

11262
2 g 5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Modificaciones en la excreción urinaria del MHPG como
consecuencia de la privación del sueño de
movimientos oculares rápidos

T E S I S

que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Médicas

P r e s e n t a:

Rafael J. Salín-Pascual

1986

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pag.
Introducción	1
Fenomenología del sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR)	3
Neurobioquímica y Farmacología del SMOR	13
Sobre el significado del SMOR	19
Privación del sueño MOR	21
MHPG urinario y trastornos afectivos	32
Hipótesis de trabajo y planteamiento del problema experimental	37
Material y métodos	39
Resultados	46
Tablas y figuras	50
Discusión	59
Bibliografía	63

INTRODUCCION

El estudio del Sistema Nervioso Central (SNC), puede abordarse desde diferentes perspectivas, una de ellas es el enfoque molecular, que atiende a los mecanismos intrínsecos de la sinápsis; por otra están las aproximaciones que desde un punto de vista integrativo estudian la conducta, incluyendo al sueño.

El estudio sistemático del sueño se inició en 1929, Berger perfeccionó el electroencefalógrafo y de esta manera se iniciaron los registros polisomnográficos en humanos (1). En 1953, se reportó la asociación de movimientos oculares rápidos y un estado de activación electroencefalográfica, que se presentaba con los sujetos conductualmente dormidos (2). Esta fase del sueño se denominó "Sueño de Movimientos Oculares Rápidos" (SMOR). El sueño quedó dividido en esta forma, en dos grandes fases: SMOR y Sueño No-Mor (SNMOR).

El SMOR es un fenómeno complejo que puede dividirse en varios eventos: fásicos y tónicos, éstos pueden dissociarse en forma independiente del SMOR como ocurre en la narcolepsia (3). En los enfermos deprimidos aparecen también trastornos del SMOR, y su privación ha sido reportada como terapéuticamente útil en la depresión (4,5).

Se han propuesto diversas hipótesis bioquímicas que tratan de explicar la instalación del SMOR. Para Jouvet

y cols. (6), la serotonina (5-HT) y la norepinefrina (NE), son las responsables de este evento, mientras que para Hobson y cols. (7) parecen ser la NE y la acetilcolina (ACh) los sustratos bioquímicos del evento mencionado.

En la presente tesis se reportan los efectos de la privación de SMOR en voluntarios sanos, sobre la principal catabolito de la NE central, el 3-metoxi-4-hidroxi-fenil-etilenglicol (MHPG), en colecciones de orina de 24 hrs.

FENOMENOLOGIA DEL SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS

El SMOR es común a la mayoría de los vertebrados superiores y ocupa de un 10 a un 20% del sueño de los mamíferos adultos (8). Las diferentes hipótesis que tratan de explicar este fenómeno coinciden en considerar al tallo cerebral como el responsable de su instalación y su desarrollo (9), aunque difieran en la naturaleza de los neuroreguladores involucrados. El SMOR está formado por una serie de eventos electrofisiológicos y autónomos que muestran una asociación temporal, pero que al parecer tienen una autonomía relativa. El SMOR está constituido en la mayoría de las especies que lo presentan por:

- Desincronización del patrón electroencefalográfico de actividad cortical
- Ritmo de actividad theta hipocámpica
- Atonia de los músculos posturales
- Potenciales de campo en puente, núcleo geniculado lateral y en corteza occipital (Ondas PGO).
- Movimientos oculares rápidos en salvas
- Contracciones musculares rápidas (notorias en músculos de cara)
- Fluctuaciones en las frecuencias cardiorespiratorias

La desincronización cortical, la actividad theta hipocámpica y la atonia muscular están presentes tónicamente

en todo el SMOR; mientras que los movimientos oculares rápidos, la actividad PGO, las contracciones musculares aisladas y las modificaciones cardiorespiratorias se presentan por episodios y forman los eventos fásicos del SMOR.

Las demostraciones tempranas de que la mayoría de los componentes del SMOR persisten aún después de realizar lesiones localizadas fuera de las áreas pontomesencefálicas, llevaron a pensar que en esta región se ubicaba la zona ejecutora del SMOR. Sin embargo, la búsqueda de un centro del SMOR específico, no ha tomado en cuenta evidencias que demuestran que cada evento del SMOR puede ser generado por diferentes grupos celulares, localizados en diferentes niveles del tallo cerebral (10).

Desincronización del EEG cortical

Este es el evento cardinal, que diferencia al SMOR de otros estadios del sueño. Moruzzi y Magoun (11), describieron el papel de la formación reticular (FR), en la inducción y mantenimiento de la desincronización cortical. Estos investigadores demostraron que con la estimulación de la FR se produce una actividad rápida y de bajo voltaje en la corteza cerebral del gato en la preparación "Encefalo aislado". Otros grupos (12,13), mostraron que las lesiones mediales del tallo cerebral, que afectan a la FR, producen un patrón de sincronización cerebral similar al

observado en el sueño de ondas lentas, mientras que las lesiones laterales del tallo cerebral, que interrumpen los tractos sensoriales ascendentes, no producen alteraciones en los patrones de actividad EEG. Se ha planteado la posibilidad de que los mecanismos responsables de la desincronización durante la vigilia sean comunes al SMOR, sin embargo, Jouvét (14), propone un sustrato neuroanatómico distinto. El de la vigilia estaría localizado en el mesen céfalo, mientras que el del SMOR se localizaría en el puente.

Hobson (15), propone que la FR pontina y más específicamente el núcleo Reticularis Pontis Oralís, sea la región involucrada en la desincronización del SMOR. Lo anterior se ha apoyado por otros trabajos (16,17) afectando lesiones a diferentes niveles con los siguientes resultados:

1. La destrucción del núcleo anterior del rafe, del Locus Coeruleus y subcoeruleus, así como del núcleo Reticularis Tegmentis Pontis, no altera la desincronización cortical durante el SMOR.

2. Lesiones en las áreas de origen de los circuitos límbicos, no tienen efecto sobre la activación EEG durante el SMOR.

3. Lesiones en el núcleo Reticularis Pontis Caudalis

tampoco produce modificaciones en la desincronización EEG.

4. En el caso del Reticularis Pontis Oralis, fue la única estructura cuya destrucción estuvo asociada con la pérdida de los índices electrofisiológicos del SMOR, incluyendo la desincronización cortical.

Estas evidencias parecen apoyar el papel ejecutor del núcleo Reticularis Pontis Oralis en la desincronización cortical, pero al mismo tiempo admiten que puedan existir otras estructuras desincronizantes, ampliamente distribuidas en el tallo cerebral. Hobson (18), encuentra que la sección subtalámica (anterior a los cuerpos mamilares) da como resultado alteraciones en los patrones de activación EEG de bajo voltaje y que éstas son mayores a las encontradas en las secciones transversales prepontinas.

La posibilidad de que los núcleos de la porción dorsolateral del puente (Locus Coeruleus, Subcoeruleus y Parabrachialis) tuvieran un papel importante en los mecanismos de mantenimiento del ciclo sueño-vigilia, fue contemplada por Jouvet (14), el cual después de una serie de manipulaciones farmacológicas y lesiones de los mencionados núcleos, concluyó que el complejo Locus Coeruleus tiene un papel ejecutor sobre la desincronización EEG durante el SMOR. Este investigador, dividió el funcionamiento de este complejo nuclear: los dos tercios caudales

están relacionados con funciones medulares; mientras que el tercio anterior se relaciona con neuronas serotoninérgicas y colinérgicas del tallo cerebral y tienen un papel predominante en la desincronización EEG durante el SMOR.

Ritmo Theta hipocámpico

Este ritmo presenta un patrón sinusoidal, con una frecuencia de descarga de 5 a 10 Hz. En todos los mamíferos en los que se ha estudiado el SMOR, la actividad Theta se manifiesta en forma tónica a lo largo del SMOR, así como en condiciones específicas de vigilia (19). Se han propuesto el Septum (20) y el núcleo Reticularis Pontis Oralís (21), como sitios que generan el ritmo Theta a manera de marcapasos.

Atonía

Una de las características mejor documentadas del SMOR es la disminución del tono muscular. Jouvét y Delorme (22) efectuaron una serie de lesiones ponto-mesencefálicas y demostraron que la atonía muscular del SMOR permanece intacta después de la sección pontina rostral. El mismo grupo realizó secciones pontomedulares y observó que durante el SMOR no se presentaba atonía.

Jouvét y Delorme (22), describieron lo que ocurre cuando se destruye la porción caudal del Locus Coeruleus

(LC). Los gatos así tratados, presentan una conducta paradójica, ya que el componente ascendente del SMOR se encuentra presente, sin embargo, el gato despliega una conducta motor propia de la vigilia. Otros grupos han encontrado (23,24), que lesiones pequeñas ventromediales al LC, fueron más efectivas en producir una falta de atonía durante el SMOR, que cuando se hacen las lesiones directamente sobre el LC, esta región parece corresponder al Perilocus Coeruleus descrito por Sakai (25). Para este investigador el complejo del LC del gato se divide en tres regiones: LC para alfa (Lca) LC principal y Locus subcoeruleus. Más recientemente, se ha propuesto que existe una relación funcional del Perilocus Coeruleus con el núcleo retículo magnocelular, de tal manera que las células del primero producen un efecto excitatorio sobre las neuronas del núcleo magnocelular, las cuales a su vez inhiben a las motoneuronas espinales durante el SMOR. Sakai (25), enfatizó el hecho de que la atonía no parece estar mediada por neuronas catecolaminérgicas. Lo anterior se apoya en dos hechos: la destrucción de gran parte del LC, con excepción del peri-LC, no modifica la atonía del SMOR, por otra parte la poca fluorescencia de estas estructuras indica que no hay actividad catecolaminérgica.

Espigas ponto geniculo occipitales (PGO)

Este es un evento fásico prominente, que se caracteriza por la aparición de potenciales de campo en el t^gmento pontino, en el núcleo geniculado lateral y en la corteza occipital. Las PGO, se presentan 20 a 30 segundos antes del SMOR y durante el SMOR en forma de salvas (26,27). Las espigas PGO se han estudiado en forma detallada en el gato, en esta especie las PGO están constituidas por ondas de 60 a 120 m/seg. de duración, con una amplitud de 200 a 300 uv y pueden presentarse hasta 30 espigas por minuto.

Jouvet y Michel (26), fueron los primeros en demostrar la presencia de las espigas PGO en el tallo cerebral. Brooks y Bizzi (28), observaron que la estimulación del puente origina espigas PGO, virtualmente idénticas a las que se presentan espontáneamente en el SMOR, esto ocurre, aunque se coloque al animal en la oscuridad completa, o si se efectúa enucleación, corte de los tractos ópticos o aún removiendo la corteza occipital. Las lesiones del puente parecen abolir la actividad PGO (15). Lo anterior ha llevado a suponer, que estas espigas reflejan un impulso no retiniano de las estructuras visuales del tallo cerebral a la corteza occipital (29). Calvo y Fernández-Guardiola (30), analizaron la actividad eléctrica de la amígdala basolateral, las regiones

anterior y posterior del giro del Cingulo, el hipocampo dorsal el núcleo ventral anterior del tálamo y la corteza sensorio-motora durante los movimientos oculares rápidos y la actividad PGO en el gato, utilizando un análisis computacional perievento disparado por la contracción del recto lateral, ellos observan una propagación de la actividad PGO hacia las estructuras límbicas implantadas con lo cual se propone un sustrato neurofisiológico para los fenómenos oníricos (imágenes y componentes emocionales y vegetativos).

Se han descrito células en el puente, que pueden ser responsables directas de la actividad PGO. Sakai y Jouvét (31) describió un área "X", cuya localización es dorsal al Brachium Conjunctivum y que se extiende de la parte dorsal a la lateral del núcleo Parabrachialis, hasta nivel del núcleo oculomotor, en donde permanece ventral al núcleo coreiforme. La existencia de esta área aún es controversial.

Movimientos Oculares Rápidos

Este evento da nombre a la fase que analizamos, existen pocos estudios sobre la localización neural de este fenómeno. Los movimientos sacádicos y vigilia, por contraste, han sido ampliamente estudiados en el mono (32). La estimulación de las regiones pontomedulares de

la FR produce movimiento oculares conjugados (33), mientras que una lesión pequeña y unilateral en esta región, elimina los movimientos unilaterales (34). Registros unitarios de la región han permitido detectar una red intrincada de células que participan en la generación de movimientos oculares horizontales (35). El problema radica, en el caso de los movimientos oculares rápidos, en que se requiere de la localización de neuronas que disparen en salvas durante el SMOR. Algunos trabajos sugieren que estas neuronas, están ampliamente distribuidas a través de la FR pontina, en las regiones del núcleo Abducens (36). Existen evidencias de una asociación entre el sistema oculomotor, la actividad PGO y los movimientos oculares rápidos (MOR). (37), sin embargo esta relación no está determinando directamente la actividad MOR, ya que las lesiones de estructuras oculomotoras que provocan una oculoplejia total en la vigilia, no interrumpen la aparición de los MOR en el SMOR (38).

Cambios Vegetativos

Simultáneos al SMOR hay cambios importantes en la función cardiorrespiratoria, en donde es frecuente observar, arritmias cardíacas, y variaciones en el ritmo de la frecuencia respiratoria con episodios cortos de apnea (39). Al parecer el grupo de células responsables de estas

variaciones durante el SMOR, se encuentran el el núcleo Medial Parabraquial en la región pontina dorsolateral (40).

Estrechamente relacionadas a las salvas de MOR durante el SMOR, se han identificado contracciones musculares breves que son más notables en los músculos de la cara y extremidades (41).

NEUROBIOQUIMICA Y FARMACOLOGIA DEL SMOR

El LC ha sido involucrado en forma consistente en diversas hipótesis bioquímicas del SMOR. Esta estructura contiene gran cantidad de neuronas noradrenérgicas. Para Jouvét (9), el LC es el centro "ejecutor" del SMOR, mientras que el SOL está más en relación con estructuras del puente principalmente serotoninérgicas. Sin embargo, como se mencionó previamente, hay numerosos trabajos (7, 8), que no han podido confirmar la generación del SMOR o de sus eventos a partir de la manipulación del LC o de manipulaciones farmacológicas que afectan dicha estructura. Las lesiones electrolíticas del LC, no afectan al SMOR (42). La inyección de alfa metil paratirosina, la cual suprime la biosíntesis de NE y la actividad del LC, no suprime el SMOR en rata o en gato (43). En registros unitarios, se ha demostrado que el LC dispara a una velocidad y frecuencia menor durante el SMOR, que durante otros estadios del sueño o de la vigilia (44). Algunas de las lesiones que el grupo de Jouvét suponía, se limitaban al LC, eran en realidad un poco más amplias, por lo que se puede suponer que algunas vías que pasan lateralmente al LC pueden tener funciones importantes en el SMOR. Hobson y cols. (7) han involucrado estructuras colinérgicas y noradrenérgicas en la generación del SMOR. Estos autores utilizaron las técnicas de registro unitario, y

describieron una población de neuronas gigante celulares de la formación reticular pontina, que descargan a baja frecuencia durante la vigilia sin movimientos y en SOL, mientras que en el SMOR hay un incremento significativo de la frecuencia de descarga de estas estructuras. Hobson y McCarley (7) proponen que estas estructuras del FTG pueden ser consideradas como las encargadas de ejecutar el SMOR. Las células de esta región están consideradas entre las más grandes del cerebro; cada una de ellas emite una colateral que se divide en dos prolongaciones, con las que se conectan con distintas regiones del telencéfalo, diencéfalo y mesencéfalo. Por otra parte, en el gato la inyección de sustancias colinomiméticas, mediante cánulas en esta región, produce una rápida desincronización, movimientos oculares rápidos y parálisis (44). Los mismos resultados se han observado en humanos en los cuales se administra infusiones de fisostigmina o arecolina (45). Estos autores proponen un patrón intrínseco de actividad alternante, entre el LC y el FTG, subrayando que esto puede explicar la ciclicidad de las fases de SNMOR. La posición de Hobson y cols. ha sido criticada (8), y puesta en duda. Las células del FTG presentan un patrón de descarga similar al del SMOR cuando el animal está despierto con movimientos. Lo anterior sugiere que la FTG no está exclusivamente relacionada con la genera-

ción del SMOR, y que puede participar en funciones comunes al SMOR y la vigilia.

Sastre y cols. (8) tratando de conciliar y de explicar lo que sucede con los datos que aportan los diferentes grupos, observa que el problema puede radicar a nivel metodológico, ya que las técnicas empleadas para producir las lesiones electrolíticas, destruyen fibras que cruzan los núcleos lesionados. Si se utiliza el ácido kaínico que destruye los cuerpos celulares, sin destruir las fibras resulta que el SMOR tiene pocas modificaciones.

Serotonina

La farmacología del SMOR, demostró ser más compleja, de lo que se pensó en un principio. La idea original, de que la manipulación farmacológica de un sistema de neurotransmisión podría aportar evidencias sobre la fisiología del SMOR, no ha resultado tan sencilla. Dos sustancias se han empleado para probar las relaciones entre serotonina y sueño: reserpina y paraclorofenilamina (PCPA). La reserpina decrece la concentración de NE, DA y 5 HT, en la rata y además disminuye el SOL y el SMOR (14). En el gato se observa además, la aparición de espigas PGO en la vigilia (46). Si se administra al gato reserpinado, 5-hidroxitriptofano, se observa una recuperación

del SOL y que desaparecen las PGO de la vigilia (46). La PCPA disminuye la concentración de 5-HT, al interferir con su síntesis, compitiendo con la enzima triptofano hidroxilasa. Una sola dosis de PCPA, reduce el sueño del gato hasta por una semana, observándose espigas PGO en vigilia y en SOL (47). La administración de PCPA crónicamente, conlleva a una reaparición del SOL y SMOR, sin embargo se observa que persisten las PGO durante el SOL y la vigilia (46). La metisergida, que bloquea el receptor de serotonina, decrece el SMOR en el hombre (48).

Las lesiones del rafe medial y dorsal en el gato, reducen la 5-HT y disminuyen el SOL, con una recuperación posterior (49). La administración de triptofano en humanos, produce un incremento del sueño DELTA, con una disminución de la latencia a sueño, por lo que este aminoácido esencial, ha sido empleado en algunos casos como hipnótico en pacientes insomnes (50).

Catecolaminas

Las catecolaminas son las sustancias que más se han relacionado con la neurobioquímica del SMOR. Se han probado una serie de compuestos que las afectan como son: L-DOPA, Dextro y Levoanfetamina, Cocaína, Metilfenidato, y Clonidina entre otros. Todas estas sustancias tienden a disminuir el tiempo del SMOR. Sólo la reserpina que dis-

minuye en forma inespecífica tanto catecolaminas como serotonina, incrementa el SMOR en el hombre y mono (51,52). Otro tipo de fármacos, como los antidepresivos tricíclicos cuya acción en términos generales es aumentar los niveles de monoaminas en la hendidura sináptica, también tienen un efecto inhibitorio sobre el SMOR: (53) lo mismo ocurre con los inhibidores de la Monoamino Oxidasa (54). Por tal motivo ambas sustancias se han empleado en el tratamiento de los enfermos narcolépticos (55).

Acetilcolina

La acetilcolina también se ha estudiado como un neurotransmisor que puede estar en la base de los procesos moleculares del SMOR. En un principio con evidencias de tipo neurofisiológico, Hernández-Peón (56), demostró que existía un sistema acetilcolinérgico que convergía en las regiones pontobulbares. Posteriormente, otros investigadores administrando mediante cánulas, sustancias colinomiméticas en el gato, lograron la aparición de actividad de SMOR (44). Estos mismos resultados se han logrado mediante infusiones de fisostigmina en humanos (45). Para Hobson y McCarley (57), esta es una de las evidencias de que el FTG, principalmente colinérgico, sea el responsable de la iniciación del SMOR.

Péptidos

Recientemente se ha aislado una serie de péptidos de bajo peso molecular, que podrían corresponder a las hipnotoxinas. Uno de ellos el DSIF (Delta-sleep-induced factor) ha sido incluso mapeado en diversas regiones del cerebro de la rata (58).

En resumen, con la información disponible hasta el momento, se puede establecer que las CA₅ parecen tener un papel inhibitorio sobre el SMOR, mientras que las sustancias colimominéticas lo facilitan; por otra parte, el SNMOR parece ser función de la actividad serotoninérgica. Hay que recordar, sin embargo, que la separación artificial que se hace de los dos fenómenos no ocurre en realidad y que ambas fases del sueño se influyen mutuamente.

SOBRE EL SIGNIFICADO DEL SMOR

Este se encuentra relacionado con las diferentes teorías que tratan de explicar las funciones del sueño. En general, se considera que el sueño es un estado fisiológico asociado a procesos reparativos. (59) En el caso del SMOR, las explicaciones giran en torno al por qué existe una activación del encéfalo durante el sueño, que se caracteriza en general por una baja del funcionamiento. Algunas de las funciones que se han atribuido al SMOR se mencionan a continuación:

1. Maduración celular (60).
2. Disipación de energía o de instintos (61).
3. Desarrollo y refinamiento del control oculomotor (62).
4. Mantener los niveles de catecolaminas en el SNC (63).
5. Consolidación de la memoria y el aprendizaje (64).
6. Supresión de procesos no adaptativos (65).

El significado del SMOR, se refleja probablemente mejor por los eventos tónicos. La desincronización cortical, representa la activación de las conexiones tálamo-corticales durante el SMOR (66). La actividad theta hipocámpica refleja la activación límbica continua durante el SMOR (67). La atonía muscular, está previniendo la acti-

vación del resto del cuerpo cuando se activa el SNC (67). En este contexto el SMOR tendría la función de activar al cerebro sin despertar al animal. Snyder (68) propuso la "hipótesis del centinela". En esta hipótesis, las activaciones del SNC durante el SMOR preparan el organismo a enfrentar peligros potenciales cuando está dormido.

Sin embargo, la hipótesis anterior no explica el elevado porcentaje del SMOR en los recién nacidos. Roffward y cols. (60) sostienen que los valores elevados de SMOR en los recién nacidos, tienen una diferente finalidad que en el adulto. Estos investigadores ven al SMOR como una fuente endógena de estimulación, ésta juega probablemente, un papel importante en el crecimiento y maduración del SNC.

PRIVACION DEL SUEÑO MOR

En 1960, William Dement (69) publicó un trabajo en el cual valoró el efecto que tendría sobre los seres humanos la privación del soñar. El experimento consistió en despertar a los sujetos cuando éstos iniciaban la fase de SMOR (movimientos oculares rápidos), recién descubierta por Aserinsky y Leitman (2), y que se había correlacionado con la actividad onírica. La pregunta de la cual partía el autor era: "¿es posible para los seres humanos continuar funcionando normalmente, si su vida onírica es parcial o completamente suprimida?". Para tratar de contestarla, estudió a 8 sujetos del sexo masculino entre los 23 y 32 años, utilizando como criterios para establecer que un sujeto estaba en fase MOR: 1) el trazo electroencefalográfico sin husos, 2) los movimientos oculares y 3) la hipotonía muscular. Los voluntarios fueron despertados mediante estimulación directa, al inicio del SMOR. Se efectuaron en cada sujeto entre veinte y treinta registros, que comprendieron noches de habituación, registro basal, privación y recuperación. Sus registros mostraron que a medida que se iniciaba la supresión de la fase de MOR, se observaba una tendencia a incrementar su frecuencia de presentación. Posteriormente, Vogel y Cols. (70), denominaron a este fenómeno "presión MOR". Conductualmente, en los pacientes estudiados se observó irrita

bilidad, ansiedad y dificultad para concentrarse.

En 1965, el propio Dement (71), escribió que "la privación de SMOR en humanos no es perjudicial en forma directa para la personalidad". En sus trabajos con animales corroboró la existencia de la presión MOR, y que cuando se permite que éstos duerman libremente, se observa un "rebote" en el porcentaje de SMOR, superior a los niveles observados en los registros basales. Finalmente, el mismo autor (71) postuló la existencia de una sustancia que podría "acumularse" durante la privación del SMOR, y "gastarse" cuando se restableciera el sueño libremente sin interrupciones. Para documentar lo anterior, diseñó un experimento con el fin de privar del SMOR a un grupo de gatos, y trasfudir su líquido cefalorraquídeo (LCR) a la cisterna magna de otro grupo de gatos no deprivados, en quienes observó un aumento del SMOR después de la transfusión. A pesar de lo interesante de estas observaciones, hay que señalar que hasta la fecha no se ha aislado ninguna sustancia endógena con estas propiedades.

Privación del SMOR en animales

Los cambios conductuales que se han observado en los animales privados del SMOR son los siguientes:

1. Aumento de la excitabilidad cortical, manifes-

tada por una disminución en el umbral convulsivo. (72).

2. Acortamiento de la latencia de los potenciales evocados corticales auditivos (73).

3. Aumento de la excitabilidad periférica y retardo en los potenciales evocados somato-sensoriales (73).

4. Aumento de la actividad motora (74).

5. Aumento progresivo y significativo del número de respuestas agresivas, las cuales se potencian con la administración de anfetaminas (75).

6. Disminución de las pautas conductuales aprendidas, antes de la privación, y una falla notoria en el aprendizaje durante el tiempo de privación (76).

Privación del SMOR en humanos

Los primeros estudios sugirieron que la privación de SMOR era capaz de producir ansiedad, irritabilidad y dificultad para concentrarse, todo lo cual desaparecía después de una noche de sueño ininterrumpido. Posteriormente, Foulkes (77) demostraron que la actividad onírica ocurre en las fases de SMOR pero también en las no MOR, de tal suerte que para que ocurra una privación total de la actividad onírica, es necesario que los sujetos sean privados totalmente de sueño.

La similitud entre la actividad onírica y los fenómenos sensorio-perceptivos que experimentan los pacientes psiquiátricos durante las alucinaciones, condujo a Vogel y Traub (78) a estudiar pacientes esquizofrénicos en condiciones de privación de SMOR; en algunos de ellos se observó una disminución del tiempo total de SMOR en los registros basales hipnográficos, sin que se modificara su sintomatología con la privación. Es interesante señalar que la reducción total de SMOR se observó fundamentalmente en pacientes con sintomatología predominantemente alucinatoria. Otro dato interesante, que ha sido reportado en forma consistente, es la falta de rebote de SMOR después de que los enfermos esquizofrénicos han sido privados instrumentalmente (78).

Efecto terapéutico de la privación de SMOR en enfermos deprimidos

Vogel y Traub (78) fueron los primeros en reportar que algunos enfermos deprimidos mejoraban notablemente después de la privación de SMOR. Sus observaciones sugerían que los pacientes más beneficiados con este tipo de manipulación eran los que presentaban formas de depresión endógena; en tanto que los pacientes con depresiones neuróticas tenían poca o nula mejoría.

Por otra parte, la supresión del SMOR ocurre con

frecuencia cuando se usan fármacos antidepresivos (79). Esta supresión es sostenida, es decir, no produce tolerancia y se mantiene durante varios meses. Los IMAO reducen el SMOR a un 5% en relación al sueño total, mientras que los antidepresivos tricíclicos lo reducen a un 10% en relación al sueño total. Otros fármacos, como los barbitúricos, también tienden a reducir el SMOR, pero éste es un efecto agudo que desaparece en tres o cuatro días; además, se sabe que estas drogas no tienen ningún efecto antidepresivo. Por otro lado la terapia electroconvulsiva también es capaz de reducir el SMOR, mientras que la reserpina, que induce depresión lo aumenta. Finalmente, la privación del SMOR en animales, hace que éstos desarrollen un estado conductualmente opuesto a la depresión, caracterizado por aumento de la actividad motora (74).

En humanos, tanto estudios abiertos como controlados, han sugerido consistentemente que una proporción importante de enfermos deprimidos mejora con esta manipulación de sus fases del sueño. Más aún, aquellos que no responden a la privación de SMOR, tampoco parecen responder al tratamiento, por lo menos con uno de los antidepresivos tricíclicos (imipramina) (74).

Hay datos (74) que sugieren que el mecanismo antidepresivo de la privación del SMOR reside en la presión MOR, definida ésta como la capacidad para incrementar el

SMOR, estimulada por su privación; es decir, la relación que existe entre el SMOR después de la privación (MOR recuperación) y el SMOR basal multiplicada por cien, o sea:

$$\text{Presión MOR} = \frac{\text{SMOR de recuperación} \times 100}{\text{SMOR basal}}$$

Privación total de sueño en enfermos deprimidos

Schulte y cols. (80) fueron los primeros en reportar que algunos pacientes deprimidos mejoran después de una noche de supresión total de sueño. Plug y Tolle (80), en un estudio controlado, observaron que todos los pacientes con depresiones "psicóticas" mejoraron después de la privación total de sueño, lo cual no ocurrió en pacientes con depresiones "neuróticas".

Después de estudiar a más de cien pacientes deprimidos, los mismos autores observaron que la mejoría, cuando va a presentarse, ocurre en el último tercio de la noche. Además, reportaron que el procedimiento está prácticamente exento de efectos colaterales. No obstante, algunos pacientes pueden presentar reacciones hipomaníacas y/o exacerbación de sus rasgos paranoides. Fahndrich (81) estudió a 80 pacientes deprimidos, en quienes realizó un total de 164 privaciones totales de sueño. Su resultados pueden resumirse como sigue:

1) Los enfermos con depresión endógena y/o psicótica, así como los pacientes esquizofrénicos con sintomatología afectiva importante, mejoran con una noche de privación total de sueño. Esta mejoría se observa después de una noche de recuperación, sin embargo, después de dos noches de recuperación se observa una mejoría en pacientes deprimidos neuróticos, mientras que algunos pacientes endógenos y psicóticos vuelven a empeorar al segundo día.

2) Los pacientes esquizofrénicos con datos de depresión postpsicótica, responden igual que los pacientes deprimidos bipolares.

3) Las complicaciones durante la privación total de sueño son raras.

4) Los pacientes que se sometieron a múltiples privaciones totales de sueño, dejando días intermedios de recuperación, respondieron de manera desigual y, en general, tórpida.

Siguiendo una línea diferente pero no menos interesante, Kvist y Kirkegard (82) trataron de correlacionar el efecto clínico de la privación total con la prueba de estimulación hipofisiaria con tiroliberina (TRH) en pacientes con depresión endógena. Ocho de veintiocho pacientes (28.5%) respondieron favorablemente a la

privación total de sueño. Este grupo se caracterizó por tener menos retardo psicomotriz. Cinco de éstos ocho (62.5%) recayeron en un promedio de cuatro semanas, mientras que los otros tres (37.5%) permanecieron bien durante los seis meses del seguimiento.

De los ocho pacientes que respondieron, los tres que tenían una delta de TSH $> 2\mu\text{U/ml}$ fueron los que continuaron con una mejoría clínica hasta los seis meses; mientras que los otros cinco tuvieron una delta TSH $< 2\mu\text{U/ml}$. Así, el valor predictivo del TRH tuvo un margen de seguridad del 100% aunque, por supuesto, la muestra es muy pequeña para establecer conclusiones definitivas.

Privación parcial de sueño en enfermos deprimidos

Schilgen y Tolle (83) investigaron las influencias de la privación parcial de sueño en un grupo de 30 enfermos con depresión endógena. Los pacientes fueron despertados en la segunda mitad de la noche, a las 1:30 hrs, y no se les permitió que volvieran a dormirse sino hasta las 21:00 hrs. de ese día. En el análisis de sus datos, observaron que los síntomas depresivos mejoraron en un 30%. Aunque en términos generales, el 75% de los pacientes estudiados mejoró, las variaciones interindividuales fueron considerables.

La depresión y otras alteraciones de los ritmos circadianos

Existen otras posibilidades de manipulación cronobiológica en enfermos deprimidos, cuyos efectos terapéuticos aún no están debidamente documentados, pero no obstante, son interesantes. Tal sería el caso de la modificación del período de luz al que el paciente está expuesto, haciéndolo más prolongado mediante la aplicación de luz antes del amanecer y después del anoecer; o la de recorrer el tiempo de acostarse, dejando que el enfermo duerma más tarde de lo que habitualmente acostumbra a hacerlo (84,85).

Todo esto sugiere que en la depresión existe una alteración en los ritmos circadianos, en la que los osciladores para la presentación de los ciclos sueño-vigilia se encuentran desacoplados. En efecto, una de las hipótesis que trata de explicar las alteraciones del sueño en estos enfermos (acortamiento de la latencia del primer MOR, frecuentes despertares durante la noche, disminución de estadios 3 y 4, y mayor actividad en el primer SMOR), así como los efectos terapéuticos de la manipulación del SMOR y del sueño en general, es llamada "Hipótesis de fase avanzada del sueño MOR" (84). Esta postula que la frecuencia de presentación del SMOR está recorrida en estos casos en sentido contrario a las manecillas del reloj. Es decir, que la presentación del SMOR está retrasada, y lo que se observa es que las características del SMOR, que habitualmente

ocurren entre las 05:00 y 11:00 hrs., se presentan entre las 21:00 y las 24:00 hrs.

El SMOR tiene un ritmo que se caracteriza porque sus latencias van aumentando durante la primera parte de la noche, proporcionalmente al aumento de su duración. En la segunda parte de la noche, las latencias de presentación del SMOR se acortan aunque sigue aumentando la duración del mismo.

Es posible que en algunos síndromes, como la depresión o la narcolepsia, haya una alteración en los osciladores neurales; es decir, en los marcapasos primarios: núcleo supraquiasmático y núcleos ventromedial o lateral del hipotálamo, los cuales parecen coordinar la propensión de presentación del SMOR al primero y el ciclo sueño-vigilia (actividad-reposo) el segundo (84).

Resumiendo, de la información antes expuesta se puede suponer que las maniobras de privación parcial o total del sueño llevan a un estado de activación general del SNC y que en el humano dichas maniobras producen una mejoría clínica en los cuadros depresivos, sin que se conozca en la actualidad los mecanismos subyacentes a este fenómeno terapéutico. En las depresiones se han reportado deficiencias en los niveles de monoaminas (NE y 5-HT) por lo que resulta válido proponer que los mecanismos antidepressivos de la privación del SMOR se relacionen con un aumento en

la disponibilidad de las monoaminas y/o de la sensibilidad de sus receptores, los cuales también se han involucrado en la patofisiología de los trastornos depresivos.

(86). Es pues, propósito del presente trabajo el de iniciar un abordaje preliminar a este problema, estudiando el sistema noradrenérgico central, desde uno de sus catalitos: el 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG)

(87).

MHPG URINARIO Y TRASTORNOS AFECTIVOS

Con base en evidencias de tipo farmacológico, en la década de los 60's, se postuló la existencia de una deficiencia de catecolaminas (CAs) en la depresión (86), por lo tanto una de las áreas de investigación que se desarrollaron en esta dirección fue la del estudio de estas sustancias o de sus metabolitos en los líquidos biológicos. El 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG), es un derivado del catabolismo sináptico de la NE. Durante la década de los 60's se estudiaron varias evidencias que demostraban un papel importante del MHPG o de sus conjugados sulfatados como principales catabolitos de la NE central detectado a nivel periférico (87), mientras que otras sustancias como la NE, normetanefrina, epinefrina, metanefrina o el 3-metoxi-4-hidroxi mandílico, aparecen predominantemente como derivados del SN periférico (88).

El MHPG es producto de 3 enzimas ampliamente distribuidas en el SNC: monoamino-oxidasas (MAO), catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la aldehído-reductasa (AR), tanto MAO como AR son enzimas mitocondriales (89,90). El catabolismo de la NE puede seguir diferentes vías, aunque la formación del ácido vanilmandélico (VMA), pueda competir con la del MHPG la primera vía no parece ser preferente en el SNC (91), la formación preferente de MHPG a nivel cere-

bral, parece ser resultado de la afinidad elevada y V_{max} de la AR cerebral por los aldehidos Beta hidroxilados del fenilglicol (92). La distribución del VMA en diferentes regiones del cerebro es también diferente al patrón de distribución de NE o MHPG (93), los cambios en el funcionamiento central de NE tienen una buena correlación con la excreción de MHPG ante la estimulación del locus coeruleus, sin que exista correlación con la excreción de VMA (94). Lo anterior lleva a pensar que exista una relación causal entre niveles de NE y MHPG.

Existen numerosos factores que influyen la producción y excreción del MHPG. En primer lugar, los factores que determinan la cantidad de NE dentro de la sinápsis, los cuales son parcialmente entendidos. Los receptores adrenérgicos alfa-2, regulan por medio de un proceso dependiente de calcio la cantidad de NE que se libera después de la depolarización (95,96). Esto se debe a que el receptor aparece como parte de un mecanismo de retroalimentación negativa, mediada por su propio neurotransmisor. Aunque la mayoría del MHPG, se forma extraneuronamente seguido a la liberación de NE, no todo es derivado del proceso de transmisión sináptica, ya que también hay un "goteo" de NE que contribuye al total del MHPG. Existe también la formación del MHPG intraneuronal, como consecuencia de los mecanismos de recaptura y posterior degra

dación enzimática (97).

Una vez que se forma el MHPG en el cerebro, este puede difundir al LCR, o a la circulación cerebral o ser conjugado, en contraste con la NE, el MHPG se puede difundir libremente a través de las diversas membranas (98). Existen evidencias que apoyan que el sitio de conjugación con el sulfato es extraneuronal (99), sin embargo, es probable que ocurra en la vecindad de las neuronas norepinefrínicas. En el hombre el MHPG existe predominantemente en forma libre con una concentración menor de la forma conjugada (100).

En el hombre parte del MHPG urinario es de origen periférico, por lo que existe un problema metodológico de conocer el porcentaje de origen central y el de origen periférico. Con base en estudios de diferencias arterovenosas, Maas y cols. (101), establecieron que un 60% del MHPG era de origen central, sin embargo Blombery y cols. (102), han cuestionado este hallazgo ya que los niveles de MHPG deuterado, administrados I.V., se convierten rápidamente a VMA y se estima que sólo el 50% del VMA urinario proviene del MHPG y que sólo un 20% del total del MHPG urinario proviene del cerebro. Por otra parte, este tipo de estudios no invalidan la utilidad de la medición del MHPG como un índice válido del metabolismo de la norepinefrina, de hecho, se han utilizado para el es-

tudio del sistema norepinefrínico en padecimientos neuropsiquiátricos. En una serie de estudios longitudinales con pacientes maníaco-depresivos, Schildkraut y cols. (103), inicialmente encontraron que los niveles de MHPG urinario estuvieron relativamente bajos durante los episodios depresivos y elevados en los episodios maníacos o hipomaníacos. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores, aunque no ocurran en todos los casos (104), también se han reportado que en los pacientes bipolares presentan niveles más bajos de MHPG, en relación a los deprimidos unipolares (105).

El MHPG se ha utilizado para valorar la respuesta antidepressiva, se ha visto que niveles bajos de MHPG pretratamiento, son de un valor predictivo positivo para los fármacos que actúan en forma selectiva sobre la recaptura de NE (imipramina, desimipramina, nortriptilina y maprotilina) (106).

Maas y cols. (107), han reportado que los pacientes deprimidos, que mejor responden al tratamiento con imipramina o desimipramina muestran un aumento en el MHPG urinario durante el tratamiento, mientras que los pacientes que no van a responder no muestran tal efecto.

En conclusión, el MHPG parece ser un parámetro confiable para el estudio del recambio de la NE en el SNC y por lo tanto es una herramienta útil en el estudio de los

mecanismos fisiológicos y patológicos en los que se han involucrado a la NE.

HIPOTESIS DE TRABAJO Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA EXPERIMENTAL

La privación del SMOR produce una serie de cambios a diferentes niveles del funcionamiento del SNC. Como ya se ha mencionado, en algunos pacientes deprimidos esta manipulación del sueño, proporciona benéficos terapéuticos. Se conoce poco en la actualidad de cuáles son los mecanismos neurobioquímicos subyacentes a la mejoría clínica. Esta tesis trata de ser un primer acercamiento experimental a este problema.

Con base en numerosas evidencias farmacológicas y bioquímicas, se ha sustentado que en algunas formas de depresión existe una deficiencia en el sistema catecolaminérgico (106, 107). Se plantea en la hipótesis de trabajo de esta tesis que como consecuencia de la privación del SMOR, se produce un aumento en la disponibilidad de norepinefrina a nivel del SNC y que éste puede ser el mecanismo antidepresivo de la maniobra.

Como hipótesis alternativa, cabe suponer que el efecto antidepresivo de la privación del SMOR pudiera estar dado por el hecho de despertar a los sujetos, más que por el impedir que se de una de las fases del sueño. Lo anterior, se desprende de las evidencias que involucran a la norepinefrina como una sustancia que media los mecanismos responsables de la vigilia (14). Con el objeto de

evaluar esta hipótesis alternativa, se decidió efectuar una maniobra control que consistió en despertar a los sujetos en SNMOR.

Los cambios en los niveles de norepinefrina (NE) fueron evaluados mediante la medición de excreción urinaria del 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG), el cual se produce como resultado de la degradación de la NE en la terminal sináptica (87). Se estima que el porcentaje de MHPG en la orina que se origina en el catabolismo central de la NE es de 20 a 30%.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 voluntarios sanos, remunerados económicamente, cinco mujeres y tres hombres, cuyas edades oscilaron entre 20 y 30 años ($\bar{x}=24.8 \pm 2.5$ años). Antes de su admisión al estudio se les evaluó clínicamente, descartando a quienes presentaron cualquier patología o que hubieran hecho uso de drogas por un tiempo prolongado, incluyendo tabaco y alcohol. Todos los voluntarios, una vez aceptados, recibieron un informe detallado del procedimiento experimental por escrito y se les pidió que firmaran su consentimiento.

Colecciones de orina y determinación de MHPG urinario

Los voluntarios recibieron instrucciones por escrito sobre cómo efectuar las colecciones de orina de 24 hrs. y sobre las restricciones dietéticas (ver anexo II). Se les proporcionaron frascos para las colecciones de orina, los cuales contenían metabisulfato de sodio que se utilizó como preservador. Las colecciones de orina se dividieron en:

- Colecciones basales, antes de iniciar los registros de sueño.
- Colecciones transprivación de SMOR, las cuales se obtuvieron al día siguiente de la manobra.

- Colección basal previa a la maniobra control
- Colecciones transmaniobra de despertares en SMOR. La orina se colectó un día después de la maniobra (Ver Tabla 1).

Todas las muestras fueron procesadas por una sola investigadora (LMN), ciega a las manipulaciones experimentales durante el sueño. A ella se le entregó una alicuota de 100cc para la determinación del MHPG y creatinina. Esta última sirvió como control de calidad, cuando su excreción fue menor de 0.75gr/24 hrs., la muestra se desechó.

El método utilizado para la cuantificación del MHPG urinario es el descrito por Navarro y cols. (110). Este consiste básicamente en tres pasos:

1. La hidrólisis enzimática y extracción del MHPG urinario
2. La formación de un derivado fluorado y su caracterización cromatográfica
3. Cuantificación de MHPG y control de calidad del método

Registros polisomnográficos (RPSG)

Los registros RPSG se efectuaron bajo las condiciones de un laboratorio de sueño. Los sujetos asistieron

en el mismo horario (21:00 a 06:00 hrs.). La secuencia de los procedimientos de sueño fue la siguiente:

- Habitación (2 noches)
- Registros basales (2 noches)
- Privación de SMOR (4 noches)
- Recuperación (2 noches)
- Despertares en SNMOR (4 noches)

Se utilizó un aparato de electroencefalografía clínico (Beckman Acutrace) de 8 canales. Durante todas las noches de RPSG se efectuó la colocación de los electrodos cutáneos, de acuerdo al sistema 10-20 internacional: C3 y C4; O1 y O2 derivados a mastoides A1/A2 para el registro de la actividad EEG. Se colocaron dos electrodos en los cantos externos de ambos ojos, uno colocado 1 cm. por arriba del ojo izquierdo y otro 1 cm. por debajo del ojo derecho, estos últimos sirvieron para el registro electro-oculográfico (EOG), derivándolos a una mastoide común. Otros dos electrodos fueron utilizados para el registro electromiográfico, colocándolos en la región de los músculos de la barbilla. Finalmente, se colocó una derivación precordial para el registro de la actividad cardíaca.

Los registros se calificaron visualmente siguiendo los lineamientos del manual de Rechtschaffen y Kales (11).

Noches de habituación y basales

Al inicio de las noches de habituación se explicó nuevamente a los sujetos el procedimiento en detalle. Se procedió a la colocación de electrodos cutáneos como se ha descrito previamente y se efectuó el registro poli somnográfico por 2 hrs. Los días de registro basal se procedió de la misma manera, pero en estas ocasiones se procedió al RPSG de toda la noche.

Privación de SMOR y recuperación

Las noches de privación de SMOR los sujetos se presentaron al laboratorio de sueño bajo las condiciones antes descritas. Esta fase se efectuó a continuación de las noches de habituación y registro basal.

Los sujetos fueron privados de SMOR despertándolos tan pronto ingresaran a esta fase evaluada por: desincronización cortical; movimientos oculares rápidos conjugados y atonía muscular. Los despertares se hicieron mediante estimulación auditiva, llamando a las personas por su nombre. Se evitaron los despertares violentos. Una vez que se despertaban, los sujetos eran mantenidos en vigilia por espacio de 3 a 5 minutos. Esto se consiguió pidiéndole al voluntario que narrara sus experiencias oníricas. En el tiempo que duró la privación de SMOR se les pidió a los sujetos que evitaran tomar

siestas, esta solicitud se mantuvo a lo largo del estudio, reforzándola con la advertencia de que nos percaríamos del incumplimiento de esta petición en cuyo caso no se les remuneraría económicamente.

Las noches de recuperación las personas del estudio acudieron a sus RPSG como en las noches precedentes y se les permitió dormir libremente por un tiempo de 8 horas.

Maniobra control (despertares en SNMOR)

Esta se llevó a cabo en un lapso de 2 a 3 semanas después de la privación de SMOR, y consistió en despertares fuera de estadio de SMOR (I, II, III y IV), sin impedir o privar concretamente de alguna de estas fases. Tampoco se privó o despertó exclusivamente en sueño de ondas lentas (fases III y IV) ya que este procedimiento altera dramáticamente la presentación del SMOR. Los despertares en SNMOR se efectuaron por 4 noches seguidas. Los sujetos voluntarios asistieron al laboratorio de sueño en las mismas condiciones que en las noches de privación de SMOR. La frecuencia de despertares se incrementó a lo largo de las 4 noches con el siguiente esquema: 6 despertares la 1a. noche; 10 despertares en la 2a.; 14 despertares en la 3a. y 16 en la 4a. noche. Estos se programaron, permitiendo la presentación del SMOR mediante el siguiente procedimiento: se permitió el ingreso a sueño y al 1er. SMOR li-

brevemente, después del cual se procedió a despertar a los sujetos llamandoles por su nombre, hasta las 02:00 hrs, aquí se les permitía dormir libremente hasta que presentaban un SMOR, después del cual se reiniciaban los despertares, éstos se hicieron con las frecuencias ya mencionadas. Finalmente, a partir de las 05:00 hrs. se les permitía dormir libremente. En ninguno de los despertares se mantuvo despierto a los sujetos más de un minuto. Al igual que en la privación de SMOR, se les pidió a los voluntarios, no tomar siestas diurnas.

Los resultados se analizaron utilizando medidas de tendencia central; la prueba t de Student pareada y el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Privación de SMOR y cambios en MHPG

Los 8 sujetos estudiados completaron las 3 fases de la privación de SMOR: basal, transprivación y recuperación, en la Tabla 2, se muestran los valores obtenidos de MHPG urinario, las casillas vacías se deben a falta de colección de muestra urinaria o a que ésta no llenó los criterios de creatinina (0.75 gr/24 hrs.).

Todos los sujetos con excepción de uno (MIG) mostraron un aumento en los valores de MHPG a lo largo de las noches de privación con respecto a la basal. Sin embargo al comparar los valores transprivación de SMOR contra el basal sólo se encontró significancia estadística para los valores de MHPG resultantes de la 4a. noche de privación. (t de Student: $p < 0.05$). En las noches de recuperación post-privación de SMOR, se observó una tendencia a disminuir los niveles del MHPG urinario, con respecto a la 4a. noche de privación SMOR, pero esta baja no fue significativa, ya que no retornó a los niveles basales.

Se efectuaron dos correlaciones, la primera entre el porcentaje de incremento del MHPG urinario y la presión de SMOR de recuperación para la 2da. noche de recuperación. En este análisis se observó una correlación baja entre las dos variables ($r = -0.342$; $T = -0.813$; $p < .1$ NS); en el segundo análisis en el que se utilizaron los valores de MHPG

de la 4a. noche de privación de SMOR contra el porcentaje de incremento del SMOR para la 2a. noche (presión SMOR) se observó una correlación moderada entre las dos variables mencionadas ($r = -0.578$; $T = 1.585$; $p < 0.1$ n.s.).

En el análisis por sexos (5 mujeres y 3 hombres) no se encontraron diferencias entre sí. Dos de los sujetos MOV y MAR, que presentaron los niveles más bajos de MHPG, presentaron los porcentajes de incremento más alto del grupo 690.99% y 382.%. Un solo sujeto no elevó sus niveles de MHPG a lo largo de las noches de privación, con 32.34% de SMOR y 31.34% de SMOR de recuperación para la 2a. noche, lo cual pudiera ser una explicación al fenómeno.

Como se observa en la Figura 1 existe una relación inversa entre porcentaje de SMOR privado y aumento de MHPG a lo largo de las 4 noches, con un cambio de dirección de las curvas tan pronto se inicia el fenómeno de recuperación.

Despertares en SNMOR y cambios en MHPG

Cuatro sujetos de los 8 que se estudiaron en la privación de SMOR participaron en esta fase (MCL, LG, SBT, MOV), 3 mujeres y un hombre.

Las mediciones de MHPG de la Tabla 3 corresponden

al día siguiente de la maniobra control. Como se ve, existe una tendencia a bajar los niveles de MHPG urinario desde el primer día aunque no en forma significativa.

En la Figura 2 se observa que la maniobra consistente en despertares en las fases SNMOR, llevaron a un aumento relativo del porcentaje de SMOR, por lo que es posible constatar que fue una maniobra control adecuada para la privación de SMOR, ya que preservó y aumentó este fenómeno en los 4 sujetos estudiados. En la Tabla 4 se muestran los porcentajes de SMOR en 3 condiciones: basal, transprivación de SMOR y a lo largo de las 4 noches de despertares en SNMOR; se observa una clara diferencia entre SMOR basal y los porcentajes de SMOR a lo largo de las maniobras experimentales.

En el caso de SMOR basal vs. SMOR de privación en todas las noches existió una diferencia significativa ($p < .005$). Mientras que el aumento del SMOR a lo largo de los despertares en fase SNMOR, sólo fue significativa para la 4a. noche ($p < .01$).

Cambios en los parámetros polisomnográficos postprivación de SMOR

Se efectuó un análisis de los registros polisomnográficos (PSGR) para las noches: basal 1a. y 2a. noches de recuperación de la privación de SMOR. (Ver Tabla 5).

En cuanto a las variables de continuidad del sueño, se observó una disminución significativa para el tiempo de despertares internos al sueño para la 1a. noche de recuperación ($p < .005$), con un incremento de la eficiencia del sueño (tiempo total de sueño/tiempo total de registro).

En la arquitectura del sueño, se observó una tendencia a disminuir los estadios I y II y un aumento en el estadio IV, aunque éste no se incrementa más para la 2a. noche de recuperación que en la 1a. El SMOR aumentó en forma clara y encontramos que la actividad de movimientos oculares a lo largo de las noches se encuentra muy aumentada sobre todo para la 2a. noche de recuperación ($p < 0.05$).

La latencia para el 1er. SMOR de la noche estuvo acortada con respecto a la basal, aunque no en forma significativa.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Procedimiento en sueño

1er. día	
2o. día	
3er. día	
4o. día	Habituaación
5o. día	Habituaación
6o. día	Registro basal
7o. día	Registro basal
8o. día	Privación de SMOR
9o. día	Privación de SMOR
10o. día	Privación de SMOR
11o. día	Recuperación
12o. día	Recuperación

Colección MHPG
(24 hrs)

Muestra basal
Muestra basal

1a. muestra postprivación
2a. muestra postprivación
3a. muestra postprivación
4a. muestra postprivación
1a. muestra recuperación

2 Semanas de intervalo

1er. día	
2o. día	Despertares en SNMOR
3er. día	Despertares en SNMOR
4o. día	Despertares en SNMOR
5o. día	Despertares en SNMOR

Muestra basal

1a. muestra postdespertares en SNMOR
2a. muestra postdespertares en SNMOR
3a. muestra postdespertares en SNMOR
4a. muestra postdespertares en SNMOR

. TABLA. 2

VALORES DE MHPG URINARIO (mg/24 hrs)
EN SUJETOS PRIVADOS DE SMOR POR 4 NOCHES

SUJETO	BASAL	Transprivación SMOR				Recuperación	
		1a.	2a.	3a.	4a.	1a.	2a.
MCL(fem)	2250	1678	1377	1684	2998	2292	1826
MOV(fem)	733	977	2277	2523	5065	898	1724
L.G. (masc)	1653	3083	3835	3843	5787	4220	3350
D.S. (masc)	1230	1120			1664	1372	
LA(fem)	1824	2010			3052	2352	
SBT(fem)	1847	2152	1977	2319	3413	3661	1977
MAR(fem)	567	1161	1732	1257	2166	1333	2204
MIG (masc)	2937	2338	2418	1296	1378	2062	1916
\bar{X}	1630.12	1814.87	2269.3	2153.6	3190.37*	2275	2158.6
\pm DE	\pm 781.25	\pm 723.5	\pm 853.6	\pm 977.5	\pm 1559.5	\pm 1156.1	\pm 584.4

*Significativamente ($p < 0.05$) mayor que el basal

TABLA 3.

VALORES DE MHPG URINARIO (mg/24 hrs)
EN SUJETOS DESPERTADOS EN SNMOR POR 4 NOCHES

SUJETO	BASAL	1a. NOCHE	2a. NOCHE	3a. NOCHE	4a. NOCHE
MCL(fem)	2431	1509	1389	1274	1735
L.G. (masc)	1420	1203	1506	1145	1325
SBT(fem)	1720	1148	1573	1841	1188
MAR(fem)	1767	1655	1066		1013
\bar{X}	1834.5	1378.75	1383.5	1420.0	1315.25
\pm DE	\pm 426.3	\pm 243.1	\pm 224.9	\pm 370.2	\pm 307.5

TABLA 4

**PORCENTAJES DE SUEÑO MOR
EN PRIVACION SMOR(A) Y DESPERTARES EN FASE SNMOR(B)**

Sujeto	Basal	1a. noche	2a.noche	3a.noche	4a.noche
A	24.31%	A 6.79% B 34.96%	14.92% 21.61%	7.23% 23.88%	7.19% 32.31%
C	24.62%	A 10.53% B 19.40%	7.81% 26.4 %	20.40% 32.6 %	16.15% 32.31%
F	18.30%	A 4.55% B 20.88%	6.68% 19.90%	7.35% 28.28%	4.21% 24.05%
G	28.31%	A 4.07% B 19.50%	8.92% 27.05%	7.53% 28.63%	10.02% 31.23%

TABLA. 5-A

CONTINUIDAD Y ARQUITECTURA DE SUEÑO BASAL Y POSTPRIVACION
DE SMOR EN 8 VOLUNTARIOS SANOS ($\bar{X} \pm DE$)

<u>Continuidad de sueño</u>	<u>Basal</u>	<u>1a. noche recup.</u>	<u>2a. noche recup.</u>
Tiempo total de sueño	450 \pm 23.9	466.12 \pm 17.7	467.66 \pm 4.5
Latencia a sueño	11.06 \pm 5.7	13.06 \pm 6.9	6.6 \pm 3.7*
Tiempo de despertares	14.75 \pm 3.5	1.3 \pm 2.5**	9.5 \pm 8.0
Eficiencia de sueño	95.07 \pm 3.7	96.35 \pm 1.6	97.38 \pm 1.0
 <u>Arquitectura de sueño</u>			
Estadio I%	5.2 \pm 4.2	2.28 \pm 1.9	2.94 \pm 2.1
Estadio II%	47.08 \pm 7.3	40.78 \pm 11.3	37.25 \pm 12.6
Estadio III%	8.56 \pm 4.4	7.24 \pm 3.4	7.4 \pm 1.9
Estadio IV%	17.94 \pm 5.4	22.35 \pm 5.19	19.25 \pm 12.02
Estadio SMOR%	24.30 \pm 5.4	28.54 \pm 5.29	32.98 \pm 5.04

VARIABLES DEL SMOR EN 8 SUJETOS SANOS EN NOCHES BASALES Y DE RECUPERACION

DE LA PRIVACION DE SMOR ($\bar{X} \pm DE$)

	Basal	1a. noche recup.	2a. noche recup.
Latencia 1er. SMOR	96.06 \pm 34.5	64.25 \pm 19.62	64.16 \pm 14.7
Tiempo total SMOR	107 \pm 28.04	128.62 \pm 26.26	153.91 \pm 23.71
Actividad MOR	166.87 \pm 46.1	254.62 \pm 59.6	340.3 \pm 94.7*
No SMOR	4.25 \pm 1.03	4.5 \pm 1.5	4.6 \pm 0.81
Densidad	1.58 \pm 0.43	2.07 \pm 0.79	2.22 \pm 0.59

* $p < .05$ con respecto a su basal

** $p < .005$ con respecto a su basal

PORCENTAJE DE SMOR Y MHPG URINARIO (24 hrs.) DURANTE LA PRIVACION DE SMOR (n=8)

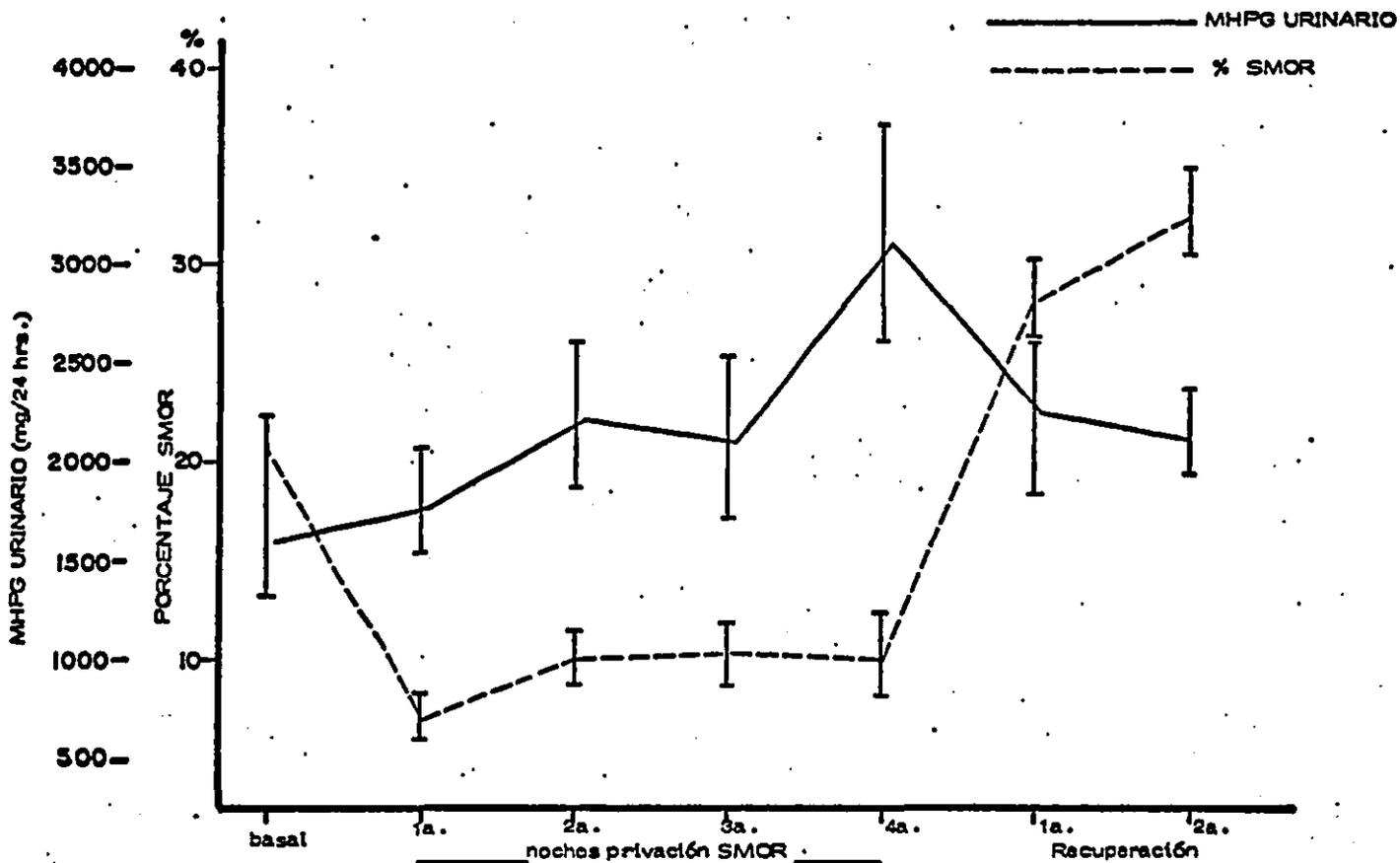
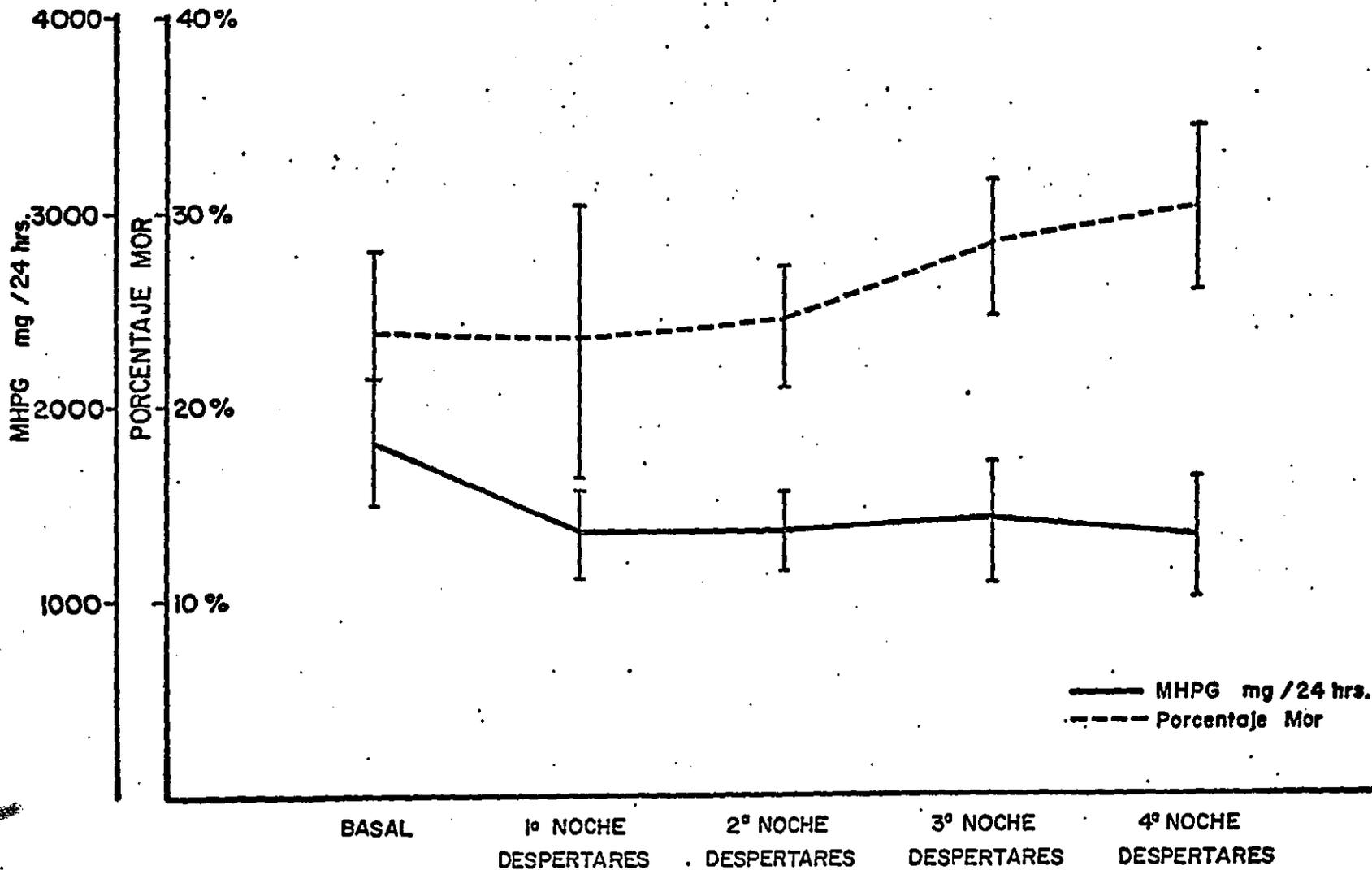


FIGURA 2.



DISCUSION

En la presente tesis se observó que la privación del SMOR, fue un estímulo importante para incrementar los niveles urinarios de MHPG, en contraste con la maniobra control, en donde éste sufrió pocos cambios y más bien se observó una tendencia a su disminución.

El aumento en el MHPG urinario se interpreta como un incremento en el recambio de norepinefrina, que a su vez puede estar dado por diversos factores como son: aumento en la síntesis y liberación; aumento en su catabolismo o disminución en su unión al receptor postsináptico (112).

En el caso del SMOR se han propuesto diversas interacciones con respecto a norepinefrina. Para Margagne y Stern (49) existe una relación homeostática de tal forma que al aumentar la disponibilidad de norepinefrina, hay una disminución del SMOR, mientras que al disminuir este neurotransmisor se observa un incremento del SMOR; esta hipótesis se sustenta en evidencias farmacológicas; en donde fármacos como los antidepresivos heterocíclicos o los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs) disminuyen dramáticamente el SMOR; el efecto neto de estos fármacos consiste en un aumento en la disponibilidad de las monoaminas en la hendidura sináptica (113); mientras que la reserpina produce en el humano un aumento del

SMOR y el mecanismo de acción postulado para ésta, se relaciona con la disminución de las monoaminas (114).

Por otra parte cabe suponer que el aumento en el recambio de norepinefrina, pudiera estar en relación a una necesidad de contrarrestar la presión del SMOR resultante de la privación. Esta explicación se inscribe en la hipótesis propuesta por Hobson, McCarley y Wyzinski (7) en la que dos estructuras del tallo cerebral serían las responsables de la actividad SMOR, una de tipo inhibitoria con neuronas norepinefrínicas y la otra acetilcolinérgica que dispararía el SMOR, la privación de esta parte del sueño llevaría a una facilitación de la actividad colinérgica, la cual sería contrarrestada por un incremento de la actividad norepinefrínica. Esta explicación es pertinente dado que las regiones involucradas en esta hipótesis se activan e inactivan mediante mecanismos, tipo "encendido" (on); "apagado" (off) que ya fueron comentados en la introducción de esta tesis.

Existen otras evidencias farmacológicas que apoyan esta relación entre Cas y SMOR. A nivel de receptor beta-adrenérgico se ha utilizado por ejemplo, al propanolol que bloquea este receptor, los efectos observados sobre el SMOR han sido poco consistentes, Mendelson y cols. (115) atribuyen esta variabilidad a la hora a la que se administra el propanolol; cuando

se administra en el día, hay una reducción del SMOR en la rata, pero no ocurre lo mismo cuando la administración del fármaco es nocturna, en esta situación no se observaron cambios en el SMOR.

Por otra parte la fenoxibenzamina, un bloqueador alfa-1 adrenérgico produce un incremento importante del SMOR, este mismo efecto se observó con la timoxamina, que actúa como el compuesto precedente (114).

Los datos arriba mostrados también apoyan la hipótesis de una relación inversa entre SMOR y CAs.

En relación a los cambios polisomnográficos post-privación, se observó una disminución significativa de los despertares internos al sueño, lo cual llevó a un aumento de la eficiencia del mismo.

Lo anterior es predecible ya que el mismo proceso de recuperación del SMOR conlleva a un aumento en otras fases del sueño. En efecto se observó un aumento en los estadios III y IV (sueño Delta) mientras que los estadios I y II tendieron hacia una disminución en sus porcentajes. El incremento del sueño delta, como resultado de la privación del SMOR, es un fenómeno que ya ha sido reportado previamente (116). Este dato confirma la estrecha relación entre estos estadios del sueño; de tal forma que la manipulación de uno de ellos necesariamente repercute sobre el otro. (v. gr. la privación de sueño delta impide la aparición de SMOR). También ha sido reportado pre-

viamente (116), que en los procesos de recuperación post-privación de sueño parcial o total, los estadios no se recuperan por igual. Con base en esto se ha hecho una división entre sueño "facultativo" y sueño "obligado". En el primer caso estaría el sueño de los estadios I y II que en el proceso de recuperación se encuentran disminuidos, mientras que en el segundo caso estaría el SMOR y el sueño delta.

Finalmente, es difícil sacar conclusiones sobre si el aumento del MHPG en la privación del SMOR sea el factor antidepresivo, ya que la muestra estudiada de sujetos voluntarios sanos fue muy reducida, y además porque no se encontró relación entre la presión del SMOR y los niveles de MHPG. Para Vogel (74), la maniobra antidepresiva no es en sí la privación de SMOR, sino la presión SMOR que se genera en la recuperación. Se requieren de más estudios en esta área con la finalidad de entender el fenómeno de la privación de SMOR y los mecanismos que le acompañan.

BIBLIOGRAFIA

1. Berger, H: Uber das elektroencephalogram des menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 87:527-570, 1929.
2. Aserinsky, E. y Kleitman, N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. Science 118:273-274, 1953.
3. Guilleminault, C, Dement, WC. y Passouant, P. (Eds). Narcolepsy. Advances in Sleep Research Vol. 3 New York, Spectrum Publication, 1976.
4. de la Fuente, JR, Salín-Pascual, RJ, Gutiérrez, R, Berlanga, C. y Fernández-Guardiola, A: Alteraciones en el sueño de enfermos deprimidos. Salud Mental 8:57-59, 1985.
5. Vogel, GW, Thurmond, A, Gibbons, P, Sloan, K, Boyd, M. y Walker, M: REM sleep reduction effects on depression syndromes. Arch Gen Psychiatry 32:765-777, 1975.
6. Jouvet, M: Biogenic amines and the states of sleep. Science 163:32-41, 1969.
7. Hobson, JA, McCarley, RW. y Wyzinski, PW: Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. Science 189:55-58, 1975.
8. Ramm, P: The Locus Coeruleus, catecholamines and REM sleep: A critical review. Behav Neurol Biol 25:415-448, 1979.
9. Jouvet, M: Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique. Arch Ital Biol 100:125-206, 1962.
10. Sastre, JP, Sakai, K. y Jouvet, M: Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? Brain Res 229:147-161, 1981.
11. Moruzzi, G. y Magoun, HW: Brain stem reticular formation and activation of EEG. Electroenceph Clin Neurophysiol 1:455-473, 1949.

12. Lindsley, DB, Schreiner, LH, Knowles, WB. y Magoun, HW: Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 10: 483-489, 1950.
13. French JD. y Magoun, HW: Effects of chronic lesions of central cephalic brain stem on monkeys. *Arch Neurol Psychiat* 68:577-590, 1952.
14. Jouvet, M: The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn Physiol* 64:166-307, 1972.
15. Hobson, JA: The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 19:41-62, 1965.
16. Carli, G, Armengol, V. y Zanchetti, A: Electroencephalography desynchronization during sleep after destruction of midbrain limbic pathway in the cat. *Science* 140:677-679, 1963.
17. Zanchetti, A: Brain stem mechanism of sleep. *Anesthesiology* 28:81-98, 1967.
18. Hobson, JA: The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 19:41-62, 1965.
19. Winson, J: Interspecies differences in the occurrences of theta. *Behav Biol* 7:479-487, 1972.
20. Vertes, RP: Brain stem activation of the hippocampus: A role for the magnocellular reticular formation and the MLF. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 50:48-58, 1980.
21. Wilson, CL, Motter, BC. y Lindlsey, DB: Influences of hypothalamic stimulation upon septal and hippocampal electrical activity in the cat. *Brain Res* 107:55-68, 1976.
22. Jouvet, M. y Delorme, JF: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol* 159:895-899, 1965.

23. Sastre, JP, Sakai, K. y Jouviet, M: Bilateral lesions of the dorsolateral pontine tegmentum. II. Effect upon muscle atonia. *Sleep Res* 7:44, 1978.
24. Morrison, AR: Brain stem regulation of behavior during sleep and wakefulness. *Prog Neurobiol. Physiol. Psychol* 8:91-131, 1979.
25. Sakai, K: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: JA. Hobson y MAB. Brazier (Eds) *The Reticular Formation Revisited*. Raven Press New York, 1980 pp. 427-447.
26. Jouviet, M. y Michael, F: Correlation electromiographiques du sommeil chez le chat decortique at mesencephalique chronique. *CR Soc Biol* 153:422-425, 1959.
27. Jouviet, M, Jeannerod, M. y Delorme, F: Organization du systeme responsable de l'activite phasique aut cours du sommeil paradoxal. *CR Soc Biol* 159:1599-1604, 1965.
28. Brooks, DC. y Bizzi, E: Brain-stem electrical activity during deep sleep. *Archs Ital Biol* 101:648-665, 1963.
29. Brooks, DC: Commentary on: Brainstem electrical activity during deep sleep. En: WE. Webb (Ed): *Sleep: An active Process*. Scott, Foresman, Glenview, IL. 1973. pp. 72-83.
30. Calvo, JM. y Fernández-Guardiola, A: Phasic activity of the basolateral amygdala, Cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep* 7:202-210, 1984.
31. Sakai, K. y Jouviet, M: Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res* 194:500-505, 1980.
32. Henn, V. y Cohe, B: Coding of information about rapid eye movements in the pontine reticular formation of alert monkeys. *Brain Res* 108:307-325, 1976.

33. Cohen, B. y Komatsuzaki, A: Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation. Evidence for integration in oculomotor pathways. *Expl Neurol* 35:101-117, 1972.
34. Goebel, HH, Komatsuzaki, A, Bender, MB. y Cohen, B: Lesions of the pontine tegmentum and conjugate gaze paralysis. *Archs Neurol* 24:431-440, 1971.
35. Yoshida, K, McCrea, R, Berthoz, A. y Vidal, PP: Morphological and physiological characteristics of inhibitory burst neurons controlling horizontal rapid eye movements in the alert cat. *J Neurophysiol* 48:761-784, 1982.
36. Kaneko, CRS, Evinger, C. y Fuchs, AF: Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 46:387-408, 1981.
37. Cespuglio, R, Laurent, JP. y Jouvet, M: Etude des relations entre l'activité ponto-geniculo-occipitale (PGO) et la motricité oculaire chez le chat sous réserpine. *Brain Res* 83:319-335, 1975.
38. Jeannerod, M, Mouret, J. y Jouvet, M: Effects secondaires de la déafferentation visuelle sur l'activité électrique phasique ponto-geniculo-occipitale du sommeil paradoxal. *J Physiol* 57:255-256, 1965.
39. Sullivan, CE. Breathing in sleep. En: J. Orem y CD. Barnes (Eds). *Physiology in sleep*. Academic Press New York pp.213-272.
40. Orem, J, Netick, A. y Dement, WC: Breathing during sleep and wakefulness in the cat. *Respir Physiol* 30:265-289, 1977.
41. Gassel, MM, Marchiafava, PL. y Pompeiano, O: Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep in unrestrained cat. An analysis of the pattern and organization of myoclonic twitches. *Archs Ital Biol* 102:449-470, 1964.
42. Jones, BE. y Moore, RY: Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.* 127:23-53, 1977.

43. Gillin, JC, Mendelson, WB, Sitaram, N. y Wyatt RJ: The neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 18:563-579, 1978.
44. Masserano, JM. y King, C: Effects on sleep of acetylcholine perfusion of the locus coeruleus of cats. *Neuropharmacol* 21:1163-1167, 1982.
45. Sitaram, N, Moore, AM. y Gillin, JC: Experimental acceleration and slowing of REM sleep ultradian rhythm by cholinergic agonist and antagonist. *Nature* 274:490-492, 1978.
46. Delorme, F, Jeannerod, M. y Jouvet, M: Effects remarquables de la réserpine sur l'activite EEG phasique ponto-geniculo-occipitale. *CR Soc Biol (Paris)*, 159:900-903, 1965.
47. Delorme, F, Froment, JL. y Jouvet, M: Suppression du sommeil par la p-chlorométhamphétamine et p-chlorephénylalanina. *CR Soc Biol (Paris)*, 160:2347, 1966.
48. Mendelson, WB, Reichman, J. y Othmer, E: Serotonin inhibition and sleep. *Biol Psychiatry* 10:459-464, 1975.
49. Morgane, PJ. y Stern, WC: Chemical anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness *Adv. Sleep Res* 1:1-131, 1974.
50. Hartmann, E, Chung, R. y Chien, CP : L-tryptophan and sleep. *Psychopharmacologia* 19:114-127, 1971.
51. Wyatt, RJ: The serotonin-catecholamine dream bicycle: A clinical study. *Biol Psychiat* 5:33-63, 1972.
52. Coulter, JD, Lester, BK. y Williams, HL: Reserpine and sleep. *Psychopharmacol* 19:134-147, 1971.
53. Wyatt, RJ, Chase, TN, Kupfer, DJ, Scott, J, Snyder, F, Sjoerdsma, A. y Engelman, K: Brain catecholamine and human sleep. *Nature* 233:63-65, 1971.
54. Wyatt, RJ, Fram, DH, Buchbinder, R. y Snyder, F: Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine oxidase inhibitor. *New Engl J Med* 285:987-991, 1971.

55. Salin-Pascual, RJ. y de la Fuente, JR: Avances en el manejo psicofarmacológico del paciente narcoléptico. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat* 31:62-68, 1985.
56. Hernández-Peón, RA: Cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hidbrain circuit. En: Michael Jouvet (Ed). *Neurophysiologie des Etats de Sommeil*. CNRS, Lyon 1965, pp. 63-88.
57. Hobson, JA. y McCarley, R: The brain as a dream state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Ann J Psychiatry* 134:1335-1348, 1977.
58. Borbely, A: Endogenous sleep-promoting substances, trends in pharmacology. *Sciences* 3:350, 1982.
59. Horne, JA: Sleep function with particular reference to sleep deprivation. *Ann Clin Research* 17:199-208, 1985.
60. Roffward, HP, Muzio, JN. y Dement, WC: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152:604-619, 1966.
61. Dement, WC: The biological role of REM sleep. En: A. Kales (Ed). *Sleep: Physiology and Pathology*. Lippincott. Philadelphia 1969, pp. 245-265.
62. Berger, RJ: Oculomotor control: A possible function of REM sleep. *Psychol Rev* 76:144-164, 1969.
63. Stern, WC. y Mogane, PJ: Theoretical view of REM function: maintenance of catecholamine system en the central nervous system. *Behav Biol* 11:1-32, 1974.
64. Shapiro, A: Dreaming and the physiology of sleep: A critical review of some empirical data and a proposal for a theoretical model of sleep and dreaming. *Expl Neurol* 19(Suppl.4):58-81, 1967.
65. Crick, E. y Mitchison, G: The function of dream. *Nature* 304:111-114, 1983.

66. Steriade, M, Oakson, G. y Robert, N: Firing rates and pattern of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Brain Res* 46:37-51, 1982.
67. Vertes, RP: Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Prog Neurobiol* 19:159-186, 1982.
68. Snyder, F: Sleep and REM as biological enigmas. En: A. Kales (Ed). *Sleep: physiology and pathology*. Lippincott Philadelphia 1969, pp.266-280.
69. Dement, WC: The effects of dream deprivation. *Science*, 131: 1705-1707, 1960.
70. Vogel, QW, McAbee, R, Barker, K. y Thurnond, A: Endogenous depression unimprovement and REM pressure. *Arch Gen Psychiatry* 34:96-97, 1977.
71. Dement, WC: Recent studies on the biological rate of rapid eye movement sleep. *Amer J Psychiat* 122:404-408, 1965.
72. Cohen, HB. y Dement, WC: Sleep changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical phase". *Science* 156:403-406, 1967.
73. Dewson, JH III, Dement, WC. y Wagner, TE: Rapid eye movement sleep deprivation: A central neural change during wakefulness. *Science*, 156:403-406, 1967.
74. Vogel, QW: A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 32:749-761, 1975.
75. Tuffik, S: Changes of response to dopaminergic drugs in rats submitted to REM sleep deprivation. *Psychopharmacol* 72:253-260, 1981.
76. Stern, WC: The relationship between REM sleep and learning: animal studies. En: E. Hartman (Ed).: *Sleep and dreaming*. Boston, Little Brown & Co., 1970, pp.249-257.
77. Foulkes, D: Dream reports from different stages of sleep. *J Abnorm Soc Psychol* 7:231-243, 1965.

78. Vogel, GW. y Traub, AC: REM deprivation: I. The effect on schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 18:287-300, 1968.
79. Hartmann, E. y Cravens, J: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep III the effects of amitriptylina. Psychopharmacologia 33:185-202, 1973.
80. Citados por: Bhanji, S. y Roy GA: The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: A replication study. Brit J Psychiat 127:222-226, 1975.
81. Fahndrich, E: Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. Psychiat Res 5:277-285, 1981.
82. Kvist, J. y Kirkegard, C: Effect of repeated sleep deprivation on clinical symptoms and the TRH test in endogenous depression. Acta Psychiat Scand 62:494-502, 1980.
83. Schilgen, B. y Tolle, R: Partial sleep deprivation as therapy for depression. Arch Gen Psychiatry 37:267-271, 1980.
84. Wehr, TA, Wirz-Justice, A, Duncan, W, Gillin, JC. y Goodwin, FK: Phase-advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. Science 206:710-713, 1979.
85. Rosenthal, NE, Sack, DA, Carpenter, CJ, Parry, BL, Mendelson, WB. y Wehr, TA: Antidepressant effects of light in seasonal affective disorders. Am J Psychiat
86. Schildkraut, JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122:509-522, 1965.
87. Maas, JW. y Landis, DH: The metabolism of circulating norepinephrine by human subjects. J Pharmacol Exper Ther 177:600-612, 1971.
88. Maas, JW. y Landis, DH: The metabolism of circulating norepinephrine by human subjects

89. Glowinski, J, Iversen, LL. y Axelrod, J: Storage and synthesis of norepinephrine in the reserpine treated rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 151:385-399, 1966.
90. Anderson, RA, Meyerson, LR. y Tabakoff, B: Characteristics of enzymes forming 3 methoxy-4-hydroxy-phenylethylglycol (MOPEG) in brain. *Neurochem Res* 1:525-540, 1976.
91. Karoum, F, Neff, NH. y Wyatt, RJ: Distribution and turnover rate of vanillyl mandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in rat brain. *J Neurochem* 27:33-35, 1976.
92. Tabakoff, B: Brain aldehyde dehydrogenase and reductases. En: Usdin, E, Winer, N. y Youdin, MBH. (Eds). Structure and function of monoamine enzymes. New York. Marcel Dekker, 1977 pp. 629-649.
93. Riederer, P, Birkmayer, W, Seemann, D. y Wuketich, S: Brain noradrenaline and 3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol in Parkinson's syndrome. *J Neurol Transm* 41:241-251, 1977.
94. Ader, J-P, Muskiel, FAJ, Jeuring, HJ. y Korf, J: On the origin of vanillylmandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in the rat brain. *J Neurochem* 30:1213-1216, 1978.
95. Langer, SZ: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 23:1793-1800, 1974.
96. Starke, K: Regulation of NE release by presynaptic receptor systems. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 77:1-124, 1977.
97. Hendly, E, Taylor, KM. y Snyder, SH: ³H normetanephrine uptake in rat brain slices. Relationship to extraneuronal accumulation of norepinephrine. *Eur J Pharmacol* 12:167-179, 1970.
98. Kessler, JA, Fenstermacher, JD. y Patlak, CS: 3-methoxy-4-hydroxy phenylethyleneglycol (MHPG) transport from the spinal cord during spinal sub arachnoid perfusion. *Brain Res* 102:131-141, 1976.
99. Eccleston, D. y Ritchu, IM: Sulphate ester formation from catecholamine metabolites and pyrogallol in rat brain in vivo. *J Neurochem* 21:635-646, 1973.

100. Karun, F, Moyer-Schwing, J, Potkin, SG. y Wyatt, RJ: Presence of free sulfate and glucuronide conjugated 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) in human cerebrospinal fluid and plasma. Brain Res 125:333-339, 1977.
101. Maas, JW. y Landis, DH: The metabolism of circulating norepinephrine by human subjects. J Pharmacol Exper Ther 177:6006-2008, 1968.
102. Blombery, PA, Kopin, JJ, Gordon, EK, Markey, SP. y Ebert, MH: Conversion of MHPG to vanillylmandelic acid. Arch Gen Psychiatry 37:1095-1098, 1980.
103. Schildraut, JJ, Keeler, BA, Rogers, MP. y Draskoczy, PR: Catecholamine metabolism in affective disorders: A longitudinal study of a patient treated with amitriptyline and ECT. Psychosom Med 34:470, 1972.
104. Watson, R, Hartmann, E. y Schildkraut, JJ: Amphetamine withdrawal: affective state, sleep patterns and MHPG excretions. Am J Psychiatry 129:263-269, 1972.
105. Goodwin, FK. y Post, RM: Studies of amine metabolites in affective illness and in schizophrenia: A comparative analysis. En Freedman DX: Biology of the Major Psychoses. New York. Raven Press 1975, pp. 299-332.
106. Schildkraut, JJ, Orsula K, PJ, Schatzberg, AF, Gudeman, JE, Cole, JO, Rohde, WA. y La Brie RA: Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. Arch Gen Psychiatry 35: 1427-1433, 1978.
107. Schildkraut, JJ, Orsulak, PJ, La Brie, RA, Schatzberg, AF, Gudeman, JE, Cole, JO. y Rohde, WA: Toward a biochemical classification of depressive disorders. II application of multivariate discriminant function analysis to data on urinary catecholamines and metabolites. Arch Gen Psychiatry 35:1436-1439, 1978.

108. Waldmeier, PC, Baumann, P, Geengrass, PM. y Maitre, L: Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. Postgrad Med J 52 (Suppl. 3):33-39, 1976.
109. Maas, JW, Fawcett, JA. y Dakirmenjian, H: Catecholamine metabolism, depressive illness and drug response. Arch Gen Psychiatry 26:252-262, 1972.
110. Navarro, LM, Moreno, J, Valverde, C. y de la Fuente JR: Cuantificación urinaria del 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol en sujetos sanos. Rev Invest Clin (Méx), 35:149-156, 1983.
111. Rechtschaffen, A. y Kales, A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute UCLA, 1968.
112. Cooper, JR, Bloom, FE, y Roth, RH: The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University Press. New York 1982 pp:109-218.
113. Bueno, JA, Sabanés, F, Salvador, L. y Gascón, J: Psicofarmacología Clínica. Salvat Editores, S.A: Barcelona 1985. pp 117-172 y 173-211.
114. Hartman, E: Effects of psychotropic drugs on sleep: The catecholamines and sleep. En: Psychopharmacology: A generation of Progress. M.A. Lipton, A. DiMascuo. y KF. Killam (eds) Raven Press. New York, 1978 pp 711-728.
115. Mendelson, WB, Gillin, JC, Dawson, SD. Lewy, AJ. y Wyatt, RJ: Effects of melatonin and propanolol on sleep of the rat. Brain Res. 201:240-244, 1980.
116. Horne, JA: A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. Biological Psychology 7:55-102, 1978.