

MECANISMOS Y FUNCIONES DEL SUEÑO NORMAL

*Que me quiten el sueño,
que me cierra los ojos
o que me den más sueño
para dormir del todo.*

Pedro Garfías, 1953.

Dr. Augusto Fernández-Guardiola*

Como los latidos del corazón, los movimientos respiratorios, la actividad sexual, el hambre y la sed, el sueño ha sido experimentado por el hombre desde los albores de su existencia prehistórica. No sólo como una vivencia personal sino como algo que podemos reconocer en otros seres, en nuestros congéneres y en los animales que nos rodean. Curiosamente, cuanto más primitivo es un animal y menos diferenciado su sistema nervioso, más difícil nos es establecer si duerme o no. Esto es ya complicado con los reptiles y los peces, prácticamente imposible con los insectos, los crustáceos y los moluscos. En otros animales inferiores sí nos es dado apreciar ciclos de actividad y de reposo, y esto, incluso, en el reino vegetal. Podríamos comparar nuestro estado de vigilia con la fase de actividad de un insecto, pero difícilmente nuestro dormir con su periodo de inactividad. Hay algo en el sueño de los mamíferos, poseedores de grandes cerebros diferenciados, que lo caracteriza como un sistema funcional *sui generis*.

El sueño, como la vigilia, son funciones cerebrales, estados peculiares de interacción dinámica entre lugares específicos del cerebro y, entendiéndose bien, no de todo el encéfalo. Un paciente lobotomizado, otro con una extensa lesión cerebelosa, uno más que haya sufrido un accidente que ocasionó la pérdida de la corteza occipital, con la consiguiente ceguera permanente, todos ellos pueden tener un sueño perfectamente normal. Por otra parte, pacientes con restringidas lesiones en el mesencéfalo y diencefalo desarrollan alteraciones notables del ciclo sueño-vigilia y de la distribución intrínseca de las diferentes fases del sueño.

Ha sucedido con el sueño algo que también sucedió con otros aspectos de la conducta del hombre. Esto ha sido que se ha invertido el proceso lógico de conocer estructura y mecanismos, para luego establecer teorías sobre la función. Esta inversión se debe a un afán natural de racionalizar el conocimiento

de nosotros mismos. Ante la dificultad de estudiar con precisión el organismo, ligada a la falta de metodología científica de la antigüedad, las preguntas lógicas de cómo dormimos y por qué dormimos, fueron precedidas de la más amplia y funcional ¿para qué dormimos?. Como señalan Stern y Morgane (1974), es de suma importancia separar estos dos conceptos, el de mecanismo y el de función, al tratar de analizar el sueño en general, y la etapa MOR (movimientos oculares rápidos) o de sueño paradójico, en particular.

Los intentos de establecer funciones del sueño que se hicieron en el siglo XIX y principios del XX (Maury, 1848; Freud, 1924) se basaron en la introspección y en la observación clínica cuidadosa de sujetos sanos y enfermos. De la labor de estos investigadores y de otros de la misma época, lo que nos ha quedado como más valioso son sus *datos*, no tanto sus deducciones sobre la función. En el caso de Maury, por ejemplo, no parece clara la relación que pretende establecer entre el sueño y la inteligencia, sin embargo su descripción de las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas (que él mismo bautizó), distinguiéndolas del contenido onírico en el desarrollo temporal del sueño, son de un valor incalculable.

También es explicable que al principio llamara mucho más la atención del hombre el contenido onírico del sueño, que el dormir en sí. De la edad antigua tenemos testimonios de que los sueños fueron interpretados y se les concedía diversos valores, desde estados de despersonalización, hasta, en las sociedades religiosas, el ser el medio empleado por los dioses para comunicarse con el hombre. Fueron los griegos, principalmente Platón en su *República*, quienes comenzaron a pensar que los sueños podrían ser una situación de locura transitoria y benigna. Como señala Hartmann (1967), esta idea retomada por Freud le sirvió para establecer un esquema teórico para la organización del pensamiento, involucrando procesos primarios (los sueños, las psicosis) y procesos secundarios conscientes. Como es bien sabido, Freud estableció la hipótesis de que el estudio cuidadoso de los sueños nos ilustraba sobre los pensamientos y deseos inconscientes de un individuo. También Jung (1944), con una gran penetración, ahondó en la relación de los sueños con los fenóme-

* Investigador T.C., Facultad de Psicología, U.N.A.M.
Jefe del Depto. de Investigaciones Biomédicas, CEMESAM.
Jefe de la Unidad de Investigaciones Cerebrales, I.N.N.N.

nos psicóticos llegando a afirmar que si pudiéramos hacer actuar a un individuo que está soñando, tendríamos un claro ejemplo de esquizofrenia clínica.

Precisamente por la falta de conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos del sueño, los investigadores pioneros de las ensoñaciones pensaban que éstas sucedían al azar en cualquier momento del dormir y en brevísimos instantes y muchas veces desencadenadas por estímulos ambientales. Como veremos, corresponden a una etapa particular del sueño, cuyos signos poligráficos y procesos neurológicos son completamente distintos a los del resto del dormir.

I Los mecanismos del sueño

El estudio científico del sueño comienza en las posimerías de los años veinte. Por una parte, Von Economo (1930) establece a través de correlaciones anatomopatológicas en casos de hipersomnia y de agitación con insomnio, "centros" para la vigilia (supraquiasmático y en hipotálamo anterior) y para el sueño (ocupando un área extensa del tálamo caudal y del mesencéfalo). Aunque no tan localizadas, las observaciones posteriores han confirmado en general que en casos de somnolencia y de hipersomnia, de diferentes etiologías, las lesiones se distribuían en el hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo (ver: Akert, 1965).

Por otra parte, en ese mismo periodo surgió la posibilidad de registrar percutáneamente la actividad eléctrica del cerebro humano. Berger (1930) logró vencer las dificultades de amplificación de las pequeñas corrientes (del orden de millonésimos de voltio) que se pueden detectar sobre el cuero cabelludo. Sus trabajos fueron pronto confirmados. Ya el propio Berger describió variaciones de un ritmo a unos 10 ciclos por segundo (lo que hoy conocemos como ritmo alfa), al abrir y cerrar los ojos y en los estados de somnolencia.

¿Es el sueño un proceso activo o pasivo? Podríamos dividir las investigaciones sobre los mecanismos del sueño en dos grandes grupos. Por un lado, los electrofisiólogos, que a partir de las observaciones de Bremer (1935) sobre las preparaciones *encéphale isolé* y *cerveau isolé* y los posteriores trabajos de Moruzzi y Magoun (1949), pensaron que el sueño era el resultado de una disminución de la vigilia, producto de la inhibición del Sistema Reticular Activador Ascendente, es decir, un proceso pasivo. Contrariamente, una línea de investigación que comenzó con los trabajos de Piéron (1912), quien postuló que el inicio del sueño se debía a la acumulación de factores humorales (Hipnotoxinas) producidos durante las funciones metabólicas generales, y continuó con las investigaciones de Hess (1944) con la producción de sueño por estimulación del hipotálamo posterior, sostiene que el sueño es un proceso activo. La hipótesis de todos los autores que han seguido esta línea es la de que estos supuestos factores hipnógenos se acumulan en la sangre durante la vigilia, hasta alcanzar un nivel tóxico depresor de las zonas donde se integra la vigilia. Se han descrito varios de estos factores hipnógenos putativos, entre otros el ácido láctico, el CO₂, el colesterol, sustancias hipnógenas no identificadas aisladas del dializado sanguíneo de animales donadores en sueño profundo (Monnier y col., 1963). Estos trabajos nos llevarían a la conclusión de que el sueño es un proceso activo. Desafortunada-

mente, los registros efectuados en monstruos parabióticos bicefálicos humanos (siameses) han demostrado la existencia de patrones de sueño completamente independientes en cada cabeza, a pesar de una circulación común (Lenard y col., 1972), o en casos de cabezas *encéphale isolé* implantadas en un animal de la misma especie (De Andrés y col., 1976).

Las investigaciones sobre la posibilidad de una sustancia hipnógena han continuado de todas formas, pero ya encaminadas al estudio, no de toxinas, sino de neurotransmisores, hormonas y moduladores sinápticos que son producidos normalmente por el cerebro.

En 1953, Aserinski y Kleitman, observando clínicamente el sueño de recién nacidos, describieron que periódicamente los bebés movían los ojos con rapidez, sin abrirlos. Cuando hicieron registros electroencefalográficos vieron que estos periodos se acompañaban de *aceleración* de los ritmos EEG, semejante a la que se encuentra en la fase I del sueño o en la vigilia. Es más, al extender sus experiencias al adulto, pudieron comprobar el carácter cíclico de estos periodos, que aparecen 4 ó 5 veces durante la noche, emergiendo de las fases 2, 3 ó 4, con una notable ritmicidad. Además, hicieron el descubrimiento de que si se despierta a un individuo en esa fase de movimientos rápidos de los ojos (fase MOR o "REM stage", en la literatura en inglés) suelen reportar que estaban soñando, mientras que si el despertar se efectúa durante el sueño de ondas lentas, es muy raro obtener tal reporte.

El descubrimiento de la fase MOR vino a complicar muchísimo el curso de las investigaciones sobre el sueño, haciéndolas más apasionantes. Su principal característica fue el demostrar que las ensoñaciones no aparecían al azar durante el sueño, sino que estaban ligadas a cambios en la actividad eléctrica y en el comportamiento, de una gran ritmicidad y constancia. Ritmicidad que se encontró pronto ser una peculiaridad de las diferentes especies. Hartmann (1967) recopiló la duración de los ciclos MOR en diferentes animales, encontrando el hecho interesante de que este ciclo (del inicio de una fase MOR, a la siguiente) aumentaba en relación directa al tamaño del animal e inversa a la velocidad de su metabolismo. Encontró así que el ciclo dura unos 4 minutos en el ratón, de 7 a 13 en la rata, 24 en el conejo, de 20 a 40 en el gato, de 40 a 60 en el mono, de 80 a 90 en el hombre y unos 120 minutos en el elefante.

Otro interesante aspecto de la fase MOR es su desarrollo ontogénico. Siempre, en cualquier especie, los animales muy jóvenes permanecen en esta fase mucho más tiempo que los adultos. El hombre adulto pasa en MOR aproximadamente el 20 por ciento del tiempo total de sueño. A medida que avanza en edad el MOR disminuye ligeramente hasta un 15 por ciento en la senectud. Por otra parte, los niños de más de cinco años y los adolescentes, tienen cifras de MOR en todo semejantes a las del adulto, pero los niños de 2 a 4 años duermen en MOR de 25 a 30 por ciento y los recién nacidos pasan en MOR más del 50 por ciento de su sueño (Dreyfus-Brisac, 1964).

¿Cuáles son los mecanismos integrativos de esta fase MOR, tan distinta del sueño de ondas lentas o sueño "tranquilo"? Sin duda debemos a Michel Jouvet y su grupo de la Facultad de Medicina de Lyon las primeras pruebas sobre la independencia neurológica de esta fase, así como su posible relación con las monoaminas cerebrales. El primer

punto que estableció Jouvét (1962, 1963, 1965) fue la *especificidad anatómica* de los mecanismos de vigilia, del sueño de ondas lentas y del sueño MOR. Para ello utilizó las técnicas de lesión restringida en sistemas neuronales y no la de estimulación eléctrica que ya había proporcionado datos sobre el carácter activo del sueño (Hess, 1944), pero que tiene el inconveniente de la difusión de la corriente y lo fugaz de los efectos. Jouvét pensó en la necesidad de ir más allá de los procesos electrofisiológicos y puramente neuroanatómicos para explicar procesos tales como la periodicidad del sueño MOR y su integración. Sus trabajos lo llevaron a la caracterización neuroquímica de las neuronas y grupos neuronales, cuya lesión aislada podía suprimir selectivamente el sueño de ondas lentas o el sueño MOR. Para lograr su objetivo tuvo la gran ayuda de que en esa misma época, el grupo escandinavo de neuroquímicos desarrolló las técnicas de histofluorescencia que permitieron describir la distribución anatómica de las células que contienen monoaminas en el cerebro (ver: Fuxe y Owman, 1965; Dahlstrom y Fuxe, 1964, 1965). Jouvét contribuyó a completar el análisis de la fase MOR que quedó como un complejo de signos eléctricos y conductuales que incluyen. a) Activación de los ritmos corticales. b) Actividad de la banda theta (5 a 7 c. p. s.) en el hipocampo. c) Descargas de espigas y ondas agudas que se generan en la protuberancia y bulbo raquídeo y se transmiten a los núcleos oculomotores, al cuerpo geniculado lateral y a la corteza visual (las llamadas "puntas ponto-genículo-occipitales" [PGO]). d) Atonía muscular, especialmente en los músculos antigravitatorios. e) Salvas de movimientos oculares rápidos o sacudidas aisladas. Estas sacudidas pueden aparecer en otros músculos extraoculares y provocar pequeñas contracciones generalizadas.

El sueño MOR se acompaña además de aumento de la frecuencia cardíaca y arritmia, pero cuando aparecen las salvas de movimientos rápidos de los ojos tiene lugar una breve bradicardia (Calvo y col., 1973). Jouvét basó su teoría monoaminérgica en los resultados de transecciones y lesiones del tallo cerebral del gato, sumados a las acciones farmacológicas de la reserpina y la paraclorofenilalanina y a la distribución regional de las monoaminas. Hizo la importante observación de que la fase MOR siempre aparece precedida por un periodo más o menos largo de sueño de ondas lentas (a excepción de la cataplejia y los "ataques de sueño" de los narcolépticos; Roth, 1964). Encontró que la destrucción del núcleo *reticularis pontis caudalis* producía supresión de la fase MOR, aunque el animal seguía mostrando un ciclo de sueño-vigilia normal, pero durmiendo solamente en fase de ondas lentas. También demostró que el *Locus Coeruleus* (cuyas neuronas contienen noradrenalina) es el responsable de la caída del tono muscular durante el MOR. Es más, hizo el interesante experimento de coagular selectivamente este núcleo y obtuvo una preparación que al presentar la fase MOR sin pérdida del tono muscular, *actuaba*, saltando o corriendo, como si, en opinión de los observadores, estuviera motivado por su imagen onírica (Jouvét y Delorme, 1965).

La destrucción del complejo nuclear del Rafé mostró producir animales con un insomnio notable. Como estos núcleos poseen neuronas que contienen 5-hidroxitriptamina (5-HT) y puesto que la paraclorofenilalanina (PCPA), que es un potente inhibidor de la

hidroxilasa del triptofano (Koe y Weissman, 1966), produce también insomnio, Jouvét llega a la conclusión "de que los mecanismos del sueño pueden ser alterados o manipulados interfiriendo *solamente* con la síntesis de 5-HT".

Pronto fueron involucrados también en los mecanismos del sueño otros neurotransmisores, principalmente la Acetilcolina y la Dopamina. Hernández-Peón (1965) propuso un sistema hipnógeno de naturaleza colinérgica. Basó su hipótesis en experimentos en los cuales inducía sueño en el gato, mediante la aplicación local de acetilcolina, eserina y carbamilcolina. Concluyó que en el cerebro existe un sistema inductor de sueño, con dos componentes: una porción descendente localizada en los circuitos límbicos del cerebro medio y que recibe vías corticofugas y posiblemente proyecciones talámicas, y una porción ascendente originada en la médula espinal y que recorre el bulbo raquídeo y la protuberancia, que converge con la primera en el mesencéfalo. Ambas porciones al ser activadas por mecanismos dependientes de la acetilcolina, producirían inhibición directa del sistema reticular mesodiencefálico responsable de la vigilancia.

Los trabajos de Hernández-Peón fueron criticados en el sentido de que el estado que se produce por aplicación tópica de cristales de acetilcolina semejan más a la depresión postraumática que al sueño fisiológico. No obstante, abrieron un camino muy interesante: el de la producción activa de depresión de la formación reticular, no ya por la administración de fármacos anestésicos, sino a través de un neurotransmisor que aparece normalmente en el Sistema Nervioso Central, como es la acetilcolina. Experimentos posteriores han demostrado que lo que observaba Hernández-Peón era en realidad una transición directa desde la vigilia al sueño MOR o paradójico. Así, la aplicación de agonistas de la Acetilcolina, como el carbacol y la oxotremorina, directamente en la protuberancia incluyendo el área gigantocelular tegmental, en animales despiertos, produce la aparición súbita de episodios MOR de muy larga duración (hasta una hora) (George y col., 1964; Baxter, 1969; Amatruda y col., 1975).

Vemos así hasta ahora, que los mecanismos del sueño parecen involucrar con seguridad a los más conocidos neurotransmisores del cerebro. Este hecho, por sí solo, no nos aclara cuáles son estos mecanismos. Por otra parte sí es indudable que existe una independencia anatómica que nos permite delimitar un sistema del sueño, como anteriormente se pudo caracterizar un sistema motor o un sistema visual. Pero lo que hace al sueño radicalmente distinto de los sistemas motores y sensoriales es su imperiosa *necesidad*, su irreductible *ciclicidad* y su *incompatibilidad* con la conciencia normal. También su carácter *dual*, confiere al sueño propiedades que no es fácil encontrar en otras funciones. La dramática diferencia entre el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico hace suponer que estamos en presencia de subsistemas independientes, que interactúan con un orden y secuencia cuyo origen nos es desconocido, pero cuya disfunción sabemos catastrófica, notablemente a través de algunos modelos humanos, como las narcolepsias o el *delirium tremens*, por abstinencia al alcohol o a los barbitúricos.

Otro aborde esencial para la comprensión de los mecanismos del sueño lo constituye la neurofarmacología. En realidad la teoría monoaminérgica de

Jouvet se basa en la acción de drogas que modifican la síntesis, el recambio o la captación de serotonina y catecolaminas. Aquí es necesario mencionar que existe probablemente una diferencia notable entre las especies de animales superiores e inferiores y el hombre, en cuanto a las respuestas de sueño o insomnio a las diferentes drogas utilizadas. Por otra parte, la inmensa cantidad de trabajos neurofarmacológicos en relación con el sueño, trata casi exclusivamente sobre las modificaciones experimentales de las aminas biogénicas y sobre la acetilcolina. Muchas de las pruebas que inicialmente se consideraron irrefutables, como el insomnio producido al disminuir las tasas de serotonina mediante la PCPA, no se han logrado reproducir al administrar este fármaco crónicamente (Dement y col., 1969; Rechtschaffen y col., 1973). Drucker-Colin (1971) demostró, además, que la PCPA aplicada a ratas durante la privación del sueño MOR, no bloqueaba el sueño de ondas lentas. Estos experimentos podrían estar mostrando un fenómeno de tolerancia farmacológica, o bien un "falso sueño" inducido como depresión generalizada por el efecto tóxico de la PCPA administrada en altas dosis por periodos prolongados. Wyatt (1972) no observó cambios ostensibles en el sueño de ondas lentas de pacientes tratados con PCPA por diversos trastornos, pero sí encontró un decremento notable del sueño MOR. El 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) restauró las cifras normales de MOR en estos pacientes tratados con PCPA. En experimentos recientes, Moja y col. (1978), del grupo de Wyatt, lograron reducir las concentraciones cerebrales de 5-HT en un 35 por ciento y las del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA, metabolito de la serotonina) en un 50 por ciento en ratas sometidas a una dieta deficiente en triptofano, y encontraron que aunque la actividad motora y el sueño de ondas lentas no se modificaron mucho, tanto en porcentaje como en duración de los episodios, el sueño MOR disminuyó significativamente.

En realidad no debe sorprendernos que las modificaciones en el recambio de serotonina afecten al sueño MOR, cuya integración se ha supuesto catecolaminérgica. Si bien ambas fases del sueño son distintas funcionalmente, tanto en cuanto a sus signos eléctricos y periféricos como en su integración anatómica en distintas regiones del tallo cerebral, no son independientes, aparecen cíclicamente y una parece "disparar" a la otra, del mismo modo que una vigilia prolongada da lugar, inexorablemente, al sueño. Como veremos más adelante, esta interdependencia de los fenómenos cíclicos del sueño, se hace patente también en cuanto a secreciones hormonales.

Se han usado una gran variedad de fármacos para estudiar los efectos de la alteración del metabolismo de la dopamina (DA) y de la norepinefrina (NE). Por un lado los agonistas como la L-Dopa, la dextro y levo anfetamina, la cocaína, el piribedil, el metilfenidato y la clonidina. Todos estos fármacos tienden a disminuir el sueño MOR cuando se administran inicialmente, y algunos, los que incrementan la actividad de la DA más que la de la NE, acortan el tiempo total de sueño. De todas formas, la administración crónica, sobre todo de anfetaminas y metilfenidato, induce fenómenos de tolerancia. Tal efecto ha sido estudiado por nuestro grupo en pacientes obesos sometidos a la administración crónica y aguda de anorexizantes anfetamínicos (Valverde y col., 1975). No obstante la tolerancia, los adictos a las anfetaminas muestran, durante la abstinencia, un tiempo de sueño aumentado, así como un incremento del sueño MOR.

En otros estudios sobre posibles agonistas de la DA y la NA (Solis y col., 1978), se comparó también el efecto de las anfetaminas con el de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) sobre el sueño de sujetos normales. La TRH se administró en una inyección única IV de 500 microgramos, justo antes de iniciar el registro de sueño; la dextroanfetamina, en una dosis de 15 mg oral (spansules), tres horas antes del sueño. Se administró también, en otra serie y a los mismos sujetos, triiodo tironina (T_3). La TRH, como la anfetamina, disminuye el tiempo total de sueño e incrementa los periodos de vigilia en el transcurso de la noche. La fase 4 del sueño fue disminuida por ambas sustancias en un 50 por ciento. Por el contrario, la T_3 disminuyó el tiempo de vigilia y aumentó el tiempo de sueño total. Estudios realizados también en nuestro laboratorio (Calvo y col., 1976), sobre la acción de la TRH en el sueño del gato, registrado 24 horas, parecen apoyar la hipótesis de que este factor liberador posee efectos centrales a través de la activación de circuitos catecolaminérgicos. El efecto normalizador de la T_3 sobre el sueño ya había sido descrito en parte por Dunleavy y col. (1974). Todos estos datos parecen afirmar la hipótesis de que la TRH y las hormonas tiroideas puedan jugar un importante papel en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Los efectos de los antagonistas de las catecolaminas han sido también muy estudiados. La administración aguda de reserpina (que baja los niveles tanto de DA como de NE, al aumentar el ritmo de su liberación) o de Alfa-Metilparatirosina (que bloquea su síntesis) parecen aumentar el sueño MOR. Esta última inhibe parcialmente el *kindling* amigdalino (epilepsia experimental) a través de este mecanismo de incremento MOR (Rondouin, 1978). Los bloqueadores Alfa-Adrenérgicos, tales como la timoxamina (Oswald, 1975) y la fenoxibenzamina (Hartmann y Zwillig, 1976), son capaces también de inducir el sueño MOR, tanto en la rata como en el hombre.

Otras líneas de investigación que han proporcionado datos sobre los posibles mecanismos del sueño, han sido las que relacionan conocidos estados patológicos cerebrales con alteraciones del sueño. Además de las encefalitis y las lesiones del tallo cerebral ya mencionadas, han recibido especial atención las interacciones entre el dormir y las epilepsias parciales y generalizadas.

La privación prolongada del sueño MOR (Jouvet y col., 1964) o del sueño total (Bliss, 1965), disminuye el umbral electroconvulsivo y aumenta la susceptibilidad para las crisis. Pompeiano (1969) afirma que las descargas epilépticas generalizadas, en el hombre, se ven facilitadas durante el sueño de ondas lentas e inhibidas en la fase MOR. Aunque por otra parte encontró que las epilepsias focales se veían facilitadas en ambas fases. Esto último no ha sido corroborado por otros autores. Utilizando el modelo *kindling* de epilepsia experimental, se ha podido comprobar que las espigas interictales focales también son inhibidas durante la fase MOR (Tanaka, 1976; Fernández-Guardiola y col., 1977). Por otra parte, como ya hemos señalado, el alfa-metil-paratirosina, que incrementa el sueño MOR en el gato, deprime las manifestaciones convulsivas focales del *kindling* amigdalino.

Si se analiza cortical, subcortical, medular y periféricamente el transcurso de una crisis convulsiva generalizada de larga duración (provocada por un electrochoque intenso o por Metrazol) se puede observar que desde que se instala la fase clónica cortical, con

cierta regularidad comienzan a aparecer signos eléctricos centrales y periféricos que caracterizan a la fase MOR del sueño normal. En los periodos interclónicos de más de 300 milisegundos se hace evidente una actividad rápida en el núcleo rojo y en la formación reticular mesencefálica. Estas actividades rápidas coinciden con depresión del reflejo monosináptico espinal y abolición del tono muscular de la nuca. En el momento de detenerse la crisis, estos fenómenos se hacen prominentes y se acompañan de movimientos rápidos de los ojos, al mismo tiempo puede registrarse actividad theta en el hipocampo (Fernández-Guardiola y col., 1968, 1971). Es inevitable el relacionar, como lo hicimos, todos estos signos con la presencia del sueño paradójico. Es interesante hacer notar que este MOR del final de una crisis va siempre precedido por una prolongada fase clónica, la cual podríamos comparar con la fase de ondas lentas del sueño. Del mismo modo que en éste, el MOR postcrítico iría precedido por actividad lenta. La depresión profunda del reflejo monosináptico espinal que aparece, como dijimos, desde la última etapa de la fase clónica, ha sido descrita también como uno de los componentes del sueño MOR normal (Giaquinto y col., 1964). Podría suceder que este desencadenamiento del sueño MOR al final de los ataques convulsivos tuviera un carácter inhibitorio y fuera la causa de la detención misma de la crisis, la cual como sabemos no se detiene por fatiga ni por hipoxia, ya que cuando la excitación que las provoca es muy grande y fallan los procesos inhibitorios, los ataques pueden sucederse unos a otros casi sin interrupción, como sucede en el *Status Epilepticus*. Por lo tanto, lo que estamos proponiendo es que si el sueño MOR depende de alguna sustancia específica, ésta es liberada con mayor intensidad como consecuencia de las crisis epilépticas y tendería a suprimirlas. Depletada esta hipotética sustancia en el proceso activo de inhibición de la crisis, el sueño postcrítico debería estar privado de fase MOR, y esto es precisamente lo que sucede. Cohen y Dement (1966) demostraron que en gatos sometidos a electrochoque, el sueño postcrítico se establece únicamente en la fase de ondas lentas. Nosotros (Solís, Contreras y Fernández-Guardiola, 1974) hemos observado también que el electrochoque o las crisis generalizadas del *kindling* amigdalino ya establecido, dan lugar a un sueño postcrítico en el cual durante más de 6 horas no hay fase MOR. Además, la duración del periodo sin MOR es dependiente de la intensidad y del número de crisis que precedan al sueño. La hipótesis que acabamos de enunciar pareciera no encontrar apoyo, como señala Drucker-Colin (1974), en el hecho de que algunos anticonvulsivantes, como la Difenil-hidantoina DFH reducen la cantidad de sueño MOR (Cohen y col., 1967). Pero este hecho es un fenómeno agudo y los pacientes regularizan con rapidez sus tasas de sueño MOR en niveles que no difieren significativamente de lo normal, cuando reciben DFH por periodos prolongados. El mismo fenómeno de tolerancia se presenta con las benzodiazepinas (Oswald, 1962). Por otra parte, la DFH necesita de un periodo de "impregnación" de unos 10 días para ser efectiva. Es probable que sea en este periodo cuando reduce la tasa de MOR, el cual se recupera en el momento en que el fármaco sí es efectivo. Además, la DFH y los barbitúricos producen una peculiar actividad rítmica, con breves periodos de descargas de alta frecuencia en estructuras subcorticales que también muestran aceleración durante el sueño paradójico (Gogolak, 1969; Halpern y col., 1972).

Otros posibles mecanismos; los factores inductores de sueño

El tremendo desarrollo de las investigaciones sobre las indolaminas, como la 5-HT y las catecolaminas (NE, DA y otras), así como el análisis de la participación en el sueño de la ACh y el GABA (Acido Gamma-Amino-Butírico) y algunos compuestos estrechamente relacionados, mantuvo por un tiempo oscurecidas las posibilidades de encontrar otras sustancias alrededor de las cuales se pudiera estructurar una teoría de los mecanismos del sueño que fuera diferente u opuesta a la teoría monoaminérgica y catecolaminérgica. El interés en estos factores desconocidos fue revivido por Pappenheimer y col. (1967, 1974, 1975), quienes trabajando desde la década de los 60, reportaron que la infusión intraventricular en ratas de líquido cefalorraquídeo (LCR) proveniente de cabras privadas de sueño, producía un incremento de ondas lentas en el EEG y disminución de la actividad motora espontánea nocturna. Después, los mismos autores demostraron que se podía extraer este factor inductor de sueño (Factor S) parcialmente purificado y concentrado, no solamente del LCR sino también de la corteza cerebral y del mesencéfalo de animales privados de sueño. Este Factor S probó ser capaz de inducir sueño en otras especies animales. Pareció ser un péptido, con un peso molecular de 350-500. También encontraron estos autores otros dos péptidos de carácter excitador, tanto en el LCR de la cabra como en el del hombre, con un peso molecular mucho más alto (500-1000). Estos trabajos en LCR dieron apoyo a los prolongados ensayos de Monnier (1973) y su grupo para aislar un factor (Factor Delta) en la sangre. En general, puede pensarse que si es probable que se encuentre en la sangre yugular de animales privados de sueño un factor semejante al de Pappenheimer, aunque, como señalamos al principio, las experiencias en cabezas implantadas y en hermanos siameses contradicen tal idea. Tampoco parece aceptable la crítica de que tales condiciones presentan una excitabilidad anormal cerebral, puesto que tienen ciclos de sueño y de vigilia claramente visibles y distintos.

Otra posibilidad para aclarar los mecanismos del sueño es la de detectar un factor de sueño cerebral, que no necesariamente se encuentra en LCR o sangre. La base de esta hipótesis estriba en la posibilidad de extraer sustancias activas a partir de lugares específicos del cerebro, en animales libres de movimientos y durante periodos claramente definidos de vigilia, sueño de ondas lentas y sueño MOR. Para ello es necesario utilizar sistemas de cánulas *push-pull*. Esta técnica ha sido ampliamente usada y mejorada por Myers y col. (1968, 1970) y Drucker-Colin y col. (1970, 1973, 1974). Los resultados en general muestran que si se trasfiere el perfusado mesencefálico de un animal donador en un estado de conciencia, al mesencéfalo de otro, este último "adquiere" el estado de conciencia del primero. Es decir, si el donador está despierto y activo y el receptor dormido, éste despertará con una breve latencia. A la inversa, un donador dormido inducirá sueño en un receptor despierto. Basados en el análisis bioquímico de los perfusados, este grupo de investigadores ha propuesto que durante el sueño MOR se generan más proteínas que durante la vigilia o el sueño de ondas lentas y han ido más lejos aún, proponiendo que **estas proteínas son específicas del sueño MOR**. Si tal suposición se llegara a comprobar

sería interesante, pues por un lado aumentaría la comprensión de los mecanismos del sueño y por el otro, proporcionaría tal vez la posibilidad de utilizar un hipnótico que ocurre naturalmente en el cerebro y que aumentaría la fase MOR en vez de disminuirla como todos los que conocemos en la actualidad.

En el cuadro actual de las investigaciones sobre el sueño han irrumpido un gran número de posibles neurotransmisores y neuromoduladores, así como un mayor conocimiento de receptores específicos. La mayoría de ellos están todavía insuficientemente explorados. Las Encefalinas, la Endorfina, las Somatostatinas están apenas dejando ver sus posibilidades, por ejemplo en la percepción del dolor y en la analgesia (Terenius, 1978). La "redundancia" sináptica y la transmisión colateral en las terminaciones sinápticas pueden realizarse mediante sustancias que todavía no conocemos.

Es posible también que estemos pecando de un reduccionismo demasiado simplista al tratar de explicar los mecanismos y procesos que integran el dormir. La actitud de querer encontrar a toda costa el neurotransmisor, la estructura o la proteína o péptido que explique el porqué del sueño, es loable pero ingenua.

Probablemente todas las sustancias que hemos mencionado en las páginas anteriores intervengan en la integración del sueño en mayor o menor proporción dependiendo de la especie animal de que se trate, o de la fase del sueño que estemos analizando y de su momento ontogénico.

Psicofisiología del sueño

La neurofisiología y la neuroquímica que hemos revisado brevemente hasta el momento, tenían forzosamente que considerar la vigilia y las fases del sueño en una forma esquemática. La transición de la vigilia al sueño es un proceso fluctuante, cuya duración va a depender sobre todo de las circunstancias ambientales, de la predisposición y motivación del sujeto para dormir o no y de su estado emocional general. Esto nos lleva a un terreno distinto de la consideración del sueño como un simple fenómeno cíclico. Además de ocurrir con una gran ritmicidad, el sueño puede ser inducido o evitado por estimulaciones sensoriales diversas, *dependiendo de su significado*. Tal vez el primero que le dio a este hecho un valor en la fisiología cerebral fue Pavlov (1927). Desde hace mucho tiempo se conocía el fenómeno de la inducción de estados prolongados de inmovilidad provocados en los animales por la inmovilización forzada durante algunos segundos. Según Oswald (1962), este fenómeno fue descrito en 1646 por Kircher, realizando la maniobra con pollos a los que se sujetaba al mismo tiempo que se hacía delante de sus picos una raya con gis en el piso. Este parece ser un fenómeno universal que se puede producir en todos los animales en que ha sido probado. Pero lo que más nos interesa aquí, es que también se puede desencadenar por la estimulación monótona y por el pánico, además de por la inmovilización, solos o combinados. También hay que señalar que después de un periodo en que el animal está tenso y en la postura a veces rara en que comenzó el proceso, el animal tiende a dormirse en un sueño por demás fisiológico. Pavlov (1927) notó que la aparición de sueño interfería a menudo con sus experiencias de reflejos condicionados. Debe-

mos recordar que Pavlov tenía a sus perros sujetos con un arnés y en una cámara sonoamortiguada. Cuando en esta situación se aplican estímulos monótonos sin un reforzamiento, es decir, cuando los estímulos pierden, o no adquieren, un significado, se presenta el sueño. Pavlov encontró que incluso con choques eléctricos repetidos se podía inducir sueño. Llamó a este fenómeno inhibición interna, para distinguirlo de la inhibición externa producida al aplicar un estímulo inatendido o novedoso, distinto del condicionante (distracción). En los años cincuenta se realizaron las primeras experiencias que demostraban la disminución de la amplitud de los potenciales evocados sensoriales en el proceso de la habituación (que es sinónimo de la inhibición interna, pero en situaciones diferentes del condicionamiento pavloviano). A Hernández-Peón (1960) se debe este descubrimiento, así como las primeras hipótesis sobre la naturaleza del fenómeno basadas en una acción centrífuga sobre los primeros relevos sensoriales. Lo que nos interesa ahora es señalar, que lo mismo que en los experimentos de Pavlov, los animales de Hernández-Peón o los humanos de Gastaut y Bert (1961), también se dormían como consecuencia de la estimulación iterativa no significativa. Es decir, *existe la posibilidad de inducir sueño, independientemente del ritmo circadiano y sin la administración de fármacos, naturales o sintéticos*. Este hecho liga al sueño a los procesos sensoriales, pues tanto en el condicionamiento como en la habituación, el procedimiento incluye necesariamente la estimulación de alguna modalidad sensorial.

Ahora bien, todos los animales que en el proceso de habituación o de inhibición interna, se duermen, lo hacen en fase de ondas lentas. Lo que sí parece un proceso cuya ingeniería sináptica y química no depende del comportamiento, es la aparición del sueño MOR y su ciclicidad.

La psicofisiología ha permitido ahondar también en el proceso de transición entre la vigilia y el sueño. La somnolencia puede ser analizada mediante registros poligráficos en humanos, en los que se valore el tiempo de reacción, el electroencefalograma, el electromiograma, la respuesta galvánica de la piel (GSR) y la frecuencia cardíaca. Con este procedimiento y en situación de estimulaciones isócronas y estocásticas de larga duración, puede apreciarse que la somnolencia es una fase de alteración de la conciencia bien distinta de la vigilia atenta, pero también diferente de la fase 1 del sueño (Fernández-Guardiola y col., 1965, 1968, 1972, 1978). En la somnolencia se hacen más lentas las respuestas a los estímulos sensoriales y aparece un curioso fenómeno: por un lado aumentan las fallas, es decir, el sujeto no responde al estímulo al que debiera responder, pero por otra parte, si utilizamos estimulaciones isócronas, con un intervalo fácilmente memorizable, aparecen respuestas *predictivas*, es decir, el sujeto responde unos cuantos milisegundos *antes* de la aparición del estímulo. Lo curioso es que tanto *fallas* como *predictivas* se agrupan al final de la prueba cuando la somnolencia es mayor. Pareciera que el fenómeno de la respuesta predictiva estuviera ligado al de las alucinaciones hipnagógicas.

Estos hechos nos hacen pensar que no es correcto establecer un sistema hipnógeno activo e independiente, sino sistemas cortico-subcorticales en los que la calidad momentánea de la integración sensorial jugaría un papel decisivo en el "disparo" del sueño.

II Las funciones del sueño

Del somero análisis de los mecanismos del sueño que acabamos de hacer, es fácil deducir que todavía no existe un cuerpo de conocimientos lo bastante sólido como para elaborar una teoría del sueño. Muchas de las investigaciones del siglo pasado abordaron de preferencia las posibles funciones de las ensoñaciones, en lugar de la función del dormir en sí, como si se diera por descontado una función reparadora y compensadora de la fatiga de la vigilia. La relación de las alteraciones del sueño con los trastornos mentales fue un hecho ya conocido por los antiguos (ver: Bliss, 1967). Los primeros indicios sobre las funciones del sueño provienen precisamente del estudio de su privación, ya sea experimental o patológica.

La privación de sueño produce cambios en el estado de conciencia; afecta el juicio de la realidad. Como señala Bliss el *tormentus vigilae* era usado por los romanos para debilitar a los prisioneros, y la *tortura insomniae* se empleaba en las Inquisiciones en los siglos XV y XVI para arrancar confesiones y producir signos alucinatorios de posesión diabólica. Por desgracia ésta sigue siendo una práctica cotidiana.

Se han logrado periodos sumamente largos de insomnio experimental en el hombre (unas 250 horas). No parece haber diferencias individuales importantes. Todos los sujetos experimentan después del primer día una somnolencia invencible, para luchar contra la cual deben mantener un constante ejercicio. A medida que avanza la privación, el sujeto presenta *microsueños*, ilusiones y alucinaciones fugaces, con un retardo en establecer un juicio crítico sobre ellas. También hay ataxia, monotonía en el lenguaje y diplopia. Dificultad para realizar tareas complicadas y generalmente, aunque no siempre, irritabilidad (Lugaresi y col., 1973).

Es obvio que estos datos, aunados a los reportes de trastornos del sueño en la Psicosis Maniaco-Depresiva, nos llevan a establecer que una por lo menos de las funciones del sueño *es la de mantener una conciencia normal en la vigilia*.

Después de una larga privación de sueño, bastan 8 ó 9 horas de dormir para que todos los signos y síntomas de la privación desaparezcan. El sueño de la recuperación tiene lugar sobre todo en fase 4, por lo que se ha considerado que esta fase tiene un poder restaurador importante. De todas formas, en noches sucesivas también se recupera la fase MOR, con un ligero rebote.

Las privaciones selectivas de fase 4 o de MOR, no han proporcionado resultados claros. En primer lugar por la dificultad casi invencible de privar selectivamente y por completo de fase MOR a un sujeto. Durante brevisimos periodos el individuo puede estar pasando por esta fase sin que nos demos cuenta, a pesar de registro EEG.

Sin embargo, algunas drogas como las anfetaminas y el alcohol, producen largos periodos de sueño sin MOR. Hartmann (1967) y Dement (1960) llegaron a postular que la privación selectiva de MOR así lograda produce estados parecidos a las psicosis, pero esto no ha sido comprobado, en el sentido de que no puede desecharse la acción directa farmacológica de la droga sobre las regiones de integración de la conciencia. De todas formas es curioso que tanto la Psicosis Paranoide Anfetaminica como la Psicosis Alucinatoria Alcohólica, tengan lugar en individuos

que han padecido una disminución de la fase MOR, de larga duración.

Como señalan Karacan y col. (1976), es probable que el sueño cumpla, no una, sino varias funciones en la economía general del organismo. Al juzgar estas funciones el investigador no puede ser imparcial y se ve motivado y guiado por su propia especialidad y las técnicas que ha empleado para estudiar el sueño, en el momento en que establece una hipótesis sobre su función. Esta parcialidad ha llevado forzosamente a teorías que no abarcan todas las funciones que el sueño pudiera cumplir. Como sucede con muchas otras funciones del Sistema Nervioso Central, existen teorías sobre el papel en la evolución (filogenia), sobre el desarrollo en las diversas etapas de la vida individual (ontogenia) y sobre aspectos que abarcan solamente los procesos de pensamiento normal y patológico.

A partir de 1953, con el descubrimiento de la fase MOR, las teorías del sueño dejaron de ser globales y nos encontramos con un grupo que se refiere exclusivamente a la función de esta fase. Como en MOR es cuando más se sueña (si no exclusivamente) las ensoñaciones encontraron de pronto una correlación biológica específica y una metodología para estudiarlas "en fresco", es decir, no al día siguiente, filtradas y censuradas por una conciencia activa vigil, sino en el mismo momento de experimentarlas. Es posible despertar e interrogar a un sujeto al cual se está registrando poligráficamente durante la noche, en todas las fases de sueño, al inicio o al final de éstas y en el MOR, cuando hay o no salvadas de movimientos oculares. Hartmann (1967) ordena así las funciones del sueño MOR que han sido enunciadas, yendo desde las más fisicalistas hasta las de orden puramente psicológico:

1. La función del sueño MOR es la de "limpiar" al Sistema Nervioso Central de un metabolito endógeno, producto de su funcionamiento (Dement, 1964).
2. La función del sueño MOR es la de proveer de una fuente endógena de estimulación a la corteza cerebral, que es necesaria para su desarrollo (Roffwarg y col., 1966). Esta hipótesis estaría de acuerdo con el hecho de que los bebés duermen más en MOR que los adultos.
3. El MOR reorganiza los patrones de descarga en la circuitería cerebral, patrones que se desorganizarían durante el sueño de ondas lentas (Weiss, 1966). Esta teoría nos recuerda la de los *engramas* y comienza a ser un esbozo de la importancia del MOR en los procesos de aprendizaje.
4. El MOR representa un periodo de recuperación de la "privación sensorial" que se establece durante la fase de ondas lentas. Constituye un mecanismo homeostático que reajusta los niveles necesarios de excitación (Ephron y col., 1965). Esta teoría es ampliada por Moruzzi (1972) considerando al MOR como un acto instintivo y homeostático que aparece como consecuencia de la desactivación reticular.
5. El estado MOR funciona para facilitar los despertares esporádicos durante el sueño, sirviendo al animal para que se reoriente con respecto al mundo que le rodea (Snyder, 1974). Weiss (1966) mantiene un punto de vista semejante. Esta hipótesis sobre la función del sueño paradójico puede parecer a primera vista extraña, pues en esta fase el

animal tiene una abolición casi completa del tono muscular y mal le podría servir para, como afirma también Snyder, defenderse de sus depredadores. Pero es cierto que hemos observado en muchas ocasiones breves despertares que siguen al MOR y, además, aunque el umbral para estímulos sensoriales no significativos está muy elevado en el MOR, no lo está el que se refiere a estímulos con un alto significado para el animal, como el llanto de un bebé o el ruido de un animal peligroso. El umbral para estos estímulos se ve más bien disminuido durante el sueño MOR.

6. La función del sueño MOR sería descartar la información innecesaria y sin importancia acumulada durante el día, "limpiando" los circuitos de la memoria para facilitar la llegada de nueva información. Esta parece ser una hipótesis del propio Hartmann, pero ha sido expresada también por Newman y Evans (1965).
7. Otras hipótesis sobre la participación en los procesos de memoria han sido más constructivas, atribuyendo a esta fase la transferencia de memorias de corto a largo plazo de almacenamiento (Greenberg y Leiderman, 1964). En la misma línea está la idea de Moruzzi (1972) de que el sueño en general promueve la formación de "engramas".
8. Se encuentran implicaciones psicoanalíticas en teorías como la de Fisher (1965), que afirma que el MOR libera tendencias instintivas en una situación benigna (no se puede "actuar" sin tono muscular).
9. La función del MOR es precisamente evocar los sueños. La función del contenido onírico del dormir ha sido sujeta, como señalábamos, a las más variadas interpretaciones. Hasta el momento, la que sigue gozando de una gran popularidad es la de Freud (1924), sobre todo en la parte que afirma que los sueños nos proporcionan una gratificación "disfrazada" o simbólica de los deseos inconscientes. Otros aspectos de la teoría de Freud no han encontrado confirmación en absoluto, sobre todo aquellos que se refieren a que los sueños (y por lo tanto el MOR) sirven para "proteger" el dormir.

La otra línea de interpretación de la función de las imágenes oníricas parte de la más remota antigüedad, y se basa en el contenido manifiesto como una realidad universal. Jung (1944) expresó este sentir al afirmar que los sueños permiten a la mente consciente el beneficio de una verdad más amplia y universal del inconsciente. En el mismo sentido se ha afirmado que los sueños del MOR pueden ayudar a resolver problemas que la mente consciente no pudo manejar, dando lugar a una mejor adaptación en la vida vigilia.

Es notable que si revisamos todas estas hipotéticas funciones del sueño MOR, podemos constatar que no se contraponen, muchas no son excluyentes en absoluto.

A estas teorías, revisadas por Hartmann en 1967, habría que agregar otras más recientes. El mismo Hartmann (1973) comienza a preocuparse por la fase de ondas lentas del sueño y sugiere que ésta es una fase anabólica durante la cual se sintetizan proteínas y ARN. Este anabolismo serviría para restaurar sustancias agotadas durante todas las actividades que producen "cansancio" (catabolismo) y para proveer macromoléculas que serían utilizadas durante el sueño MOR. Durante éste se recuperarían los sistemas

relacionados con la vigilia atenta, el autocontrol y la adaptación homeostática al medio ambiente. Esta recuperación tendría lugar mediante la restauración de condiciones adecuadas de los sistemas catecolaminérgicos en sus terminaciones corticales. Una teoría muy semejante ha sido postulada por Stern y Morgane (1974), que afirman que el MOR juega un papel en el funcionamiento de las neuronas que contienen catecolaminas en el Sistema Nervioso Central. Apoyan su creencia en: a) Después de la privación de MOR, está deprimida la responsividad de los sistemas catecolaminérgicos. b) La administración de drogas que aumentan la actividad de las catecolaminas pueden invertir o compensar algunos de los déficits comportamentales que ocurren después de la privación MOR. c) La administración aguda de agentes farmacológicos que deprimen la actividad de las catecolaminas (alfa-metil-tirosina, reserpina), producen un aumento "compensatorio" del MOR, mientras que el incremento de la disponibilidad sináptica de las catecolaminas centrales (electrochoque, imipramina, inhibidores de la monoamino-oxidasa) deprimen el sueño MOR.

Estas hipótesis tampoco se contraponen a las que consideran que el MOR sirve para regular la excitabilidad cerebral, basadas en la relación sueño-epilepsia (Fernández-Guardiola y col., 1968, 1971; Drucker-Colin, 1974). Queda sin embargo el problema de esclarecer el mecanismo íntimo de la ciclicidad específica del sueño MOR y de la función del sueño de Ondas Lentas.

En muy pocos países existen laboratorios de sueño en humanos que funcionen rutinariamente y en conexión con hospitales. Para dilucidar los problemas que hemos planteado será necesaria todavía una gran cantidad de investigación en el hombre. Esta investigación es costosa y consume una gran cantidad de tiempo-investigador, no sólo en los tediosos registros nocturnos, sino en la prolongada interpretación de los datos. Por otra parte, el estudio debe ser multidisciplinario. Los interesantes trabajos de Takahashi (1968), Sassin y col. (1969), Karacan y col. (1975), muestran que todo el aparato neuroendócrino participa de un modo u otro en el sueño, con una especificidad de fases (ondas lentas 3-4), para hormona de crecimiento (GH) que debe tener algún significado. Esta línea ha generado una serie de trabajos de nuestro medio (Valverde y col., 1976; Solis y col., 1978) que son prometedores en dos direcciones. Una, establecer el posible papel de los factores liberadores de hormonas (hipotalámicas) en el sueño normal. Otra, contribuir a establecer cuáles son las relaciones sistema neuroendócrino-mecanismos del sueño en diversos padecimientos. Actualmente este grupo aborda, con este criterio, el estudio del sueño en las depresiones endógenas y en el hipotiroidismo.

BIBLIOGRAFIA

AMATRUDA, T.T., BLACK, D.A., MCKENNA, T.M., MCCARLEY, R.W. y HOBSON, J.A. Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: Differential effects of carbachol on pontine brain stem sites. *Brain Res.* 98: 501-15, 1975.

ASERINSKY, E. y KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep, *Science*, 118: 273-274, 1953.

AKERT, K. The anatomical substrate of sleep. En: *Sleep Mechanisms. Progress in Brain Research* (Akert, Bally y Schadé, Eds.). Elsevier Amsterdam. 18: 9-19, 1965.

- BAXTER, B.L. Induction of both emotional behavior and a novel form of REM sleep by chemical stimulation applied to cat mesencephalon. *Exp. Neurol.* 23: 220-230, 1969.
- BERGER, H. Über das Electrenkephalogramm des menchenphalon. *J. Psychol. Neurol. (Lpz)* 40: 160-179, 1930.
- BLISS, E.L. Sleep in Schizophrenia and Depression—Studies of Sleep Loss in Man and Animals. En: *Sleep and altered states of consciousness*. (Eds. Kety, Evarts y Williams) Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 45: 195-210, 1967.
- BREMER, F. Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 118: 1235-1241, 1935.
- CALVO, J.M., CONTRERAS, C.M. Y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. Fluctuaciones de la frecuencia cardiaca durante la fase REM. XVI Congreso de Ciencias Fisiológicas. *Bol. Estud. Med. Biol. Méx.* (Resumen) 28: 93, 1973.
- CALVO, J.M., CONDES, M., VALVERDE, R.C. Y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. Efecto de la hormona hipotalámica liberadora de tirotrona (TRH) sobre el ciclo sueño-vigilia en el gato. *Bol. Estud. Med. Biol. Méx.* (Resumen) 29: 89, 1976.
- COHEN, H.B. Y DEMENT, W.C. Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock. *Science* 154: 396-398, 1966.
- COHEN, H.B., DUNCAN, R.F. Y DEMENT, W.C. The effect of Diphenylhydantoin on sleep in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 24: 401-408, 1968.
- DAHLSTRÖM, A. Y FUXE, K. Evidence for the existence of monoamine—containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* 62: (Suppl. 232), 1-55, 1964.
- DAHLSTRÖM, A. Y FUXE, K. Evidence for the existence of monoamine—containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems. *Acta. Physiol. Scand.* 64: (Suppl. 247) 1-36, 1965.
- DE ANDRES, I. GUTIERREZ-RIVAS, E., NAVA, E., REINOSO-SUAREZ, F. Independence of sleep-wakefulness cycle in an implanted head encéphale-isolé. *Neurosci. Lett.*, 2: 13-18, 1976.
- DEMENT, W.C. Effect of dream deprivation. *Science*. 131: 1705-1707; 1960.
- DEMENT, W.C. Experimental dream studies. En: *Science and Psychoanalysis*: Ed. Masserman. Grune & Stratton, New York, 1964.
- DEMENT, W., ZARCONE, V., FERGUSON, J., COHEN, H., PIVIK, T. Y BARCHAS, J. Some parallel findings in schizophrenic patients and serotonin depleted cats. En: *Schizophrenia: current concepts and research*. Siva Sanker Ed. Hichsville: PJD Publ. 1969.
- DREYFUS-BRISAC, C. Etude ontogénétique du sommeil chez le pré-maturé humain. *Acta Paediat. Lat.* 17: 697-709, 1964.
- DRUCKER-COLIN, R.R., ROJAS-RAMIREZ, J.A., VERA-TRUEBA, J., MONROY-AYALA, G. Y HERNANDEZ-PEON, R. Effect of crossed-perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. *Brain Res.* 23: 269-273, 1970.
- DRUCKER-COLIN, R.R., ROJAS-RAMIREZ, J.A. Y RODRIGUEZ, R. Serotonin like electroencephalographic and behavioral effects of quipazine. *Fred. Proc.* 31: 317, 1971.
- DRUCKER-COLIN, R.R. Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in concious cats. *Brain Res.* 56: 123-134, 1973.
- DRUCKER-COLIN, R.R. The possible nature of sleep inducing brain perfusates: Their relationship to seizure inhibition. En: *Neurohumoral Coding of Behavior* (Myers y Drucker-Colin, Eds.). *Advances in Behavioral Biology*. Plenum Press, New York. Vol. 10: 233-256, 1974.
- DRUCKER-COLIN, R.R. The possible nature of sleep inducing brain perfusates: Their relationship to seizure inhibition. En: *Neurohumoral Coding of Brain Function* (Myers y Drucker-Colin, Eds.). Plenum Press. New York, 1974.
- DUNLEAVY, D.L., OSWALD, L., BROWN, P., Y STRONG, J.A. Hyperthyroidism, sleep and growth hormone. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 36: 259-263, 1974.
- EPHRON, H. Y CARRINGTON, P. REM sleep and cortical homeostasis: Theoretical considerations. *Report to the Association for the Psychophysiological Study of Sleep*. Marzo 1965. (Washington, D.C.)
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., MEJIA-BEJARANO, C., ROLDAN, E. Y BERMAN, D. EEG and reaction time changes during intermittent sensory stimulation in humans. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol. (Méx.)* 23: 101-143, 1965.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., OKUJAVA, V.M. Y GUMA, E. Peripheral and central phenomena of post-epileptic extinction. *Epilepsia* (Amst.) 9: 303-310, 1968.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., AYALA, F. Y KORNHAUSER, S. EEG, heart rate and reaction time in humans. Effects of variable vs. fixed intervals repetitive stimuli. *Physiol. & Behav.* 3: 231-240, 1968.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., FANJUL-MOLES, M.L., AYALA, F. Y SALGADO, A. The relation of EEG changes to reaction time and heart rate during a vigilance task. *Bol. Estud. Med. Biol. (Méx.)* 27: 101-108, 1971.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., LERDO DE TEJADA, A. CONTRERAS, C.M., SALGADO, A., Y AYALA, F. Polygraphic study in man to differentiate sleep—inducing action of hypnotics. *Psychopharmacologia* (Berl.) 26: 285-295, 1972.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., JURADO, J.L. Y SOLIS, H. Efecto del triazolam durante una prueba poligráfica y conductual de vigilancia. *Medicina* (Méx.) 58: 76-85, 1978.
- FISHER, C. Psychoanalytic implications of recent research on sleep and dreaming. *J. Amer. Psychoanal. Ass.* 13: 197-303, 1965.
- FUXE, K. Y OWMAN, C. Cellular localization of monoamines in the area postrema of certain mammals. *J. Comp. Neurol.* 125: 337-354, 1965.
- FREUD, S. Introduction a la Psychanalyse (Trad. del alemán por S. Jankélévitch). Payot, Paris, 1924. 496 págs.
- GASTAUT, H. Y BERT, J. En: *The Nature of Sleep*. Ciba Foundation Symposium (Wolstenholme, Ed). Churchill, Londres, 1961.
- GEORGE, R., HASLETT, W.L., JENDEN, D.J.A. Cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: Induction of paradoxical sleep. *Int. J. Neuropharmacol.* 3: 541-552, 1964.
- GIAQUINTO, S., POMPEIANO, O. Y SOMOGYI, I. Descending inhibitory influences on spinal reflexes during natural sleep. *Arch. Ital. Biol.* 102: 282-307, 1964.
- GOGOLAK, G., LIEBESWAR, G. Y STUMPF, CH. Action of drugs on the electrical activity of the red nucleus. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 27: 296-303, 1969.
- GREENBERG, R. Y LEIDERMAN, P. The relationship of dream imagery to daily perceptions and the implications for a possible theory of the physiologic function of dreaming. Reporte a la "Association for the Psychophysiological Study of Sleep". Marzo, 1964, Palo Alto, U.S.A.
- HALPERN, L.M. Y JULIEN, R.M. Augmentation of cerebellar Purkinje cell discharge rate after diphenylhydantoin. *Epilepsia.* 13: 377-385, 1972.
- HARTMANN, E. The Biology of Dreaming, Ch. Thomas Pub. Springfield, 1967, 206 págs.
- HARTMANN, E. The functions of sleep. Yale University Press. New Haven. 1973.
- HARTMANN, E., ZWILLING, G. The effect of alpha and beta adrenergic receptor blockers on sleep in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 5: 135-138, 1976.
- HERNANDEZ-PEON, R. Neurophysiological correlates of habituation and other manifestations of plastic inhibition (internal inhibition). The Moscow Colloquium on Electroencephalography of Higher Nervous Activity. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 13: 101-119, 1960.

- HERNANDEZ-PEON, R. Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness. En: *Sleep Mechanisms* (Progress in Brain Research). Akert, Bally y Schade, Eds. Elsevier, Amsterdam. 18: 96-117, 1965.
- HESS, W.R. Das Schlafsyndrom als folge dienzephaler reizung. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* 2: 305-344, 1944.
- JOUVET, M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.* 100: 125-206, 1962.
- JOUVET, M., JOUVET, D. Y VALATX, J.L. Etude du sommeil chez le chat pontique chronique: sa suppression automatique. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 157: 845-849, 1963.
- JOUVET, D., VIMONT, P., DELORME, F. Y JOUVET, M. Etude de la privation de phase paradoxal du sommeil chez le chat. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)*, 158: 756-760, 1964.
- JOUVET, M. Y DELORME, F. Locus Coeruleus et Sommeil Paradoxal. *Compt. Rend. Seances Soc. Biol. (Paris)*, 154: 895-899, 1965.
- JUNG, C. The Psychology of Dementia Praecox. *Journal of Nervous & Mental Disease* Publ. Co. New York, 1944.
- KARACAN, I., ROSENBLOOM, A.L., LONDONO, J.H., WILLIAMS, R.L., Y SALIS, P.J. Growth hormone levels during morning and afternoon naps. *P.D.M.* 6: 26-29, 1975.
- KARACAN, I., MICHAEL, A. Y WILLIAMS, R.L. Recent Advances in the Psychophysiology of Sleep and their Psychiatric Significance. *Biological Foundation of Psychiatry*. Grenell & Gabay, Eds. Raven Press, New York, 1976, 449-498 págs.
- KOE, B.K. Y WEISSMANN, A. P-chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 154: 499-516, 1966.
- LENARD, H.G. Y SCHULTE, F.J. Polygraphic sleep study in craniopagus twins. *J. Neurosurg. Psychiat.* 35: 756-760, 1972.
- LUGARESÍ, E., COCCAGNA, G., PAZZAGLIA, P., MANTOVANI, M. *Los trastornos del sueño* (Trad. A. Vela). Ed. Summa Electroencef. Madrid, 1973.
- MAURY, A., Des hallucinations hypnagogiques ou des erreurs des sens dans l'état intermédiaire entre la veille et le sommeil. *Ann. Méd. Psychol.* 11: 56-67, 1848.
- MOJA, E., MENDELSON, W.B., GILLIN, J.C. Y WYATT, R.J. (citados por Gillin, J.C. y col.) The neuropharmacology of sleep and wakefulness *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18: 563-579, 1978.
- MONNIER, M. Y HOSLI, L. Humoral Regulation of Sleep and Wakefulness by Hypnogenic and Activating Dialysable Factors. En: *Sleep Mechanisms* (Progress in Brain Research). Akert, Bally y Schade Eds. Elsevier, Amsterdam. 18: 188-123, 1965.
- MONNIER, M., DUDLER, L., SCHOENENBERGER, G.A. Humoral transmission of slepp. VIII. Effects of the "Sleep Factor Delta" on cerebral motor, and visceral activities. *Pflügers Arch.* 345: 23-35, 1973.
- MORUZZI, G. Y MAGOUN, H.W. Brain stem|reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1: 455-473, 1949.
- MORUZZI, G. The Sleep-Waking Cycle. En: *Reviews of Physiology*. Adrian y col. Eds. Springer-Verlag, Berlin, 1972.
- MYERS, R.D. Y SHARPE, L.G. Chemical activation of ingestive and other hypothalamic regulatory mechanisms. *Physiol. Behav.* 3: 987-995, 1968.
- MYERS, R.D. An improved push-pull cannula system for perfusing an isolated region of the brain. *Physiol. Behav.* 5: 243-246, 1970.
- NEWMAN, E.A. Y EVANS, C.R. Human dream processes as analogous to computer programme clearance. *Nature* (Lond.) 206: 534, 1965.
- OSWALD, I. *Sleeping and Waking*. Elsevier, Amsterdam, 1962.
- OSWALD, I., THACORE, V.R., ADAM, K., BREZINOVA, V., BURACK, R. Alpha-adrenergic receptor blokage increases human REM sleep. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2: 107-110, 1975.
- PAPPENHEIMER, J.R., MILLER, J.B. Y GOODRICH, C.A. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)* 58: 513-517, 1967.
- PAPPENHEIMER, J.R., FENCL, V., KARNOVSKY, M.L. Y KOSKI, G. Peptides in cerebrospinal fluid and their relation to sleep and activity. *Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis.* 53: 201-208, 1974.
- PAPPENHEIMER, J.R. KOSKI, G., FENCL, V. KARNOVSKY, M.L. Y KRUEGER, J. Extraction of sleep-promoting Factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J. Neurophysiol.* 38: 1299-1311, 1975.
- PAVLOV, I.P. *Conditioned Reflexes*, Oxford University Press, Londres. 1927.
- PIERON, H. *Le problème physiologique du sommeil*. Masson. Paris 1913. 520 págs.
- POMPEIANO, O. Sleep Mechanism. En: *The Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Jasper, Ward y Pope Eds. Little Brown Co, Boston 453-473 págs. 1969.
- RECHTSCHAFFEN, A., LOVELL, R.A., FREEDMAN, D.X., WHITEHEAD, W.E. Y ALDRICH, M. The effect of parachlorophenylalanine on sleep in the rat: Some implications for the serotonin-sleep hypothesis. En: *Serotonin and Behavior*. Barchas y Usdin Eds. Academic Press. New York, 1973.
- ROFFWARG, H., MUSIO, H. Y DEMENT, W. Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152: 604-618, 1966.
- RONDOUIN, G. Y PASSOUANT, P. Hippocampal kindling effect and states of alertness in cats. Effect of alpha-methyl-paratyrosine. *Epilepsy International Symposium*. Vancouver (Resumen). Sept. 1978.
- ROTH, B. L'EEG dans la narcolepsie-cataplexie. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 16: 170-190, 1964.
- SASSIN, J.F., PARKER, D.C., MACE, J.W., GOTLIN, R.W., JOHNSON, L.C. Y ROSSMAN, L.G. Human growth hormone release: Relation to slow wave sleep and sleep-waking cycles. *Science*, 165: 513-515, 1969.
- SNYDER, F. Toward an evolutionary theory of dreaming. *Presentación a la Asociación Psiquiátrica Americana*. Atlantic city, mayo 1966.
- SOLIS, H., CONTRERAS, C. Y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. Modificaciones en los patrones de distribución de las distintas fases del sueño en el gato, producidas por la actividad convulsiva experimental. *Bol. Estud. Med. Biol.* Méx. (Resumen) 28: 244-245, 1974.
- SOLIS, H., JURADO, J.L., MARTINEZ-CAMPOS, A. MAISTERRENA, J., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. Y VALVERDE, C. Thyroliberin (TRH), D-Amphetamine, and Triiodothyronine (T₃) effects on human sleep. *Waking and Sleeping*, 2: 43-45, 1978.
- STERN, W.C. Y MORGANE, P.J. Theoretical View of REM Sleep Function: Maintenance of Catecholamine Systems in the Central Nervous System. *Behavioral Biology*, 11: 1-32, 1974.
- TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M. Y DAUGHADAY, W.H. Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.* 47: 2079-2090, 1968.
- TANAKA, T., LANGE, H. Y NAQUET, R. Sleep, Subcortical Stimulation and Kindling in the Cat. En: *Kindling* (Wada, Ed.). Raven Press, New York, 117-133. 1976.
- VALVERDE, R.C., PASTRANA, L.S., RUIZ, J.A., SOLIS, H., JURADO, J.L., SORDO, C.M., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., MAISTERRENA, J.A. Neuroendocrine and Electroencephalographic sleep changes due to acute amphetamine ingestion in human beings. *Neuroendocrinology* 22: 57-71, 1976.
- VONECONOMO, C. Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 7: 249-259, 1930.
- WEISS, T. Discussion of "The D-state" por E. Hartmann. *Int. J. Psychiat.* 2: 32-36, 1966.
- WYATT, R.J. The serotonin-catecholamine dream bi-cicle: A clinical study. *Biol. Psychiatry*. 5: 33-63, 1972.