

## COMUNICACIONES BREVES

**Manifestaciones oculares en gatos mesencefálicos precoliculares crónicos \***

Ocular behavior in chronic high mesencephalic cats.

JAIME VILLABLANCA

*Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 3170, Santiago, Chile.*

Recibido para publicación el 1º de Marzo de 1966.

El objetivo de los experimentos que se describen ha sido el estudio de la actividad de la pupila, globos oculares y párpados en gatos descerebrados altos y su eventual correlación con el sueño y la vigilia (1). Se han descrito tanto períodos de dilatación (2, 3) como de constricción (2, 4) pupilar en gatos descerebrados; pero ambos fenómenos han sido considerados dependientes de fluctuaciones de la actividad del sistema nervioso simpático y no se habían relacionado con la alternancia vigilia-sueño. Tampoco se ha intentado establecer en esta preparación, relaciones entre la actividad pupilar y los movimientos oculares extrínsecos.

El estudio se realizó en 7 gatos crónicamente preparados con sección completa del mesencéfalo al nivel rostral de los núcleos del III par; en 2 de ellos se removió además todo el cerebro rostral, a excepción de una pequeña "isla" de tejido nervioso constituida por el diencéfalo ventral y la hipófisis (Fig. 1). La supervivencia media de los animales fue de 38,1 días. Esta larga duración permitió la expresión de alternancia vigilia-sueño, en la forma que hemos descrito antes (1) así como de las otras capacidades del sistema nervioso señalada por Bard y Macht (3). En ellos se estudiaron los

fenómenos oculares y se relacionaron con la conducta, el electroencefalograma (EEG) del tronco cerebral registrado mediante macroelectrodos implantados crónicamente en la formación reticular del mesencéfalo caudal y del puente, el electromiograma (EMG) de los músculos de la nuca, la frecuencia cardíaca (EKG) y la respiración. Las técnicas empleadas en las operaciones intracraneales, implantación de electrodos, registros y mantenimiento de los animales han sido detalladas anteriormente (5, 6, 7). Para observar con libertad los globos oculares se colocó un cilindro plástico hueco, similar al utilizado por Berlucchi *et al.* (8) que mantiene los párpados permanentemente abiertos.

En los animales así tratados se realizaron las observaciones que se detallan a continuación.

Mientras los animales permanecían activos, ya sea manteniendo una postura o moviéndose, mostrando una actividad notable en el EMG, los párpados estaban abiertos y las membranas nictitantes retraídas, en tanto que las pupilas estaban ampliamente dilatadas, de modo que el iris era apenas visible (Fig. 2A). Los globos oculares se encontraban simétricamente colocados en el centro de la órbita o, más raramente, mostraban movimientos lentos. En estas circunstancias, se registraba en el EEG del tallo cerebral una actividad rápida de muy bajo voltaje.



Fig. 1. Corte sagital del cerebro de un gato en el cual se practicó transección completa del mesencéfalo a nivel precolicular y además ablación de todo el cerebro rostral excepto una pequeña "isla" constituida por porciones ventrales del diencéfalo y la hipófisis. Tinción: Spielmeyer.

\* Este trabajo fue financiado por la Fuerza Aérea de los Estados Unidos, mediante el Grant AF-AFOSR-63-317 controlado por la Oficina para la Investigación Científica de la Fuerza Aérea dependiente de la Oficina de Investigación Aeroespacial. Ayuda complementaria fue proporcionada por la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Proyecto 62-10) y por la Fundación Rockefeller (Grant 63015) bajo un programa conjunto.



Fig. 2. Ojos de dos gatos preparados crónicamente con sección precolicular, en que se muestran los párpados abiertos y las pupilas ampliamente dilatadas estando el animal despierto (A) y los párpados cerrados (flecha en B) con pupilas en miosis moderada y leve rotación interna del globo ocular (ojo izquierdo en B) mientras el animal duerme.

Tan pronto como la actividad motora disminuía, según lo indicaba el EMG y luego las diversas posiciones de reposo adoptadas por el animal, se observaba primero una disminución de la midriasis y a continuación diversos grados de miosis fluctuantes, acompañados de oclusión palpebral y relajación de las membranas nictitantes (Fig. 2 B). Simultáneamente los globos oculares se movían lentamente en sentido vertical o lateral, y ocasionalmente en forma disociada, vale decir, ora ambos ojos se desplazaban aunque asimétricamente, ora se movía uno sólo. La tendencia persistente de estos movimientos era llevar los globos oculares a un grado progresivo de rotación hacia abajo y adentro. Durante esta etapa no había modificación alguna en el EEG del tronco cerebral.

El síndrome ocular descrito era susceptible de ser modificado por diversos estímulos exteroceptivos o por cambios, aparentemente espontáneos, en el animal. En tales casos se observaba retracción de los párpados y las membranas nictitantes y vuelta rápida de los globos oculares a su posición central y simétrica. Frente a estímulos suficientemente intensos, estas modificaciones oculares eran acompañadas de despertar, manifestado en la conducta y el EMG. Los estímulos acústicos

eran sorprendentemente efectivos para producir la reversión del cuadro ocular, de manera tal que en preparaciones crónicas, aún sonidos extremadamente débiles ocasionaban dilatación pupilar notable. La intensidad de la estimulación requerida para producir tal efecto era mayor cuanto menor era el diámetro pupilar y más largo el tiempo durante el cual se había mantenido.

Si el animal en aparente estado de sueño no era perturbado, la miosis se



Fig. 3. Ojo del mismo gato que aparece en la Fig. 2 (B) en que se muestra la intensa miosis con rotación interna y hacia abajo del globo ocular durante un período de sueño profundo.

acentuaba progresivamente, a la vez que la actividad de los músculos de la nuca continuaba decreciendo. La miosis podía hacerse extrema en cualquier momento, y cuando esto sucedía los ojos estaban constantemente rotados hacia abajo y adentro, de modo que se hacía visible una parte de la esclera superior y la pupila quedaba oculta bajo la membrana nictitante totalmente relajada. Si ésta se dejaba también fuera del cilindro plástico, se encontraba la pupila extremadamente contraída (Fig. 3), de manera que a menudo apenas podía apreciarse, y, a causa de la rotación ocular, apuntaba hacia arriba y la línea media. Este cuadro ocular ocurría en períodos que duraban desde unos pocos segundos hasta un máximo de 20 ó a lo más 25 minutos. Mientras este cuadro estaba presente, el animal estaba completamente atónico, el EMG silente, el EEG de la formación reticular del tronco cerebral exhibía especialmente al nivel del puente descargas agrupadas intermitentes, de voltaje relativamente alto, en la forma que hemos descrito detalladamente en otros trabajos (1, 7) y el EKG se aceleraba. Estas descargas son similares a las descritas en el animal intacto (9). Simultáneamente se observaban sacudidas musculares clónicas breves en cualquier territorio muscular; pero que eran más aparentes en la cara, en donde el compromiso de los músculos extrínsecos del ojo originaba movimientos oculares rápidos (REMs). En conjunto, estas manifestaciones oculares, de conducta y electrofisiológicas corresponden punto por punto —exceptuadas probablemente la aceleración EKG— a las que se observan durante los períodos de sueño profundo, rápido o paradójico, en gatos intactos (4, 8, 9).

En 3 animales practicamos además simpatectomía cervical uni o bilateral y observamos esta actividad ocular dentro de las 48 horas que seguían a la operación. No encontramos modificación fundamental de los fenómenos descritos; la única diferencia apreciable fue una menor midriasis en el lado simpatectomizado y anisocoria durante la miosis, de modo que la pupila del lado desnervado alcanzaba primero la miosis extrema.

Tanto la midriasis como la miosis que hemos observado en estos experimentos suceden simultáneamente con variaciones en la posición de los globos oculares y de

la actividad palpebral, con las cuales integran un síndrome ocular de vigilia y sueño respectivamente, los que, según lo descrito, resultan ser del todo similar a los que exhiben gatos intactos durante la vigilia y el sueño espontáneo (8). Este hecho sugiere fuertemente que los fenómenos oculares en referencia están más bien en relación con las fluctuaciones de la "vigilancia", en el sentido de Head (10), que con variaciones intermitentes de la actividad del sistema simpático (2, 3). La observación que la desnervación simpática de la pupila no modifica fundamentalmente los fenómenos descritos, constituye un argumento adicional importante. También lo es el hecho que la midriasis pueda ser evocada durante la etapa de miosis fluctuante, mediante estímulos exteroceptivos, no nociceptivos, como son los auditivos débiles. De acuerdo con estudios de otros autores (11, 12) es probable que la fluctuación del diámetro pupilar en el animal crónicamente descerebrado se deba a influencias ascendentes provenientes de áreas rostrales del bulbo y de la formación reticular mesencefálica que actúan inhibiendo el tono constrictor de los núcleos de Edinger-Westphal (13).

En gatos descerebrados agudos se ha descrito constricción permanente de la pupila (4) que también observamos en nuestros experimentos. Sin embargo, esta miosis comienza a alternar con midriasis entre el quinto y el décimo día del postoperatorio, cuando el animal entra en cronicidad. Es probable, por consiguiente, que la relativa inercia pupilar del postoperatorio inmediato se deba a la depresión general del sistema nervioso del animal recién descerebrado.

Se han proporcionado numerosos argumentos en pro y en contra de la hipótesis según la cual los REMs del sueño profundo representarían el mirar a los objetos de la actividad onírica (ver 14). Si bien no tenemos pruebas de que los gatos intactos sean capaces de soñar, puede suponerse que la actividad onírica es imposible en animales descerebrados. Contrasta con este razonamiento la observación que los REMs son tan destacados en los gatos descerebrados crónicamente como en los intactos, lo cual sugiere que, a lo menos en el gato, tales movimientos están comandados de mane-

ra exclusiva por estructuras del tallo cerebral caudal. A mayor abundamiento, es posible observar REMs fragmentarios aún en animales con sección prepontina (15, 16), en los cuales la ocurrencia de actividad onírica es tanto o más difícil de concebir. Nuestros hallazgos básicos se oponen pues a la hipótesis (17) de "mirar al objeto en el sueño" ("looking-at-a-dream-picture") como interpretación de los REMs.

Finalmente, las observaciones descritas sugieren que los mecanismos neurológicos del tronco cerebral son mucho más importantes en el control de la actividad pupilar durante el sueño, que lo que se ha supuesto hasta el momento (18, 19, 20). Indican además que se trata de un control de tal manera fino, que permite que las pupilas detecten estímulos exteroceptivos débiles que ni el EMG ni la conducta general del animal son capaces de revelar. Aún más, en vista de que no se ha demostrado la existencia de mecanismos responsables del sueño profundo en el cerebro rostral (ver 7), es posible que la miosis extrema de esta etapa del sueño dependa exclusivamente de estructuras del tallo cerebral caudal.

#### SUMMARY

The following findings in chronic precollicular cats in which ocular manifestations were correlated to behavior, EEG as recorded at mesencephalic and pontine reticular formation, EMG, EKG and respiration, are reported. (1) Pupils were mydriatic, nictitatings and eyelids retracted and eyeballs symmetrically placed in the middle of the orbit, when the cat was awake. (2) A variable myosis and closure of the eyelids was observed when the cat was lying down as if sleeping. (3) An extreme myosis, protruded nictitatings, downward and inward rotation and phasic movements (REMs) of the eyeballs were seen while cats displayed a deep sleep episode; the EMG was silent and the reticular formation EEG showed phasic, grouped waves discharges; the threshold of pupillary response to auditory stimuli was higher. It is concluded that in chronic precollicular

cats there occur pupil and ocular changes which are finely correlated with the sleep-wakefulness alternation and are independent of the sympathetic innervation of the pupil. These changes are in all similar to those occurring in intact, blinded cats (8). This demonstrates that caudal brain stem structures are important in the control of pupil activity during sleep and may be exclusively responsible of ocular changes during deep sleep.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de la Sra. Elena Herrera que ha realizado las preparaciones histológicas y del Ayudante de Laboratorio Sr. Arturo Hermosilla.

#### REFERENCIAS

- 1.— VILLABLANCA, J. — Arch. Biol. Med. Exper. 2:173, 1965.
- 2.— KELLER, A. D. — Am. J. Physiol. 100: 576, 1932.
- 3.— BARD, P. y MACHT, M. B. — En "Neurological Basis of Behavior", A Ciba Foundation Symposium, London, Churchill, 1958, p. 55.
- 4.— JOUVET, M. — Arch. ital. Biol. 100:125, 1962.
- 5.— VILLABLANCA, J.—Science 138:44, 1962.
- 6.— TEASDALL, R. D., VILLABLANCA, J. y MAGLADERY, J. — Bull. Johns Hopkins Hosp. 116:229, 1965.
- 7.— VILLABLANCA, J. — Electroenceph. clin. Neurophysiol. 19:576, 1965.
- 8.— BERLUCCHI, G., MORUZZI, G., SALVI, G. y STRATA, P. — Arch. ital. Biol. 102: 230, 1964.
- 9.— BROOKS, D. C. y BIZZI, E. — Arch. ital. Biol. 101:648, 1963.
- 10.— HEAD, H. — Brit. J. Psychol. 14:126, 1923.
- 11.— BONVALLET, M. y ZBROZYNA, A. — Arch. ital. Biol. 101:174, 1963.
- 12.— ZBROZYNA, A. y BONVALLET, M. — Arch. ital. Biol. 101:208, 1963.
- 13.— KELLER, A. D. — Fed. Proc. 5:55, 1946.
- 14.— OSWALD, I. — "Sleeping and Waking". Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1962.
- 15.— VILLABLANCA, J. — Brain Res. En prensa.
- 16.— JOUVET, M. — Comunicación personal.
- 17.— DEMENT, W. y KLEITMAN, N. — Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9:637, 1957.
- 18.— BREMER, F. — C. R. Soc. Biol. (París), 122:464, 1936.
- 19.— CLAES, E. — C. R. Soc. Biol. (París), 123:1009, 1936.
- 20.— SMITH, W. K. — Anat. Rec. 64 (Supl.): 45, 1936.