

## ANÁLISIS Y REFLEXIÓN SOBRE EL TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM

*Miguel Garzón García*

*Dpto. de Anatomía, Histología y Neurociencia. Universidad Autónoma de Madrid*

### RESUMEN

En este artículo se describen las características fundamentales del Trastorno de Conducta del Sueño REM (RBD), una enfermedad poco frecuente dentro del conjunto de la patología relativa al sueño, pero sumamente interesante desde un doble punto de vista: 1) Es un ejemplo excelente mediante el que mostrar un cuadro clínico en el que la investigación experimental en modelos animales ha contribuido de manera más decisiva al esclarecimiento de los mecanismos neurales básicos de un trastorno del sueño, y 2) Su asociación con otros padecimientos neurológicos degenerativos, en concreto las sinucleopatías, para los cuales el RBD tiene en muchos casos un valor predictivo, le confieren un enorme interés clínico; es un marcador que podría indicar la posibilidad de padecer una sinucleopatía en el futuro. Teniendo en el horizonte estas dos particularidades, se revisan los mecanismos anatomofisiológicos que subyacen al comportamiento motor anómalo que se presenta en el RBD, es decir, la ausencia en estos enfermos de la supresión motora típica del sueño REM, y se argumenta sobre la utilidad de identificar en el futuro biomarcadores sencillos que permitan establecer de manera fiable qué grupo de individuos con RBD tiene más probabilidad de terminar con el tiempo presentando una sinucleopatía.

### 1. INTRODUCCIÓN

La investigación de las bases neurobiológicas del sueño es un área fascinante dentro de la Neurociencia. Pocos fenómenos fisiológicos han despertado desde el inicio de los tiempos tanto interés en el ser humano como el sueño (para revisión ver Bové, 2015). Fue contemplado y percibido, no obstante, como un estado misterioso, indescifrable y casi mágico hasta hace menos de un siglo. La pérdida de la conciencia que lo caracteriza, junto a la existencia en él de una actividad mental rica y compleja -patente en las ensoñaciones-, propiciaron ese halo de enigma que, unido a la ausencia de herramientas objetivas con que estudiarlo, hicieron del sueño un gran desconocido, más vinculado a la adivinación y al esoterismo que a la Medicina o cualquier otra disciplina científica. Únicamente cuando existió la posibilidad de registrar la actividad eléctrica cerebral con el electroencefalograma (EEG), comenzó el abordaje científico en el estudio del sueño, el estado comportamental en el que el ser humano se pasa aproximadamente un tercio de su vida.

Berger (1929) realizó en 1929 el primer EEG en humanos, donde demostró que la actividad eléctrica cerebral es cambiante a lo largo del sueño y además es diferente de la existente durante la vigilia. En los apenas 90 años que han transcurrido desde entonces se han hecho avances cruciales en el conocimiento del sueño como fenómeno biológico, las estructuras del sistema nervioso que lo sustentan y regulan, su integración con la vigilia de manera natural en un ciclo regulado homeostáticamente que en los humanos es circadiano, y también los mecanismos que subyacen a algunas de las enfermedades del sueño (Pelayo et al., 2010). El progreso en este período ha sido muy

extenso debido en gran parte, al igual que ha sucedido en otras áreas de la Neurociencia, al enfoque multidisciplinar del estudio. Y en la actualidad, la investigación del sueño da cabida a científicos con perfiles formativos muy diversos, desde las áreas básicas más clásicas como pueden ser la anatomía, fisiología, farmacología o biología molecular, especialidades clínicas como la neurología, neurofisiología, psiquiatría, psicología o neumología, e incluso algunas otras como la cronobiología o la neurocomputación.

Los trastornos del sueño tienen una prevalencia alta en las sociedades occidentales y son un problema grave de salud pública. Se estima que aproximadamente la mitad de la población presenta o ha presentado en algún momento de su vida un trastorno del sueño. En España en concreto se estima que afectan a un tercio de la población y que están relacionados con el 20% de los accidentes de tráfico, aunque no hay estadísticas a nivel nacional. Además, estas enfermedades tienen un gran impacto económico y social debido precisamente a la siniestralidad en accidentes de tráfico por quedarse dormido conduciendo, a la accidentalidad laboral, y en último término a la baja productividad que origina tener un sueño no reparador. El panorama actual en la investigación sobre el sueño es muy alentador. Pese a los sólidos descubrimientos hechos hasta el momento, existen todavía numerosos interrogantes sin resolver tanto en lo concerniente al sueño normal, a las enfermedades propias del sueño y también a las anomalías que aparecen en el sueño en otras muchas enfermedades que no lo afectan de forma primaria. Por otra parte, en los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías de estudio, como v.g. la optogenética o los animales manipulados genéticamente, cuya aplicación al estudio del sueño puede revelar en el futuro importantes aspectos del mismo (Salín-Pascual, 2015; Mander et al., 2016).

En el presente trabajo detallaremos cómo la experimentación básica en modelos animales sobre los mecanismos de supresión motora durante el sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM) ha ayudado en época muy reciente a entender la fisiopatología del Trastorno de conducta del sueño REM, una de las enfermedades del sueño más curiosas que ha sido descrita. Esta enfermedad constituye en sí misma el paradigma de un trastorno del sueño explicable por el deterioro o mal funcionamiento de estructuras encefálicas concretas, y reproducible en el laboratorio por la lesión experimental de esas estructuras.

## **2. LA ATONÍA MUSCULAR DURANTE EL SUEÑO REM**

El sueño REM se distingue por ser la fase del ciclo vigilia-sueño en la que ocurre la actividad onírica más florida, en forma de ensoñaciones vívidas, con un contenido sensorial abundante, especialmente de la modalidad visual, y generalmente con un hilo argumental o narrativo bien definido. La actividad mental durante el sueño REM es, pues, intensa, aunque desde el punto de vista cualitativo sea llamativamente distinta a la propia de la vigilia; durante los ensueños están ausentes los procesos reflexivos, hay una intensa carga emocional, las imágenes son en muchos casos incongruentes e incluso grotescas y fácilmente cambiantes, en contextos que son ilógicos o extravagantes. En definitiva, cuando somos capaces de recordar el contenido de nuestros sueños una vez estamos despiertos, solemos reconocer lo absurdo de gran parte de lo que en ellos acontece si se percibe desde la consciencia de la vigilia, pese a que mientras estamos soñando nos parezcan situaciones totalmente coherentes y racionales. Esta vigorosa actividad mental característica del sueño REM, que cursa paralela a una intensa activación del EEG, contrasta con la presencia de una supresión prácticamente total de la musculatura esquelética, a excepción de algunos músculos respiratorios y la musculatura ocular responsable de los movimientos oculares rápidos que dan nombre al sueño REM (Garzón y De Andrés, 1997; Manquillo et al., 1998; Reinoso-Suárez et al., 2001; Brown et al., 2012). Es decir, el sueño REM es un estado en el que el cerebro presenta una gran actividad, pero el cuerpo está paralizado. Es un escenario chocante, ya que los sistemas motores centrales presentan también una gran actividad, y es únicamente la hiperpolarización de las motoneuronas lo que causa la atonía muscular que paraliza al individuo (Nakamura et al., 1978). O dicho de otra manera, durante el sueño

REM el sistema motor muestra una gran actividad pero su brazo efector final, la motoneurona, está inhibida.

Los mecanismos neurales que controlan la aparición de atonía durante el sueño REM han sido estudiados exhaustivamente en laboratorios dedicados a la investigación del sueño (para revisión ver Garzón y De Andrés, 1997; Manquillo et al., 1998; Reinoso-Suárez et al., 2001). La vía nerviosa que produce la atonía en el sueño REM se origina en neuronas de la región dorsolateral del puente que proyectan sus axones en sentido descendente hacia áreas del bulbo raquídeo medial, donde activan neuronas con proyecciones espinales que inhiben las motoneuronas. Esta inhibición puede producirse bien porque las propias neuronas bulbares sean inhibitorias o porque actúen excitando interneuronas inhibitorias espinales. En ambos casos, la inhibición está mediada por GABA y por glicina. Y en relación directa con esto, recientemente se ha descrito que ratones transgénicos deficientes en la transmisión GABAérgica y glicinérgica muestran las conductas motoras características del RBD (Brooks y Peever, 2011, 2012). Además de la inhibición de las motoneuronas mencionada, durante el sueño REM la atonía se ve favorecida por la disminución de la excitación de las motoneuronas debida a la baja actividad de los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, hipocretinérgico, dopaminérgico y glutamatérgico (Mileykovskiy et al., 2000).

El conocimiento de las estructuras nerviosas mediadoras de la atonía del sueño REM ha sido alcanzado mediante el empleo de aproximaciones experimentales diferentes durante los últimos 50 años, que han permitido ir descubriendo paulatinamente distintos detalles de la cuestión, hasta desvelar en su conjunto el circuito implicado en la génesis de ese fenómeno. Un hallazgo decisivo fue el obtenido por Jouvet y Delorme (1965), que por primera vez describieron que lesiones del tegmento pontino dorsal del gato producían pérdida permanente de la atonía muscular característica del sueño REM. Hoshino y Pompeiano (1976) demostraron que los cambios en la frecuencia de disparo de las neuronas del tegmento pontino se correlacionan con el tono muscular. Más específicamente, constataron que el aumento de la frecuencia de disparo de esas neuronas produce atonía muscular mediante la hiperpolarización de las motoneuronas.

Experimentos pioneros de Magoun y Rhines (1946) también habían demostrado que la estimulación eléctrica del bulbo raquídeo medial (núcleo gigantocelular y núcleo paramediano) producía atonía en el gato. Además, la estimulación de esas regiones bulbares producía una supresión de la rigidez muscular y de las respuestas motoras evocadas desde la corteza cerebral motora. La acción inhibitoria de las neuronas retículoespinales sobre la actividad motora está causada tanto por interacciones monosinápticas como polisinápticas, ya que la estimulación del bulbo medial en el gato descerebrado produce potenciales postsinápticos inhibitorios en las motoneuronas espinales y también en las interneuronas medulares (Lay y Siegel, 1988; Vetrivelan et al., 2009).

Tras la descripción inicial de Jouvet y Delorme (1965), numerosos experimentos con lesiones han replicado y ampliado los resultados obtenidos en ese trabajo. Uno de los más representativos es el de Hendricks et al. (1982), que realizaron lesiones bilaterales en distintas zonas del tegmento pontino del gato e hicieron correlaciones de la conducta presentada por los animales y las localizaciones de las lesiones. Estos autores demostraron que la supresión de la atonía durante el REM puede observarse con prácticamente cualquier lesión bilateral del tegmento pontino. No obstante, el grado de liberación del sistema motor en esos animales lesionados, y directamente en relación con eso, la capacidad de expresar movimientos complejos y coordinados, dependen mucho de la zona pontina lesionada (Hendricks et al, 1982). Las lesiones bilaterales en el tegmento pontino dorsolateral oral (DRPO) se caracterizan por producir la desaparición de atonía durante el sueño REM, exhibiendo los animales una conducta motora activa reflejo de la actividad onírica y, en general, de la gran actividad del sistema nervioso durante ese estado (Henley y Morrison, 1974; Sastre y Jouvet, 1979; Hendricks et al. 1982; Sanford et al. 1994). Los gatos que presentaron una conducta agresiva o violenta, más similar al RBD de humanos, fueron aquellos con lesiones que se extendieron más rostroventralmente hacia el mesencéfalo. En cualquier caso, la desaparición de la atonía no es un fenómeno unitario; la aparición

de tono muscular durante el sueño REM es un fenómeno habitual tras estas lesiones, pero la expresión de conductas motoras elaboradas requiere la desinhibición de sistemas troncoencefálicos que participen en la locomoción, reacciones de orientación o ataque (Hendricks et al, 1982).

Otro aspecto fundamental en el conocimiento de los mecanismos de generación de atonía muscular en el sueño REM ha sido la identificación de los neurotransmisores implicados en la misma. En nuestro laboratorio se realizaron experimentos de estimulación química muy selectiva y demostramos que microinyecciones restringidas del agonista colinérgico carbacol en el DRPO del gato desencadenan con una breve latencia un estado de vigilia con atonía (Reinoso-Suárez et al. 1994; Garzón et al., 1998; Moreno-Balandrán et al., 2008); es decir, la acetilcolina en esa zona es capaz de producir atonía estando el animal despierto, en un estado que se podría denominar de cataplejía inducida experimentalmente. Son bien conocidas la presencia tanto de neuronas colinérgicas como de auto- y hetero-receptores colinérgicos muscarínicos en esa región (Garzón and Pickel, 2000; 2016). Por el contrario, la estimulación GABAérgica en el DRPO produjo un efecto supresor de la atonía muscular. Así, la microinyección de un agonista de receptores GABAA (muscimol) ocasionó persistencia del tono muscular durante los episodios de sueño REM, mientras que cuando se aplicó un agonista de receptores GABAB (baclofén) los episodios de sueño REM comenzaron con atonía que se interrumpió con fragmentos intermitentes de recuperación del tono muscular según progresaba el episodio (Manquillo et al., 2001).

Por lo tanto, acciones moduladoras contrapuestas en las neuronas del DRPO, colinérgicas excitadoras y GABAérgicas inhibitoras, subyacen a la generación de atonía en el sueño REM. Las neuronas glutamatérgicas del DRPO, sujetas a estas acciones moduladoras, 1) proyectan al núcleo bulbar magnocelular (Lai et al., 1999), donde actúan sobre neuronas retículoespinales inhibitorias a través de la activación de receptores glutamatérgicos no-NMDA (Lai y Siegel, 1991), pero también 2) alcanzan directamente interneuronas espinales inhibitorias (Lu et al., 2006). De ambos modos, el DRPO inhibe las motoneuronas espinales y produce atonía muscular. En los últimos años, además se han propuesto otros mecanismos más novedosos de modulación de la atonía que incluyen la participación de neurotransmisores aminérgicos como serotonina y noradrenalina, así como conexiones ascendentes de retroalimentación desde el bulbo raquídeo al DRPO (Lai et al., 2010; Brown et al., 2012).

El funcionamiento correcto de todos estos circuitos es primordial ya que, como se ha mencionado antes, el fallo en la supresión motora que de forma natural se produce en el sueño REM junto a la liberación subsiguiente de conductas motoras complejas, que materializan externamente la actividad mental onírica que está ocurriendo en ese momento, son el sustrato fisiopatológico del Trastorno de Conducta del Sueño REM.

### **3. EL TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM**

El trastorno de conducta del sueño REM (*REM Behavior Disease*, RBD) es una parasomnia -trastorno de conducta durante el sueño- caracterizada por la aparición de conductas motoras enérgicas, ensoñaciones de contenido desapacible y ausencia de la atonía muscular propia del sueño REM. La falta de atonía en sueño REM conlleva una representación del contenido onírico o, dicho de otro modo, una escenificación de los ensueños. El tipo de expresión motora que aparece en el RBD es variable, pero con bastante frecuencia son movimientos muy coordinados y que se asemejan a los movimientos voluntarios que aparecen en la vigilia cuando estamos despiertos (Blumberg y Plumeau, 2015; Jennum et al., 2016). Este trastorno fue descrito por Schenck y Mahowald (1986) en pacientes con conducta anormal durante el sueño, generalmente agresiva, del tipo de autolesiones y/o daños a las personas con quienes dormían. En 1990 fue incorporado como una entidad independiente en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño.

El RBD puede debutar de forma aguda tras el abuso o la abstinencia de ciertas drogas (Bonakis et al., 2009). En los demás casos es un proceso generalmente crónico. Lo más habitual es que el primer episodio de RBD aparezca en la edad media o avanzada de la vida y generalmente en un varón (Sforza et al., 1997). No siempre se presenta desde el primer momento una sintomatología motora profusa y evidente, de modo que el diagnóstico correcto a veces se retrasa. Son numerosos los pacientes que permanecen sin diagnosticar incluso durante años, particularmente si además se trata de personas que no duermen acompañadas y por lo tanto no hay evidencia de una conducta anormal durante el sueño. Es muy frecuente en estos casos que los sujetos con RBD no tengan ningún tipo de conciencia de lo que les pasa si no hay contusiones por caída de la cama, autolesiones que dejan marcas u otro tipo de vestigio objetivo de lo que ha sucedido. Es más, muchos de ellos dicen dormir perfectamente, e incluso tras noches muy agitadas al despertar tienen la percepción de haber tenido un sueño reparador y no se sienten cansados. En algunos individuos la enfermedad en su inicio cursa típicamente con somniloquios (hablar durante el sueño) relativos a la actividad onírica y sacudidas de las extremidades, y progresivamente va evolucionando con el tiempo hacia la expresión de movimientos abruptos o violentos ligados al contenido de los ensueños. Los pacientes con RBD idean diferentes estrategias de autoprotección y para proteger a sus acompañantes, como por ejemplo atarse a la cama, usar un saco de dormir para restringir los movimientos o irse a la cama con guantes mullidos en las manos (Ferini-Strambi and Zucconi, 2000). Es importante señalar que esa agitación o violencia nocturna sólo ocurren durante el sueño REM y no se acompañan de agresividad durante el día. El RBD habitualmente progresa a lo largo de los años y la recuperación es infrecuente. Se ha descrito, sin embargo, la disminución de los síntomas en algunos casos durante las fases tardías de los casos secundarios a enfermedades neurológicas (Anderson y Shneerson, 2009).

El RBD puede ser una entidad idiopática o aparecer secundariamente a un trastorno neurológico. Aproximadamente el 60% son clasificados como idiopáticos (Ferini-Strambi y Zucconi, 2000). El resto de casos se clasifican como secundarios y se acompañan de otros trastornos neurológicos, especialmente de sinucleopatías (v.g. enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, demencia con cuerpos de Lewy) y algunas otras pocas enfermedades (v.g. narcolepsia). También se han descrito casos secundarios a lesiones focales de otras etiologías en el tegmento pontino (para revisión ver Iranzo y Aparicio, 2009). A modo de ejemplo, se estima que en torno al 60% de los individuos con enfermedad de Parkinson presentan RBD. Pero más interesante aún si cabe resulta que los sujetos con RBD idiopático presentan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa del grupo de las sinucleopatías, especialmente la enfermedad de Parkinson (producida por degeneración de neuronas dopaminérgicas). Es decir, los datos existentes apuntan a que el RBD y las sinucleopatías comparten algún mecanismo neurodegenerativo común, de tal forma que van ligados en su evolución natural. Cada sujeto de forma individual podrá manifestar antes los síntomas de uno u otro, pero con una progresión larga en el tiempo la mayoría de ellos padecerán ambos trastornos (McCarter et al., 2012). De hecho, se han observado recientemente mediante pruebas de neuroimagen anomalías tanto a nivel metabólico (expresión de transportador de dopamina) como estructural (hiperrecogenicidad ultrasonográfica de la sustancia negra compacta) en el sistema dopaminérgico de sujetos con RBD que no presentan ningún síntoma de enfermedad de Parkinson (Eisensehr et al., 2000; Iranzo et al., 2011; Miyamoto y Miyamoto, 2013). En definitiva, cada vez existen más datos para pensar que enfermos diagnosticados de RBD idiopático tengan formas subclínicas de sinucleopatías que todavía no estén tan evolucionadas para dar síntomas evidentes, pero que se puedan sospechar y podrían ponerse de manifiesto con un examen exhaustivo. Y por esa razón constituye un reto científico muy relevante intentar identificar con algún tipo de biomarcador cuál es ese grupo de pacientes en los que el RBD no es ya ni tan siquiera un factor de riesgo para desarrollar sinucleopatías, sino parte de estas enfermedades, su primera manifestación (Iranzo, 2012; Iranzo et al., 2016).

## 4. CONCLUSIONES

Hasta el momento, la experimentación básica en modelos animales ha desvelado razonablemente bastantes de los mecanismos fisiopatológicos del RBD a través de la investigación del sueño REM, especialmente en lo relativo a los circuitos neurales que están afectados en la enfermedad. En el futuro será necesario profundizar en detalle en el/los fenotipo/s neuroquímico/s de cada uno de los nodos de esos circuitos, así como también averiguar por qué tales circuitos son vulnerables a la degeneración en el RBD. El estudio de material anatomopatológico procedente de sujetos con RBD asociado a sinucleopatías ayudará a establecer el nexo de unión entre el RBD y los procesos neurodegenerativos. Un campo de estudio muy interesante será la búsqueda de biomarcadores que puedan sugerir la mayor predisposición de determinados enfermos con RBD a la evolución hacia una enfermedad neurodegenerativa concreta o al menos hacia un grupo de ellas. Esto ayudará a identificar a estos individuos en un estado presintomático para la enfermedad neurodegenerativa, con la finalidad de hacer un diagnóstico certero de forma rápida e instaurar el tratamiento de la enfermedad de la manera más precoz cuando los síntomas aparezcan. Además, esos sujetos serían candidatos ideales para recibir terapia preventiva si en un futuro estuviera disponible .

*"Pesado sueño tiene el que no siente cuán mal duerme"*  
Séneca

## BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, K.N.; SHNEERSON, J.M. (2009): "Drug treatment of REM sleep behavior disorder: The use of drug therapies other than clonazepam", *J Clin Sleep Med* 5: 235-239.
- BERGER, H. (1929): "Über das Elektroenkephalogramm des Menschen", *Arch Psychiatr Nervenkr* 97: 6-26.
- BLUMBERG, M.S.; PLUMEAU, A.M. (2015): "A new view of "dream enactment" in REM sleep behavior disorder" *Sleep Med Rev* 30: 34-42.
- BONAKIS, A.; HOWARD, R.; EBRAHIM, I.; MERRITT, S.; WILLIAMS, A. (2009): "REM sleep behavior disorder (RBD) and its associations in young patients", *Sleep Medicine* 10: 641-645.
- BOVÉ, A. (2015): "Historia del sueño y de su estudio", en Sociedad Española de Sueño (Eds.), *Tratado de Medicina del Sueño*, Editorial Médica Panamericana, Madrid: 3-16.
- BROOKS, P.L.; PEEVER, J.H. (2011): "Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice", *J Neurosci* 31: 7111-7121.
- BROOKS, P.L.; PEEVER, J.H. (2012): "Identification of the transmitter and receptor mechanisms responsible for REM sleep paralysis", *J Neurosci* 32: 9785-9795.
- BROWN, R.E.; BASHEER, R.; MCKENNA, J.T.; STRECKER, R.E.; MCCARLEY, R.W. (2012): "Control of sleep and wakefulness", *Physiol Rev* 92: 1087-187.
- DE ANDRÉS, I.; GARZÓN, M.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2015): "Mecanismos neurobiológicos de los estados del Ciclo Vigilia-Sueño", en Sociedad Española de Sueño (Eds.), *Tratado de Medicina del Sueño*, Editorial Médica Panamericana, Madrid: 62-75.
- EISENSEHR, I.; LINKE, R.; NOACHTAR, S.; SCHWARZ, J.; GILDEHAUS, F.J.; TATSCH, K. (2000): "Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls", *Brain* 123: 1155-1160.
- FERINI-STRAMBI, L.; ZUCCONI, M. (2000): "REM sleep behavior disorder", *Clin Neurophysiol* 111 Sup 2: 136-40.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I. (1997): "Mecanismos neurales generadores de las distintas fases del ciclo vigilia-sueño", *Vigilia-Sueño* 9: 95-105.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): "Sleep patterns after carbachol delivery in the ventral oral pontine tegmentum of the cat", *Neuroscience* 83: 1137-1144.
- GARZÓN, M.; PICKEL, V.M. (2000): "Dendritic and axonal targeting of the vesicular acetylcholine transporter to membranous cytoplasmic organelles in laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei", *J Comp Neurol* 419 32-48.

- GARZÓN, M.; PICKEL, V.M. (2016): "Electron microscopic localization of M2-muscarinic receptors in cholinergic and noncholinergic neurons of the laterodorsal tegmental and pedunculopontine nuclei of the rat mesopontine tegmentum", *J Comp Neurol* 524: 3084-3103.
- HENDRICKS, J.C.; MORRISON, A.R.; MANN, G.I. (1982): "Different behaviours during paradoxical sleep without atonia depend upon lesion site", *Brain Res* 239: 81-105.
- HENLEY, K.; MORRISON, A.R. (1974): "A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat", *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 34: 215-32.
- HOSHINO, K.; POMPEIANO, O. (1976): "Selective discharge of pontine neurons during the postural atonia produced by an anticholinesterase in the decerebrate cat". *Archives Italiennes de Biologie*, 114: 244-247.
- IRANZO, A.; APARICIO, J. (2009): "A lesson from anatomy: Focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder", *Sleep Med* 10: 9-12.
- IRANZO, A.; VALLDEORIOLA, F.; LOMEÑA, F.; MOLINUEVO, J.L.; SERRADELL, M.; SALAMERO, M.; COT, A; et al. (2011): "Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: A prospective study", *Lancet Neurol* 10: 797-805.
- IRANZO, A. (2012): "¿Qué hacer cuando hemos diagnosticado la forma idiopática del Trastorno de Conducta del Sueño REM?", *Vigilia-Sueño* 24: 1-5.
- IRANZO, A.; SANTAMARÍA, J.; TOLOSA, E. (2016): "Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: Diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions", *Lancet Neurol* 15: 405-419.
- JENNUM, P.; CHRISTENSEN, J.A.; ZOETMULDER, M. (2016): "Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development", *Nat Sci Sleep* 8:107-120.
- JOUVET, M.; DELORME, F. (1965): "Locus coeruleus et sommeil paradoxal", *C R Soc Biol (Paris)* 159: 895-899.
- LAI, Y.Y.; CLEMENTS, J.R.; WU, X.Y.; SHALITA, T.; WU, J.P.; KUO, J.S.; SIEGEL, J.M. (1999): "Brainstem projections to the ventromedial medulla in cat: Retrograde transport horseradish peroxidase and immunohistochemical studies", *J Comp Neurol* 408: 419-436.
- LAI, Y.Y.; KODAMA, T.; SCHENKEL, E.; SIEGEL, J.M. (2010): "Behavioral response and transmitter release during atonia elicited by medial medullary stimulation", *J Neurophysiol* 104: 2024-2033.
- LAI, Y.Y.; SIEGEL, J.M. (1988): "Medullary regions mediating atonia", *J Neurosci* 8: 4790-4796.
- LAI, Y.Y.; SIEGEL, J.M. (1991): "Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression", *J Neurosci* 11: 2931-2937.
- LU, J.; SHERMAN, D.; DEVOR, M.; SAPER, C.B. (2006): "A putative flip-flop switch for control of REM sleep", *Nature* 441: 589-594.
- MAGOUN, H.W.; RHINES, R. (1946): "An inhibitory mechanisms in the bulbar reticular formation", *J Neurophysiol* 9: 165-171.
- MANDER, B.A.; WINER, J.R.; JAGUST, W.J.; WALKER, M.P. (2016): "Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease?", *Trends Neurosci* 39: 552-566.
- MANQUILLO, A.; GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I. (1998): "Bases anatomo-fisiológicas del sueño paradójico y de sus distintas manifestaciones poligráficas", *Vigilia-Sueño* 10, Sup1: 5-13.
- MANQUILLO, A.; GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I. (2001): "Atonía muscular en el sueño REM: Acciones mediadas por receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> en el perilocus coeruleus alfa", *Vigilia-Sueño* 13: 23-27.
- MCCARTER, S.J.; ST LOUIS, E.K.; BOEVE, B.F. (2012): "REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease", *Curr Neurol Neurosci Rep* 12: 182-192.
- MILEYKOVSKIY, B.Y.; KIYASHCHENKO, L.I.; KODAMA, T.; LAI, Y.Y.; SIEGEL, J.M. (2000): "Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons

- located in the locus coeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region", *J Neurosci* 20: 8551–8558.
- MIYAMOTO, M.; MIYAMOTO, T. (2013): "Neuroimaging of rapid eye movement sleep behavior disorder: Transcranial ultrasound, single-photon emission computed tomography, and positron emission tomography scan data", *Sleep Med* 14: 739-743.
- MORENO-BALANDRÁN, M.E.; GARZÓN, M.; BÓDALO, C.; REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I. (2008): "Sleep-wakefulness effects after microinjections of hypocretin 1 (orexin A) in cholinceptive areas of the cat oral pontine tegmentum", *Eur J Neurosci* 28: 331-341.
- NAKAMURA, Y.; GOLDBERG, L.J.; CHANDLER, S.H.; CHASE, M.H. (1978): "Intracellular analysis of trigeminal motoneuron activity during sleep in the cat", *Science* 199: 204-207.
- PEEVER, J.; LUPPI, P.H.; MONTPLAISIR, J. (2014): "Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder", *Trends Neurosci* 37: 279-288.
- PELAYO, R.; HODGSON, N.; GUILLEMINAULT, C. (2010): "The history of sleep medicine", en Finger, S.; Boller, F.; Tyler, K.L. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 95, History of Neurology*, Elsevier, Amsterdam: 95: 547-556.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E. (1994): "Location and anatomical connections of a paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum", *Eur J Neurosci* 6: 1829-1836.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; GARZÓN, M. (2001): "Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep", *Sleep Med Rev* 5: 63-77.
- SALÍN-PASCUAL, R. (2015): " Optogenética: La luz como una herramienta para el estudio del funcionamiento cerebral en los mecanismos del sueño-vigilia y la conducta alimentaria", *Revista Mexicana de Neurociencia* 16: 39-51.
- SANFORD, L.D.; MORRISON, A.R.; MANN, G.L.; HARRIS, J.S.; YOO, L.; ROSS, R.J. (1994): "Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia", *J Sleep Res* 3: 233-240.
- SASTRE, J.P.; JOUVET, M. (1979) : "Le comportement oneirique du chat", *Physiol Behav* 22: 979-989.
- SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; ETTINGER, M.G.; MAHOWALD, M.W. (1986): "Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia", *Sleep* 9: 293-308.
- SFORZA, E.; KRIEGER, J.; PETIAU, C. (1997): "REM sleep behavior disorder: Clinical and physiopathological findings", *Sleep Medicine Reviews* 1:57-69
- VETRIVELAN, R.; FULLER, P.M.; TONG, Q.; LU, J. (2009): "Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia", *J Neurosci* 29: 9361-9369.