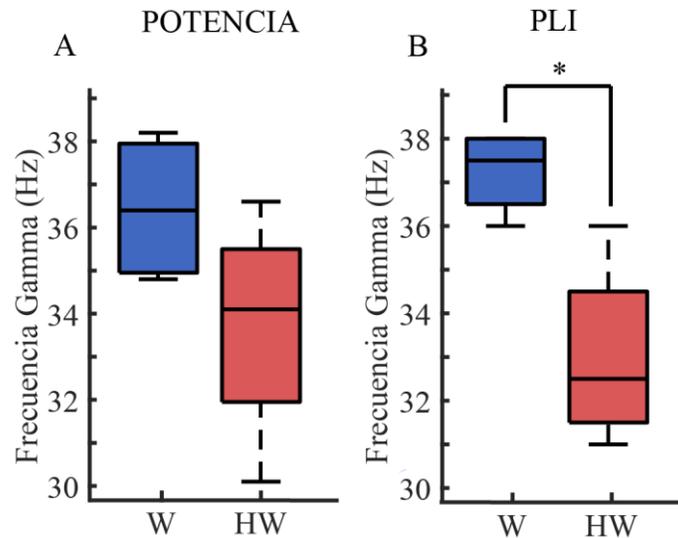


Figura 5. Boxplot de la frecuencia pico de la banda gamma antes y después de la administración de haloperidol. Cada uno de los gráficos muestra la mediana y los cuartiles de los datos (n=4). (A) Modulación de la frecuencia del pico máximo de potencia de la banda gamma. (B) (A) Modulación de la frecuencia del pico máximo de PLI de la banda gamma. *, $p < 0,05$.

4.4 Alteraciones en el “phase lag index” (PLI) de la banda gamma

La figura 6 muestra los valores de PLI entre la corteza Ppd y la corteza visual primaria derecha (V1d) durante W y NREM en la situación control, así como entre HW y HNREM en la situación farmacológica. Como esperábamos, en la situación control los valores de PLI de W con respecto a NREM son significativamente mayores en para valores de la banda gamma baja de frecuencias (gamma 37-40Hz $p < 0,05$) (fig 6a). No obstante, no observamos cambios significativos en la banda gamma completa. En los registros de haloperidol, también observamos un aumento de los valores de PLI durante HW con respecto a HNREM (gamma 33-35Hz $p < 0,05$) (fig 6b). De manera similar a la condición control, los valores de PLI no fueron significativos para la banda gamma completa. Consistente con los valores de potencia, este aumento de los valores de PLI se observa en frecuencias más bajas a las observadas durante W normal, generando una disminución de la frecuencia del valor máximo de PLI ($p = 0,031$) (fig 5b). Estos aumentos de conectividad de la banda gamma de frecuencias durante HW son significativas con respecto a W (gamma 33-35Hz $p < 0,05$) (fig 6c), sin embargo, no existen variaciones significativas para la banda gamma de frecuencias. Tampoco se evidenciaron cambios significativos durante HNREM en comparación con NREM (fig 6d).

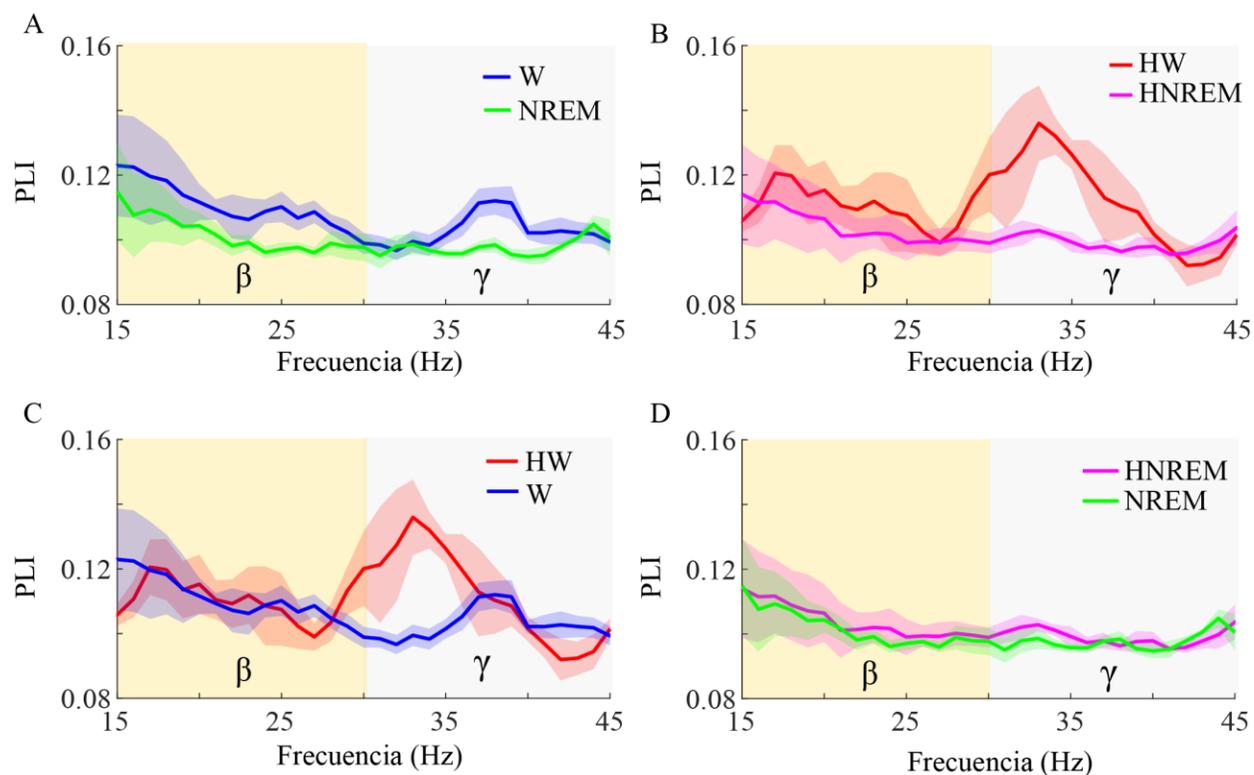


Figura 6. “Phase lag index” antes y después de la administración de haloperidol. Cada una de los gráficos muestran la media \pm error estándar (áreas sombreadas) ($n=4$) del PLI entre la corteza Ppd y la corteza V1d para la vigilia y sueño lento en la situación control (A) y la situación farmacológica (B). Se comparan ambos estados de vigilia (C) y de sueño lento (D).

5 DISCUSIÓN

En el presente estudio, evidenciamos que la administración de haloperidol 4 mg/kg produce una tendencia a aumentar el sueño NREM a expensas de un aumento de la W, así como una alteración de las características de la banda gamma de frecuencias en W. Se observa una disminución del espectro de frecuencia pico de esta banda. De manera similar, el pico de máxima sincronización de la banda gamma entre distintas cortezas también se desplaza a valores más bajos de frecuencia. Asimismo, evidenciamos un aumento de la actividad beta. Ningún cambio fue observado durante el sueño NREM.

5.1 Modificaciones de los tiempos totales de vigilia y sueño

La dopamina es un neurotransmisor que forma parte de los sistemas activadores promoviendo la W (Vanini y Torterolo 2021; Torterolo et al., 2019). Esto es consistente con nuestros resultados, donde la administración de haloperidol, un antagonista de los receptores dopaminérgicos, produce

una tendencia a disminuir la cantidad de tiempo transcurrido en W, así como un aumento de sueño. Las neuronas dopaminérgicas también se encuentran activas durante el sueño REM (Vanini y Torterolo 2021; Torterolo et al., 2019). Ningún episodio de sueño REM fue evidenciado durante los efectos del haloperidol, sin embargo, durante la situación control se evidenció pocos episodios de sueño REM en las primeras 2 horas de registro. En acuerdo con nuestros resultados, un trabajo previo en gatos muestra que el haloperidol 4 mg/kg genera una disminución de la W y sueño REM a expensas de un aumento de sueño NREM (Monti, 1968).

5.2 Alteraciones de las características de las bandas beta y gamma baja

La potencia beta aumenta durante la HW. Estos hallazgos se correlacionan con evidencias previas. Resultados similares se hallaron en roedores, donde la lesión con 6-OHDA unilateral de la sustancia negra pars compacta genera un aumento de la potencia de 20 a 35 Hz en la corteza motora ipsilateral, la cual recibe proyecciones dopaminérgicas del núcleo lesionado (Cavelli et al., 2019). De manera similar, pacientes con enfermedad de Parkinson manifiestan aumentos en la potencia de la actividad beta en regiones motoras. El tratamiento de la enfermedad a través de la terapia de reemplazo dopaminérgico o estimulación cerebral profunda genera una disminución de la actividad beta (Bouthour et al., 2019; Oswal et al., 2013). También se ha observado un gran incremento de la sincronización de la actividad beta en el circuito cortico-ganglios basales-tálamo-cortical (Hammond et al., 2007). Se postula que estas características de la banda beta se correlacionan con la bradiquinesia y la rigidez muscular (Oswal et al., 2013).

La administración de haloperidol también generó alteraciones de la frecuencia pico de la banda gamma, generando un desplazamiento a valores más bajos de frecuencia. Este desplazamiento es visualizado tanto en la potencia como en los valores de PLI. De manera interesante, resultados recientes muestran que la dopamina incrementa la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas paralbúmina positivas de la corteza piriforme (Potts et al., 2022) y motora primaria (Cousineau et al., 2020). Una disminución de la acción de la dopamina durante la W podría estar modulando la frecuencia de descarga de estas interneuronas, observando de esta manera una disminución del pico gamma de frecuencias.

La administración de haloperidol no genera alteraciones del espectro de frecuencias durante el sueño HNREM, similar a resultados previos en un modelo animal de enfermedad de Parkinson (Cavelli et al., 2019). Cabe señalar que las neuronas dopaminérgicas permanecen inactivas durante el sueño NREM, por lo que es intuitivo pensar que la disminución de la acción del sistema dopaminérgico no genere cambios en el espectro de frecuencias del EEG.

6. CONCLUSIONES

En el presente estudio, observamos que la administración intramuscular de 4 mg/kg de haloperidol en gatos produjo una disminución de la W, un aumento del sueño, así como alteraciones en las características de la banda gamma y beta de frecuencias del EEG durante la W. La banda beta presenta alteraciones en su potencia, viéndose un claro aumento de la misma luego de la administración de haloperidol. La banda gamma presenta alteraciones en su frecuencia pico, generando un desplazamiento a valores más bajos de frecuencia. Nuestros resultados sugieren que, el sistema dopaminérgico posee un rol en la modulación de la banda gamma de frecuencias del EEG.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, A. (2005). Neuroscience: While you were sleeping. *Nature*, 437(7063), 1220-1222.
<https://doi.org/10.1038/4371220a>
- Adler, C. H. (2005). Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20 Suppl 11, S23-29.
<https://doi.org/10.1002/mds.20460>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 118(3062), 273-274.
<https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>
- Bauer, M., Oostenveld, R., Peeters, M., & Fries, P. (2006). Tactile spatial attention enhances gamma-band activity in somatosensory cortex and reduces low-frequency activity in parieto-occipital areas. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(2), 490-501. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5228-04.2006>
- Benedetto, L., Peña, F., Rivas, M., Gonzalez, J., Schwarzkopf, N., Torterolo, P., & Ferreira, A. (2020). Sleep and maternal behavior in the postpartum rat after haloperidol and midazolam treatments SPECIAL ISSUE. *Sleep Science*. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200019>
- Beresford, R., & Ward, A. (1987). Haloperidol decanoate. A preliminary review of its

- pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in psychosis.
Drugs, 33(1), 31-49. <https://doi.org/10.2165/00003495-198733010-00002>
- Bressler, S. L., Coppola, R., & Nakamura, R. (1993). Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature*, 366(6451), 153-156.
<https://doi.org/10.1038/366153a0>
- Bouthour W., Mégevand P., Donoghue J. (2019) Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond. *Nat Rev Neurol*, 15(6):343-352.
<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0166-4>.
- Bouyer, J. J., Montaron, M. F., & Rougeul, A. (1981). Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: Cortical and thalamic localizations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(3), 244-252.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90138-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90138-3)
- Bullock, T. H. (1997). Signals and signs in the nervous system: The dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(1), 1-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.1>
- Bullock, T. H., McClune, M. C., Achimowicz, J. Z., Iragui-Madoz, V. J., Duckrow, R. B., & Spencer, S. S. (1995). EEG coherence has structure in the millimeter domain: Subdural and hippocampal recordings from epileptic patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(3), 161-177. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)93347-a](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)93347-a)
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(6), 407-420.
<https://doi.org/10.1038/nrn3241>

- Cantero, J. L., Atienza, M., & Salas, R. M. (2000). [Clinical value of EEG coherence as electrophysiological index of cortico-cortical connections during sleep]. *Revista De Neurologia*, *31*(5), 442-454.
- Cardin, J., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., & Moore, C. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, *459*, 663-667. <https://doi.org/10.1038/nature08002>
- Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., González, J., Monti, J., Falconi, A., & Torterolo, P. (2019). EEG dissociation induced by muscarinic receptor antagonists: Coherent 40 Hz oscillations in a background of slow waves and spindles. *Behavioural Brain Research*, *359*, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.016>
- Castro-Zaballa, S., Cavelli, M. L., Gonzalez, J., Nardi, A. E., Machado, S., Scorza, C., & Torterolo, P. (2018). EEG 40 Hz Coherence Decreases in REM Sleep and Ketamine Model of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 766. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00766>
- Castro, S., Cavelli, M., Vollono, P., Chase, M. H., Falconi, A., & Torterolo, P. (2014). Inter-hemispheric coherence of neocortical gamma oscillations during sleep and wakefulness. *Neuroscience Letters*, *578*, 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.044>
- Castro, S., Falconi, A., Chase, M. H., & Torterolo, P. (2013). Coherent neocortical 40-Hz oscillations are not present during REM sleep. *The European Journal of Neuroscience*, *37*(8), 1330-1339. <https://doi.org/10.1111/ejn.12143>
- Cavelli, M., Castro, S., Schwarzkopf, N., Chase, M. H., Falconi, A., & Torterolo, P. (2015). Coherent neocortical gamma oscillations decrease during REM sleep in the rat. *Behavioural Brain Research*, *281*, 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.050>

- Cavelli, M., Castro-Zaballa, S., Gonzalez, J., Rojas-Líbano, D., Rubido, N., Velásquez, N., & Torterolo, P. (2020). Nasal respiration entrains neocortical long-range gamma coherence during wakefulness. *The European Journal of Neuroscience*, *51*(6), 1463-1477. <https://doi.org/10.1111/ejn.14560>
- Cavelli, M., Prunell, G., Costa, G., Velásquez, N., Gonzalez, J., Castro-Zaballa, S., Lima, M. M. S., & Torterolo, P. (2019). Electrocortical high frequency activity and respiratory entrainment in 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Brain Research*, *1724*, 146439. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146439>
- Cavelli, M., Rojas-Líbano, D., Schwarzkopf, N., Castro-Zaballa, S., Gonzalez, J., Mondino, A., Santana, N., Benedetto, L., Falconi, A., & Torterolo, P. (2018). Power and coherence of cortical high-frequency oscillations during wakefulness and sleep. *The European Journal of Neuroscience*, *48*(8), 2728-2737. <https://doi.org/10.1111/ejn.13718>
- Cressman, W. A., Bianchine, J. R., Slotnick, V. B., Johnson, P. C., & Plostnieks, J. (1974). Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *7*(2), 99-103. <https://doi.org/10.1007/BF00561322>
- Crochet, S., & Sakai, K. (1999). Effects of microdialysis application of monoamines on the EEG and behavioural states in the cat mesopontine tegmentum. *The European Journal of Neuroscience*, *11*(10), 3738-3752. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00760.x>
- Cousineau, J., Lescouzères, L., Taupignon, A., Delgado-Zabalza, L., Valjent, E., Baufreton, J., & Le Bon-Jégo, M. (2020). Dopamine D2-Like Receptors Modulate Intrinsic Properties and Synaptic Transmission of Parvalbumin Interneurons in the Mouse Primary Motor Cortex. *eNeuro*, *7*(3), ENEURO.0081-20.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0081-20.2020>

- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, 53(5), 339-346. <https://doi.org/10.1037/h0048189>
- Dzirasa, K., Ribeiro, S., Costa, R., Santos, L. M., Lin, S.-C., Grosmark, A., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Nicolelis, M. A. L. (2006). Dopaminergic control of sleep-wake states. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(41), 10577-10589. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1767-06.2006>
- Froemming, J. S., Lam, Y. W., Jann, M. W., & Davis, C. M. (1989). Pharmacokinetics of haloperidol. *Clinical Pharmacokinetics*, 17(6), 396-423. <https://doi.org/10.2165/00003088-198917060-00004>
- Gagnon, J. F., Bédard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.585>
- Galarreta, M., & Hestrin, S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature*, 402(6757), 72-75. <https://doi.org/10.1038/47029>
- Hallanger, A. E., Levey, A. I., Lee, H. J., Rye, D. B., & Wainer, B. H. (1987). The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 262(1), 105-124. <https://doi.org/10.1002/cne.902620109>
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, 30(7), 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>
- Kudo, S., & Ishizaki, T. (1999). Pharmacokinetics of haloperidol: An update. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(6), 435-456. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937060-00001>

- Lacasse, H., Perreault, M. M., & Williamson, D. R. (2006). Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *The Annals of Pharmacotherapy*, *40*(11), 1966-1973. <https://doi.org/10.1345/aph.1H241>
- Llinás, R., & Ribary, U. (1993). Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(5), 2078-2081. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.2078>
- Maloney, K. J., Cape, E. G., Gotman, J., & Jones, B. E. (1997). High-frequency gamma electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviors in the rat. *Neuroscience*, *76*(2), 541-555. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00298-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00298-9)
- Malsburg, C. von der. (1995). Binding in models of perception and brain function. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*(4), 520-526. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80014-X](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80014-X)
- Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *49*(3), 429-454. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.01.005>
- Mondino, A., Torterolo, P., & Vanini, G. (2022). Definitions and measurements of the states of vigilance. En *Methodological Approaches for Sleep and Vigilance Research* (pp. 1-16). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85235-7.00002-8>
- Monti, J. M. (1968). The effect of haloperidol on the sleep cycle of the cat. *Experientia*, *24*(11), 1143. <https://doi.org/10.1007/BF02147814>
- Monti, J. M., Torterolo, P., & Pandi Perumal, S. R. (2017). The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Medicine Reviews*, *33*, 51-57.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.05.002>

Munk, M. H., Roelfsema, P. R., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1996). Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5259), 271-274. <https://doi.org/10.1126/science.272.5259.271>

Nishino, S., & Mignot, E. (1997). Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Progress in Neurobiology*, 52(1), 27-78. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(96\)00070-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(96)00070-6)

Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(5), 499-515. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00066-7)

Oades, R. D., & Halliday, G. M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: Neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research*, 434(2), 117-165. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(87\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0165-0173(87)90011-7)

O'Brien, L. M., Ivanenko, A., Crabtree, V. M., Holbrook, C. R., Bruner, J. L., Klaus, C. J., & Gozal, D. (2003). Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Research*, 54(2), 237-243. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000072333.11711.9A>

Oswal, A., Brown, P., Litvak, V. (2013) Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 26(6):662-70. doi: 10.1097/WCO.0000000000000034.

Pace-Schott, E. (2010). The Neurobiology of Dreaming. *Principles and Practice of Sleep Medicine: Fifth Edition*, 563-575. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00048-7>

- Pascovich, C., Castro-Zaballa, S., Mediano, P. A. M., Bor, D., Canales-Johnson, A., Torterolo, P., & Bekinschtein, T. A. (2022). Ketamine and sleep modulate neural complexity dynamics in cats. *The European Journal of Neuroscience*, *55*(6), 1584-1600.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15646>
- Potts, Y., & Bekkers, J. M. (2022). Dopamine Increases the Intrinsic Excitability of Parvalbumin-Expressing Fast-Spiking Cells in the Piriform Cortex. *Frontiers in cellular neuroscience*, *16*, 919092. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.919092>
- Rodriguez, R., Kallenbach, U., Singer, W., & Munk, M. H. J. (2004). Short- and Long-Term Effects of Cholinergic Modulation on Gamma Oscillations and Response Synchronization in the Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10369-10378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1839-04.2004>
- Rieder, M. K., Rahm, B., Williams, J. D., & Kaiser, J. (2011). Human gamma-band activity and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, *79*(1), 39-48.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.08.010>
- Satoh, K., & Fibiger, H. C. (1986). Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: Efferent and afferent connections. *The Journal of Comparative Neurology*, *253*(3), 277-302. <https://doi.org/10.1002/cne.902530302>
- Siegel, M., Donner, T. H., & Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(2), 121-134.
<https://doi.org/10.1038/nrn3137>
- Singer, W. (2007). Binding by synchrony. *Scholarpedia*, *2*, 1657.
<https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1657>

- Singer, W., & Gray, C. M. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, *18*, 555-586.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.003011>
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, *459*(7247), 698-702.
<https://doi.org/10.1038/nature07991>
- Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., & Timofeev, I. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *The Journal of Neuroscience*, *16*(8), 2788-2808. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-08-02788.1996>
- Tiitinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J., & Näätänen, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*, *364*(6432), 59-60. <https://doi.org/10.1038/364059a0>
- Tortorolo, P., Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., Chase, M. H., & Falconi, A. (2016). Neocortical 40 Hz oscillations during carbachol-induced rapid eye movement sleep and cataplexy. *The European Journal of Neuroscience*, *43*(4), 580-589.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13151>
- Tortorolo, P., Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., & Gonzalez, J. (2019). Arousal and normal conscious cognition. En *Arousal in Neurological and Psychiatric Diseases* (pp. 1-24). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817992-5.00001-5>
- Tortorolo, P., Gonzalez, J., Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., Mondino, A., Pascovich, C., Rubido, N., Murillo-Rodríguez, E., & Vanini, G. (2022). Polysomnography in humans and animal

- models. En *Methodological Approaches for Sleep and Vigilance Research* (pp. 17-32). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85235-7.00010-7>
- Tortorolo, P., Monti, J., & Pandi-Perumal, S. R. (2016). *Chapter 1 Neuroanatomy and Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness* (pp. 1-22). <https://doi.org/10.1201/9781315366340-2>
- Tortorolo, P., Monti, J. M., & Vanini, G. (2019). Neurochemistry and Pharmacology of Sleep. En *The Behavioral, Molecular, Pharmacological, and Clinical Basis of the Sleep-Wake Cycle* (pp. 45-83). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816430-3.00004-X>
- Uhlhaas, P. J., Pipa, G., Neuenschwander, S., Wibral, M., & Singer, W. (2011). A new look at gamma? High- (>60 Hz) γ -band activity in cortical networks: function, mechanisms and impairment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 105(1-2), 14-28. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.10.004>
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(2), 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.002>
- Vanini, G., & Tortorolo, P. (2021). Sleep-Wake Neurobiology. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1297, 65-82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_5
- von der Malsburg, C., & Schneider, W. (1986). A neural cocktail-party processor. *Biological Cybernetics*, 54(1), 29-40. <https://doi.org/10.1007/BF00337113>
- Wang, E. H. Z., Mabasa, V. H., Loh, G. W., & Ensom, M. H. H. (2012). Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill. *Neurocritical Care*, 16(1), 170-183. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9643-3>
- Whittington, M. A., Traub, R. D., & Jefferys, J. G. (1995). Synchronized oscillations in

interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373(6515), 612-615. <https://doi.org/10.1038/373612a0>

Ylinen, A., Soltész, I., Bragin, A., Penttonen, M., Sik, A., & Buzsáki, G. (1995). Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus*, 5(1), 78-90. <https://doi.org/10.1002/hipo.450050110>

Zweig, R. M., Disbrow, E. A., & Javalkar, V. (2016). Cognitive and Psychiatric Disturbances in Parkinsonian Syndromes. *Neurologic Clinics*, 34(1), 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.08.010>