



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

59 A
2ej

Facultad de Psicología

" EFECTOS DE LA RITANSERINA SOBRE EL PATRON DE SUEÑO
EN SUJETOS NORMALES E INSOMNES "

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA

PRESENTA:
REYES HIARO VALENCIA

TESIS CON
FALLA DE COBRE

MEXICO, D. F.

1990



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 está 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.

INDICE

página.

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	6
Insomnio.....	16
Farmacología del Sueño.....	28
Metodología.....	39
Resultados.....	47
Discusión.....	56
Bibliografía.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS.

ASDC.	Asociation of Sleep Disorders Centers.
CPS.	Ciclos por segundo.
DESP.	Número de despertares ocurridos en una noche de registro.
ECG.	Electrocardiograma.
EEG.	Electroencefalograma.
EMG.	Electromiograma.
EOG.	Electrooculograma.
IES.	Indice de eficiencia de sueño.
LS.	Latencia de sueño.
LSS.	Latencia subjetiva de sueño.
NO MOR.	Sueño ligero (fases 1, 2, 3 y 4).
PGO.	Actividad eléctrica pontogeniculooccipital.
MOR.	Movimientos oculares rápidos. Fase de sueño paradójico.
RIT.	Ritanserina.
SAS.	Síndrome de apnea de sueño.
SOL.	Sueño de ondas lentas (fases 3 y 4).
TCSV.	Trastornos del ciclo sueño-vigilia.
TICS.	Trastornos de inicio y continuidad del sueño.
TSED.	Trastornos de somnolencia excesiva diurna.
TTR.	Tiempo total de registro.
TTS.	Tiempo total de sueño.
VIR.	Vigilia intraregistro.

RESUMEN

La ritanserina (R) es un antagonista serotoninérgico que recientemente ha demostrado ser un potente inductor de sueño de ondas lentas (SOL) en sujetos voluntarios sanos. En efecto, la ritanserina administrada en dosis de 10 mg incrementa significativamente dicha fase de sueño. Este aumento parece ocurrir a expensas de la fase 2 de sueño. El presente estudio representa un intento por conocer los efectos de la ritanserina en un grupo de sujetos insomnes comparado con uno de sujetos sanos y evaluar los cambios polisomnográficos y conductuales que pueda producir este fármaco.

Bajo un diseño doble ciego cruzado, se estudiaron 9 sujetos insomnes (insomnio psicofisiológico) y 9 sujetos sanos. Todos ellos recibieron una dosis matutina de ritanserina (10 mg) o bien de placebo durante 5 días consecutivos. Todos los sujetos fueron valorados polisomnográficamente durante 8 noches bajo cuatro condiciones experimentales, a saber: habituación, línea base, placebo y ritanserina. Los efectos que sobre el patrón de sueño ejerció la ritanserina fueron evaluados durante el 4o y 5o día de su administración. Los sujetos completaron cuestionarios previos y posteriores a cada registro de sueño con el fin de evaluar su apreciación subjetiva en cuanto a la eficiencia de sueño se refiere. Todos los registros polisomnográficos se realizaron y analizaron bajo procedimientos estándares.

Mediante un análisis de varianza de 2 factores para diseño mixto, se pudo determinar un aumento significativo en el porcentaje del SOL en ambos grupos (Normal 8.24 vs. 13.62%. Insomne: 8.76 vs. 13.99%) bajo la administración de ritanserina. De acuerdo a los cuestionarios de sueño la ritanserina aumentó significativamente la eficiencia de sueño en ambos grupos (Normal 66.70 a 100%, Insomne: 16.70 a 82.40%). Los resultados obtenidos nos permiten confirmar el importante aumento en el SOL producido por la ritanserina en sujetos sanos y extender éste hallazgo a los sujetos insomnes. Lo anterior nos permite concluir que la ritanserina sería muy útil en el tratamiento del insomnio, en particular del que se presenta con disminución del SOL.

INTRODUCCION

El ciclo sueño-vigilia es muy sensible a una gran variedad de agentes farmacológicos. Los estudios con tales agentes tanto en humanos como en animales han permitido grandes avances en el entendimiento del mencionado ciclo. Los fármacos que actúan sobre receptores específicos que alteran el metabolismo y distribución de los neurotransmisores han sido utilizados para investigar el papel de estos y sus receptores. De esta manera, nuestro conocimiento de la actividad de las drogas y de la transmisión en neuronas y sistemas específicos ha crecido de manera impresionante en los últimos años y es de esperar que éste crecimiento continúe y que ocurra lo mismo en el entendimiento de los trastornos del ciclo sueño-vigilia. A éste respecto, las observaciones de la actividad eléctrica cerebral durante el sueño y la vigilia junto con mediciones sofisticadas de conducta tanto psicológicas como fisiológicas han proporcionado información muy relevante para la práctica de la medicina del sueño. El manejo farmacológico de los trastornos del sueño es un aspecto muy relevante dentro de esta disciplina. Recientemente, la descripción de las diferentes etiologías del insomnio ha ayudado a determinar las condiciones bajo las cuales el manejo farmacológico se encuentra indicado. El uso de hipnóticos en la actualidad debe estar bien fundamentado, es decir, conocer bien el cuadro clínico, estableciendo las causas del padecimiento y

eligiendo el tratamiento más adecuado. Es probable que muy pronto surjan fármacos más específicos que los que en la actualidad se utilizan para el manejo del insomnio. El presente estudio representa un intento para contribuir al conocimiento de nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento del insomnio, pues se trata de la evaluación polisomnográfica y conductual de un compuesto cuyas acciones al parecer son opuestas a la de los fármacos comunmente empleados para el manejo de éste padecimiento, pues de acuerdo a lo reportado (Idzikowski, 1988), la ritanserina produce un aumento en el SOL sin afectar la arquitectura del sueño, mientras que los hipnóticos comunes aumentan el sueño ligero (fases 1 y 2 de sueño) y disminuyen el SOL (Acherman, 1987).

Es muy común pensar que los hipnóticos son más apropiados para el tratamiento del insomnio de reciente origen, en el cual existe evidencia inequívoca de alteración del sueño. En tal caso los fármacos se estarían prescribiendo a sujetos casi saludables por lo que resulta necesario establecer no sólo su efectividad y seguridad, sino también sus efectos secundarios sobre el patrón de sueño y las actividades diurnas. El uso de fármacos en el insomnio transitorio debería estar libre de efectos contralaterales tanto durante su administración como durante la suspensión del tratamiento. Sin duda, nuestro conocimiento acerca del sueño y el surgimiento de la farmacología como disciplina clínica están haciendo posible no sólo el uso adecuado de drogas en el tratamiento de los trastornos del mismo, y también su uso seguro sobre todo en individuos que necesitan

mantenerse muy alertas durante el día de acuerdo a sus actividades. Sabemos que los fármacos utilizados comúnmente para el manejo del insomnio sea cual fuere su etiología, producen efectos adversos cuando se administran por tiempo prolongado. De acuerdo a reportes recientes, la ritanserina, fármaco que nos ocupa en el presente estudio, difiere en cuanto a mecanismos de acción a los fármacos utilizados en la actualidad para el control del insomnio.

Sabemos que los cambios en el sueño y en la vigilia se dan en parte como consecuencia de la actividad de neurotransmisores que intervienen en la comunicación neuronal. Algunos de estos agentes, en particular las monoaminas parecen jugar un papel importante en la presentación de los estados de alerta y del sueño. Como se mencionó con anterioridad, estos procesos pueden ser modificados por drogas, hecho que ha sido de gran utilidad en el manejo de los diferentes trastornos del sueño.

Hasta el momento se han propuesto al menos 30 compuestos endógenos como mediadores químicos de la comunicación neuronal. En la actualidad, sólo algunos de ellos parecen ser determinantes en el control del sueño y la vigilia, pero es probable que los restantes no hayan sido estudiados a fondo. Los transmisores que más atención han recibido son las monoaminas norepinefrina, serotonina, acetilcolina, dopamina e histamina; el ácido gama-aminobutírico y la adenosina.

Como se ha mencionado, las drogas pueden modificar la interacción entre el transmisor y el receptor. Lo anterior incluye a los agonistas, los cuales semejan la acción del

transmisor endógeno; los antagonistas, que ocupan el sitio del transmisor endógeno sin activar al receptor; a los agonistas y antagonistas parciales; y sustancias que modifican la afinidad del receptor.

Por último, es importante hacer mención de que nuestro conocimiento acerca del control del sueño y la vigilia se ha apoyado fuertemente en estudios con drogas, aunque muchas de estas no han sido totalmente específicas y podrían actuar sobre varios neurotransmisores o receptores a la vez, ésta carencia de especificidad hace difícil la interpretación de los resultados. Sin embargo, el uso de agentes con diferentes propiedades ha aclarado muchos de los mecanismos involucrados en dicho control, tal es el caso de los compuestos que tienen mayor selectividad o que pueden influenciar diferencialmente a algunos neurotransmisores. Aunque la selección cuidadosa ha ayudado a diferenciar modos de acción, los sistemas individuales de neurotransmisores no son necesariamente independientes el uno del otro y pueden por tanto influenciarse directa o indirectamente mediante las conexiones interneuronales. Una droga con actividad específica podría dar lugar a efectos inespecíficos. Entre las características de la ritanserina destacan el ser un antagonista serotoninérgico tipo S₂ altamente específico y el ser un inductor de sueño de ondas lentas, fase de sueño que se encuentra disminuida en varios tipos de insomnio (Idzikowski, 1986). Hasta el momento se han reportado estos efectos sólo en sujetos voluntarios sanos. En caso de que suceda lo mismo en sujetos insomnes, se apoyará lo anterior y brindará nuevas alternativas terapéuticas para el paciente insomne.

ANTECEDENTES

NOTAS CRONOLÓGICAS SOBRE EL ESTUDIO DEL SUEÑO

En 1875, Richard Caton realizó los primeros estudios electroencefalográficos (EEG) en animales. Utilizó un sistema rudimentario para registrar gatos, conejos y monos. Caton presentó sus hallazgos en ese mismo año a la Sociedad Médica Inglesa. La neurofisiología se convirtió entonces en un campo muy promisorio y muchos investigadores continuaron con los estudios electroencefalográficos en mamíferos. Por ejemplo, la actividad epiléptica producida por estimulación cortical fué registrada en perros por Cybulsky en 1914. Pero no fué sino hasta 1929 cuando Hans Berger, psiquiatra austriaco realizó los primeros estudios electroencefalográficos en humanos. Berger contó con la colaboración de neurólogos que le permitieron trabajar con pacientes con remoción parcial de cráneo. De esta manera, él pudo colocar sus electrodos de registro en la superficie epidural. El trabajo de Berger dió como resultado varios patrones EEG, incluyendo el ritmo alfa de alrededor de 10 ciclos por segundo. Este trabajo fué ignorado durante algún tiempo, hasta que fué confirmado por Adrian y Matthews en 1934.

Entre los primeros trabajos que se basaron en la electroencefalografía para el estudio del sueño en humanos destacan los de Davis, Harvey y Loomis quienes en 1935

presentaron un sistema de clasificación EEG durante el sueño. Dividieron las ondas cerebrales en cinco patrones. Esta clasificación sirvió como base para la utilizada actualmente.

En 1953 Aserinsky y Kleitman reportaron la aparición periódica de brotes de movimientos oculares durante el sueño. En 1957, Dement y Kleitman publicaron la descripción clásica de los patrones EEG y de movimientos oculares ocurridos durante el sueño en humanos, utilizando el término sueño MOR y describiendo la naturaleza cíclica de éste y del sueño nomOR.

Jouvet en 1959, realizó otro hallazgo muy importante para la polisomnografía. Reportó que los periodos de bajo voltaje EEG y de movimientos oculares rápidos descritos por Dement y Kleitman iban acompañados de una caída en el tono muscular. Jouvet realizó sus estudios en gatos y su hallazgo fué confirmado en humanos por Berger en 1961.

Los hallazgos antes mencionados se combinaron para dar lugar a tres mediciones básicas que permiten caracterizar al sueño: los patrones de las ondas cerebrales medidos por medio de la electroencefalografía (EEG), el estado de la actividad oculomotora, detectado por la electro-oculografía (EOG) y la presencia o ausencia de tono muscular monitoreadas por la electromiografía (EMG). En 1968, Rechtschaffen y Kales basándose en los descubrimientos anteriores, publicaron un manual para el registro y clasificación de las fases de sueño en humanos, éste manual fué modificado por los mismos autores en 1973 y continua vigente hasta la fecha.

Con respecto a la nosología de los trastornos del sueño, la

Asociación de Centros de Trastornos del Sueño (ASDC) elaboró en 1979 la Clasificación Diagnóstica de los Trastornos del Sueño, la cual sigue vigente en la actualidad y comprende cuatro grandes grupos de trastornos, a saber:

- Trastornos de Inicio y Continuidad del Sueño (TICS).
- Trastornos de Somnolencia Excesiva Diurna (TSED).
- Trastornos del Ciclo Sueño-vigilia (TCSV).
- Trastornos Asociados al Sueño, Fases de Sueño o Despertares Parciales (parasomnias).

ASPECTOS BASICOS DEL SUEÑO.

El objetivo de la presente sección es presentar una revisión del concepto de sueño , incluyendo su organización y descripción, así como los métodos utilizados para clasificarlo y las técnicas de registro.

Las definiciones acerca del sueño abundan en la literatura: "El sueño es una condición natural regularmente recurrente de descanso para el cuerpo y la mente, durante la cual existen pocos o ningún pensamiento, sensaciones o movimientos conscientes". (Zammit, 1988). Bahr señala que: "El sueño es una ocurrencia natural que tiene funciones fisiológicas y psicológicas que activan los procesos restauradores y reparadores del cuerpo". Se sabe que lograr un sueño adecuado es una necesidad básica humana y que es esencial para gozar de buena salud en cualquier edad. Aunque existen variaciones individuales y cambios relacionados con la edad y condiciones ambientales en cuanto a la eficiencia y cantidad del sueño requerido, es bien sabido el hecho de que

necesitamos dormir adecuadamente para realizar nuestras actividades diarias. Esta necesidad debe llevarse a cabo en intervalos regulares con el fin de preservar un equilibrio físico y mental. Hasta el momento se han postulado varias teorías en relación a las respuestas restauradoras, protectoras, conservadoras y adaptativas del sueño, aunque cabe señalar que dichas teorías aun se encuentran en desarrollo (Adam, 1987).

Por lo que a insomnio se refiere, en la actualidad sabemos que es un trastorno consistente en dificultades para iniciar y/o mantener el sueño y que puede manifestarse de diferentes maneras.

Así pues, los intentos para entender el fenómeno del sueño datan desde los orígenes del hombre, pero el cuerpo de conocimientos referente a las características y funciones del sueño se ha desarrollado en los últimos años. Desde 1950 ha habido un aumento impresionante en la investigación de éste fenómeno. Dicha investigación es aun joven y sus hallazgos están comenzando a surgir.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO

FASES DE SUEÑO.

Polisomnográficamente existen dos fases de sueño basadas en una gran cantidad de variables fisiológicas: el sueño *noMOR*, también llamado ortodoxo, ligero, de ondas lentas o "estadio S" y el sueño *MOR* (en inglés *rapid eye movements*), también llamado paradójico, activo, rápido o "estadio D". El sueño *noMOR* en

humanos se subdivide en cuatro fases diferenciadas entre sí por varios parámetros, principalmente electroencefalográficos:

FASE 1.

Es una fase de transición entre la vigilia y el sueño. Representa la fase más ligera de sueño. En el somnograma, se presenta en el EEG una gran cantidad de actividad de bajo voltaje de 3 a 7 ciclos por segundo (cps), pueden aparecer ondas agudas del vértex. Esta fase suele darse también al término de cada fase MOR y después de movimientos corporales. Rara vez ocupa más del 10% del tiempo total de sueño (TTS). En ésta etapa el sujeto siente que flota, reacciona fácilmente a estímulos externos, ocurren pensamientos poco coherentes y a menudo ocurren ensoñaciones breves, la percepción visual disminuye y los ojos comienzan a girar lentamente. Si el sujeto despierta durante ésta fase (al inicio del sueño), sentirá que estaba despierto. En sujetos normales, la duración total de ésta fase va de medio minuto a siete minutos, lo cual representa aproximadamente el 5% del TTS (Downey, 1989).

FASE 2.

Si el sueño no es interrumpido, una persona pasará rápidamente a la fase 2. En el EEG, ésta fase se caracteriza por la presencia de husos de sueño (brotes de 12-14 cps con una duración de medio segundo a dos segundos) y de complejos K (ondas lentas bien delineadas formadas por un componente positivo

seguido inmediatamente de uno negativo, su duración es similar a la del huso de sueño). No hay movimientos oculares, aunque pueden observarse algunos brotes de movimientos lentos. Al final del sueño, los periodos de fase 2 pueden durar más de una hora, alternando con periodos de sueño MOR. Es la fase de mayor duración a lo largo de la noche, pues en condiciones normales ocupa más del 50% del TTS. La fase 2 puede ocurrir también como interrupción de la fase MOR. En ésta fase, el sujeto todavía puede despertar fácilmente como consecuencia de estímulos auditivos. Ocurre a menudo que los sujetos duermen con los ojos semiabiertos, pero no recuerdan haber visto algo; también ocurren pensamientos fragmentados y breves (Hauri, 1989).

FASE 3.

Es generalmente una fase de transición entre las fases 2 y 4. Se caracteriza por la presencia del 20-50% de una época (hoja de registro para polígrafo que corrida a una velocidad de 10mm/seg. representa 30 segundos del tiempo total de sueño) de ondas delta, que son ondas de alto voltaje y de .5 a 2 cps., aunque todavía pueden observarse algunos brotes de husos. En ésta fase se requiere de fuerte estimulación auditiva para despertar al sujeto. Los músculos se comienzan a relajar, la respiración se mantiene inalterada, la presión sanguínea y la temperatura comienzan a disminuir. Ocurre generalmente en la primera mitad de la noche, aunque puede darse en la segunda mitad en ausencia de fase 4. La fase 3 ocupa alrededor del 5% del TTS (Benson, 1989).

FASE 4.

La progresión continua del sueño lleva a la última fase del sueño *noMOR*, la fase más profunda de todo el ciclo. Se caracteriza por la presencia de más del 50% de una época de actividad delta. Es muy difícil despertar al sujeto en esta fase; si se llegara a despertar, la persona respondería lentamente a cualquier estímulo. Los músculos se encuentran totalmente relajados, ocurren pocos movimientos y hay una disminución en la presión sanguínea y en la frecuencia respiratoria. Representa la fase más restauradora, a menudo ocurre sin ensoñaciones. Ocurre en promedio en un intervalo de 30 a 40 minutos después de iniciado el sueño. Esta fase parece ser un componente obligatorio del sueño y si una persona se ve privada de sueño con la consecuente disminución de fase 4, recuperará esta pérdida, pasando más tiempo en ella en noches subsecuentes. Ocupa aproximadamente el 15% del TTS.

Las fases 3 y 4 son llamadas sueño de ondas lentas, sueño delta o sueño profundo en comparación con las fases 1 y 2 que frecuentemente son conocidas como sueño ligero. La duración promedio del sueño delta en condiciones normales es de 20% del TTS (Benson, 1989).

SUEÑO MOR.

El sueño MOR alterna con el sueño *noMOR* a intervalos de aproximadamente 90 minutos en adultos y de 60 en niños. Cada episodio tiene una duración promedio de 5 a 20 minutos. El patrón EEG es parecido al de la fase 1, excepto que en el sueño MOR se

observan ondas "diente de sierra". Durante esta fase ocurren brotes de movimientos oculares rápidos, hay atonía muscular y cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria. Es la fase en que suceden las ensoñaciones y si el sujeto despierta en este momento, es muy probable que recuerde lo que estaba soñando, sin embargo, es difícil despertar a una persona cuando se encuentra en esta fase de sueño. Cuando un individuo se siente muy cansado o se encuentra privado de sueño, habrá una disminución de sueño MOR, o podría incluso desaparecer hasta que el organismo recupere suficiente sueño lento. El sueño MOR ocupa alrededor del 20% del TTS (Hiatt, 1985).

CICLOS DE SUEÑO.

Existe una fluctuación cíclica de las fases de sueño a lo largo de la noche. En sujetos normales, el dormir inicia siempre con el sueño noMOR y pasan aproximadamente 90 minutos antes de que ocurra el primer período MOR. El sueño noMOR y el MOR ocurren alternadamente a lo largo de la noche durante 4 o 5 ciclos durante los cuales, el durmiente pasa progresivamente de la fase 1 a la 4, después regresa a la fase 2, posteriormente se va a la fase 1 y si no es despertado en este momento, llega a la fase MOR. El sueño de ondas lentas tiende a predominar en el primer tercio de la noche, mientras que el sueño MOR predomina en el último tercio (Hoppenbrouwers, 1986).

Existe evidencia de que cada persona tiene un patrón de sueño único, sin embargo, la mayoría de los patrones normales de sueño son de alguna manera similares. El sueño del adulto joven

muestra un patrón altamente consistente en cada noche. El sueño nocturno de los niños difiere del de los adultos. Los primeros presentan mayor cantidad de sueño de ondas lentas. En el adulto existe una disminución moderada de sueño MOR que podría ser consecuencia de la reducción del tiempo total de sueño. Los sujetos de edad avanzada presentan una disminución considerable en el sueño de ondas lentas, de hecho, algunos sujetos en ésta etapa de la vida, no presentan éste tipo de sueño en particular (Horne, 1989).

La proporción de las fases de sueño se ve afectada por diversos factores, entre los que podemos mencionar: el ejercicio, medicamentos, bebidas alcohólicas, privación de sueño, etc. El sueño MOR sigue un curso independiente al de las fases del sueño lento. Este último, muestra grandes cantidades de actividad delta antes de que ocurra el primer episodio del sueño MOR. Durante una noche típica de sueño de 8 horas de duración, ocurren de 5 a 6 periodos de sueño MOR a intervalos de 80 a 100 minutos, la duración de cada periodo generalmente se incrementa conforme la noche avanza. Estos periodos son usualmente seguidos y precedidos de fase 2.

El adulto joven pasa entonces en promedio por noche de sueño: del 20 al 25% del tiempo total de sueño en fase MOR, del 2 al 5 % en fase 1, 45-50% en fase 2, 3-8% en fase 3, y del 10 al 15% en fase 4. Estas distribuciones no difieren significativamente en hombres y mujeres dentro del mismo rango de edad (Hoppenbrouwers, 1986).

Respecto a la continuidad del sueño, sabemos que los

despertares breves son comunes en los adultos. Los movimientos corporales ocurren durante el sueño en todas las edades, aunque se hacen más manifiestos conforme mayor sea un individuo.

Por último, es importante aclarar que no todas las fases de sueño tienen la misma importancia. A éste respecto, Adam y Oswald en 1977 reportaron que el patrón de sueño con grandes cantidades de actividad delta es más valioso debido a sus propiedades restauradoras. Mas aun, Dement en 1960 fué el primero en demostrar que con la privación de sueño y en particular del sueño MOR, aparece una recuperación de ésta fase en cuanto el ciclo se reestablece. En algunos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, se encuentran niveles muy bajos de sueño delta (Lairy, 1965; Feinberg, 1978; Hiatt, 1985). Se ha propuesto a éste respecto, que el sueño noMOR es un correlato de un proceso metabólico que actúa para restaurar los efectos de la vigilia en el cerebro y que éste proceso ocurre en su más alto índice durante las fases 3 y 4 de sueño (Feinberg, 1978). De ésta forma, la evidencia acerca de la relevancia del sueño de ondas lentas continúa acumulándose, principalmente en aquellos sujetos que cursan con disminución de éste tipo de sueño debido a la edad, trastornos psiquiátricos o a insomnio psicofisiológico persistente.

INSOMNIO.

Los estudios polisomnográficos han proporcionado una gran cantidad de información en cuanto a los patrones normales y patológicos de sueño. Las evidencias abundan en el sentido de que los trastornos del sueño, particularmente el insomnio precede a menudo a episodios agudos de enfermedades mentales; el insomnio también se ha asociado con un incremento en la tasa de mortalidad en sujetos relativamente sanos. El insomnio es una queja muy común en la edad adulta. Existen diferentes causas y manifestaciones de insomnio, pero llama la atención aquel que es secundario a una disminución en el sueño de ondas lentas. Frecuentemente, el insomnio está relacionado con situaciones de stress acompañadas de tensión muscular, alteraciones emocionales y psicopatología (Janssen, 1989).

Por lo anterior, podemos entender al insomnio como una queja de sueño inadecuado o anormal. Este síntoma puede incluir dificultad para conciliar el sueño, frecuentes despertares durante la noche, períodos insuficientes de sueño, despertar prematuro y/o queja de sueño no reparador. Desde luego que el insomnio no representa un trastorno por sí mismo, sino que siempre se encuentra ligado a otros problemas. Así pues, el insomnio es un síntoma y por lo tanto, requiere de un diagnóstico diferencial preciso con el fin de realizar un manejo adecuado del paciente que lo padece. Este síntoma puede asociarse a una gran variedad de trastornos médicos, psiquiátricos o a trastornos del

sueño específicos. La queja más común del paciente insomne consiste en dificultad para conciliar el sueño, pero ésta es sólo una parte del cuadro clínico. Las manifestaciones diurnas asociadas con la perturbación del sueño son muy importantes para el paciente y deberían ser evaluadas clínicamente. De hecho, se considera que en caso de no existir molestias diurnas, el manejo clínico del insomnio podría no ser necesario. Los efectos diurnos tales como fatiga, somnolencia, depresión, ansiedad, falta de atención y otros cambios en las funciones cognoscitivas a menudo son atribuidas por el paciente insomne a la falta de sueño. Algunos pacientes psiquiátricos atribuyen también su sintomatología a esta carencia parcial de sueño. A menudo resulta difícil diferenciar el factor primario, es decir, saber si el sueño inadecuado está causando problemas diurnos, o bien, si un trastorno psicológico es el síntoma diurno y el sueño se ve afectado como parte del cuadro clínico.

Varios estudios (Hauri, 1988, Idzikowski, 1989) han documentado el hecho de que los pacientes insomnes como grupo muestran latencias de sueño mayores y menor tiempo total de sueño que los sujetos controles asintomáticos. También se ha descrito que existe correlación entre el reporte subjetivo y datos polisomnográficos en durmientes normales. En contraste, en pacientes insomnes existe una gran variación entre el reporte subjetivo de inicio y duración del sueño, así como una pobre correlación entre su reporte subjetivo y las mediciones polisomnográficas. La calidad y cantidad del sueño tienen entonces implicaciones clínicas claras y por lo tanto, la

evaluación del insomnio en un contexto clínico requiere de técnicas que provean una descripción objetiva de éste estado. La habilidad para cuantificar la cantidad de sueño, su distribución, continuidad, los eventos anormales que en él se dan y los correlatos fisiológicos de la calidad del mismo representan apoyos muy importantes en el diagnóstico del insomnio. Lo anterior aunado a una historia clínica adecuada producen un mejor entendimiento del padecimiento. Como se mencionó antes, recientemente se ha elaborado una nomenclatura de los diferentes tipos de insomnio (ASDC, 1979) la cual está siendo modificada en la medida en que se avanza en el conocimiento de los trastornos del sueño.

En la actualidad se están buscando nuevas alternativas de tratamiento, lo cual constituye parte indispensable en la práctica clínica de los trastornos del sueño.

Como se mencionó previamente, el balance del ciclo sueño-vigilia, depende de la actividad neuronal de la vigilia versus el sueño. El insomnio puede ser causa de alguna perturbación en alguno de los dos sistemas. Todos nosotros alguna vez hemos tenido dificultad para dormir adecuadamente y manifestado al día siguiente irritabilidad, tensión, preocupación e incluso somnolencia. Sin embargo, algunos insomnes pueden estar totalmente relajados y dormir mal debido a una alteración en su ciclo de sueño (Hauri, 1988). Parece ser que el ciclo sueño-vigilia se va perturbando gradualmente conforme la edad avanza. Además, esta perturbación puede deberse (en algunos casos) a la manifestación de síntomas asociados al dormir, como es el caso

de la apnea de sueño y de los movimientos periódicos de las piernas. Existen reacciones bioquímicas y secreciones glandulares que juegan un papel importante en la regulación del sueño y por tanto, pueden ser causa de insomnio: se sabe que la serotonina facilita el inicio del sueño, que el triptofano es convertido en serotonina en las células cerebrales y que parece facilitar el sueño, que la adenosina administrada a diferentes especies animales produce efectos hipnóticos y que la cafeína por el contrario, posee efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central (Hoppenbrouwers, 1987).

De acuerdo a la clasificación vigente de los trastornos del sueño (ASDC, 1979), lo que comúnmente conocemos como insomnio, queda agrupado dentro de los denominados trastornos de inicio y continuidad del sueño (TICS). Los TICS son entonces, todos aquellos trastornos cuya principal manifestación es el insomnio, el cual no sólo implica la disminución de la cantidad de sueño, sino también, alteraciones en la calidad del mismo, es decir, el patrón de sueño se ve también afectado.

Se sabe que independientemente de su etiología, el paciente insomne presenta alguno de los siguientes síntomas, o bien, cualquier combinación entre ellos:

- Incremento en la latencia de sueño.
- Aumento en el número de despertares.
- Despertar prematuro.
- Queja de sueño no reparador.

Polisomnográficamente el sueño del paciente insomne puede

presentar alguna o varias de las siguientes características:

- Incremento en la latencia de sueño.
- Disminución del índice de eficiencia de sueño.
- Aumento del sueño ligero (fases 1 y 2).
- Disminución del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4).
- Aumento en el número de despertares.
- Intromisión de actividad alfa en el EEG.
- Despertar prematuro.

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente en la población general (Guilleminault y Lugaresi, 1983). Dentro de éste grupo, encontramos a la mayor parte de sujetos con alteraciones psicológicas o psiquiátricas, siendo estas, la principal causa de insomnio (Coleman, 1982; Kales, 1964). Es importante mencionar que existen otras causas de insomnio y que se les debe prestar mucha atención tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.

En seguida describiremos brevemente las principales características de los diferentes TICS basándonos en su prevalencia y sintomatología.

INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS PSIQUIATRICOS.

Se ha descrito que es en la población psiquiátrica donde se observa la mayor incidencia de insomnio (Hauri, 1989), y en efecto, los psiquiatras y los psicólogos clínicos están muy acostumbrados a encontrar éste síndrome asociado a patología psiquiátrica, principalmente del tipo de trastornos afectivos, o

bien, a algunas otras alteraciones como: ansiedad generalizada, fobias, hipocondrias, obsesión, compulsión o algunas otras alteraciones de la personalidad. Por ejemplo, aproximadamente el 85% de los pacientes que se quejan de insomnio presentan alteración en una o más escalas del Inventario Multifásico de la Personalidad (MMPI) (Kales, 1983).

Aunque hasta la fecha se han realizado numerosos estudios polisomnográficos, aun no se han podido determinar psicofisiológicamente los factores que caracterizan a éste grupo de pacientes, sin embargo, en los casos de pacientes que cursan con componentes afectivos (depresión mayor o esquizofrenia psicoafectiva) se ha reportado una disminución en el tiempo de aparición del primer período MOR (Kupfer, 1982; Zarcone, 1984). En muchos de estos pacientes, puede encontrarse también disminución en el sueño de ondas lentas (Janssen, 1989).

En cuanto al manejo de éste tipo de pacientes, es obvio, que la mejor alternativa es la valoración y tratamiento psiquiátrico.

INSOMNIO PSICOFISIOLOGICO PERSISTENTE.

El paciente con éste tipo de patología presenta dificultad en conciliar el sueño, así como múltiples despertares durante la noche. Generalmente la manifestación del síndrome tiene una evolución mayor de dos meses, aunque es muy frecuente encontrarse con pacientes que han cursado con el problema durante varios años. El insomnio se desarrolla a partir del condicionamiento de factores relacionados con tensión y/o ansiedad que ocasionan autoestimulación en el paciente y le impiden conciliar el sueño.

Por ejemplo, el paciente al hacer esfuerzos extremos para dormir, sólo consigue mantenerse despierto. Es común encontrar a estos sujetos durmiendo en lugares distintos a la recámara aun cuando no se lo propongan, sin embargo, cuando intentan ir a dormir a la cama, presentan dificultad para conciliar el sueño. En otra gran parte de los sujetos insomnes, el factor condicionante se encuentra en el medio ambiente, por ejemplo, muebles, rutinas previas al dormir, situaciones diarias, preocupaciones, etc. Así, cuando estos factores desaparecen o se controlan (dormir fuera de casa, días de descanso), el paciente refiere dormir mejor. Es debido a estos factores, que en estudios polisomnográficos realizados en laboratorios de sueño, los pacientes con éste tipo de insomnio generalmente duermen mejor que en casa.

A diferencia de los pacientes con insomnio asociado a trastornos psiquiátricos, en quienes se puede distinguir cierta patología, los pacientes con insomnio psicofisiológico son personas del tipo tensional, que tienden a presentar síntomas de trastornos funcionales y que no se perciben como ansiosas. es típico que estos pacientes enfoquen todos sus problemas únicamente al insomnio.

Es en este tipo de pacientes en los que el psicólogo es de gran utilidad, ya que después de la detección del factor condicionante, se puede proceder a instalar un programa de rehabilitación en el que se utilicen técnicas psicológicas para su tratamiento, como la biorretroalimentación o las técnicas de relajación, modificación de conducta, psicoterapia, etc. (Hauri, 1984; Kales, 1988).

Es importante destacar que este tipo de insomnio es un trastorno crónico y se presenta frecuentemente asociado a otros tipos.

INSOMNIO SECUNDARIO AL SINDROME DE MOVIMIENTOS PERIODICOS DE LAS PIERNAS.

El síndrome de movimientos periódicos de las piernas es un padecimiento caracterizado por las contracciones periódicas de las extremidades inferiores. Estas contracciones ocasionan microdespertares, y por consiguiente, perturbaciones del patrón de sueño que pueden condicionar tanto al insomnio como a la somnolencia excesiva diurna. Este tipo de trastorno es el que más se encuentra asociado a alteraciones de tipo médico como son: avitaminosis, padecimientos hepáticos y renales, administración de fármacos (tricíclicos), y más aun, a otros trastornos del sueño: síndrome de las piernas inquietas, narcolepsia y síndrome de apnea del sueño. En ocasiones se requiere incluso hacer diagnóstico diferencial con epilepsia nocturna. Aunque la etiología de este síndrome es desconocida, se sabe que está presente en un gran número de sujetos asintomáticos y que su prevalencia aumenta con la edad (Campbell, 1989).

INSOMNIO ASOCIADO AL SINDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS.

Este síndrome se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables, no dolorosas, indescriptibles por el paciente, que se presentan en los músculos de los miembros inferiores al sentarse o al acostarse, y que sólo desaparecen al mover

continuamente las piernas (caminar, golpetear o friccionar). Estas sensaciones retrasan el inicio del sueño hasta por varias horas. Una gran proporción de pacientes con éste síndrome, presentan además de manera asociada, el síndrome de movimientos periódicos de las piernas y al igual que estos, presentan problemas asociados a una gran variedad de trastornos médicos. Se sabe también que existe predisposición genética a éste síndrome (Campbell, 1989).

INSOMNIO ASOCIADO AL ABUSO DE DROGAS Y ALCOHOL.

Este grupo representa un tipo importante de trastornos del sueño, dado el impacto social, físico y emocional de la ingesta de fármacos de acción central y de alcohol. Un caso especial lo representa el abuso de pastillas para dormir, ya que un buen número de pacientes presenta insomnio asociado al uso crónico de estos fármacos. En general, los pacientes se quejan de dificultad para conciliar el sueño, así como de varios despertares, a pesar de los incrementos de las dosis usadas para poder dormir o del continuo cambio de fármacos para lograr el mismo efecto. Estos síntomas desaparecen con la lenta disminución de la ingesta de fármacos. Si estos son suspendidos abruptamente, se presenta el denominado "insomnio de rebote", frecuentemente observado con hipnóticos de acción corta, o bien, el sueño de contenido ansioso. En algunos casos pueden ocurrir complicaciones más serias como convulsiones o presentación de cuadros depresivos.

En los casos de insomnio producido por ingesta excesiva de alcohol, el paciente presenta un patrón de sueño prematuro

(parecido al de los sujetos de edad avanzada), caracterizado por despertares frecuentes, aumento en el número de cambios de fase y disminución o pérdida del sueño delta. Debido a que el sueño en el paciente alcohólico crónico es ligero y fragmentado, el ciclo sueño-vigilia se ve alterado y los pacientes permanecen más tiempo en la cama y pueden presentar somnolencia excesiva diurna. El sueño de estos pacientes se mantiene perturbado, aun después de haber dejado de beber, pues se ha reportado que incluso con dos años de abstinencia, el patrón de sueño del paciente alcohólico permanece muy fragmentado, presenta aun disminución del sueño delta, y continúa con dificultades para conciliar el sueño (Adams y Burdick, 1988).

Polisomnográficamente, estos pacientes muestran alteraciones en el EEG debido a la presencia de los llamados pseudohusos de sueño (brotes de ondas rápidas de alta amplitud) o a la intrusión de ondas alfa o delta alfa durante el sueño; presentan también disminución del sueño delta y MOR, y aumento del sueño ligero.

INSOMNIO ASOCIADO A TRASTORNOS DE LA RESPIRACION INDUCIDOS POR EL SUEÑO.

Este grupo está formado por aquellos pacientes que presentan el síndrome de apnea de sueño (SAS) en cualquiera de sus manifestaciones. Aunque típicamente se ha descrito que la principal manifestación del SAS es la somnolencia excesiva diurna, recientemente se ha documentado un incremento en la epidemiología de éste padecimiento con manifestación de insomnio.

La apnea se define como el cese del flujo de aire por un período de 10 segundos o más. En la actualidad se han descrito varios tipos de apnea: Cuando no hay esfuerzo respiratorio ni flujo de aire, se denomina apnea central. Si el esfuerzo respiratorio persiste aun en ausencia de flujo de aire se conoce al evento como apnea obstructiva. La apnea mixta representa la carencia de flujo de aire que inicialmente no es acompañada por esfuerzo respiratorio seguida de obstrucción evidente previa a la recuperación del flujo de aire. Aunque los trastornos respiratorios se observan fácilmente en el polisomnograma, es la respuesta de activación la que determina el impacto sobre el patrón de sueño y que se manifiesta como dificultad en conciliar el sueño que produce en efecto, varios despertares, produciendo así en el sujeto que lo padece, una sensación de sueño insuficiente. Los pacientes con éste síndrome, pueden cursar con una historia prolongada del padecimiento y desconocen la causa puesto que el SAS se manifiesta exclusivamente durante el sueño. Los hipnóticos exacerban las manifestaciones del SAS debido a sus propiedades depresoras del sistema nervioso central. El tratamiento del síndrome se basa en el tipo de apnea y la severidad de los síntomas. Hasta el momento no se cuenta con una forma terapéutica específica y lo que en la actualidad se maneja para el tratamiento del SAS es la cirugía y disminución de peso corporal en los casos severos de apnea obstructiva, mientras que para la apnea central y mixta se utiliza la presión de aire nasal continua, oxigenación nocturna, estimulantes respiratorios, antidepresivos y psicoterapia (Wheatley, 1988).

INSOMNIO ASOCIADO A OTROS PADECIMIENTOS.

Con menor frecuencia, también existe el insomnio secundario a otro tipo de trastornos, como son: neurológicos, endócrinos y metabólicos; existe también el insomnio de inicio en la infancia o el insomnio subjetivo sin hallazgos objetivos, es decir, que el sujeto se queje de insomnio y no se encuentre ningún rasgo patológico en el polisomnograma (Hauri, 1989). Este último caso es muy interesante ya que como su nombre lo indica, los pacientes se quejan de serios trastornos, aun teniendo un patrón e índices normales de sueño. Este tipo de insomnio se diferencia del psicofisiológico persistente, puesto que el paciente al dormir mejor en el laboratorio refieren sentirse bien al día siguiente.

FARMACOLOGIA DEL SUEÑO.

Se sabe que la mayoría de las drogas actúan sobre el sistema nervioso central y que aquellas que son utilizadas terapéuticamente modulan de alguna manera la actividad de los neurotransmisores clásicos, pudiendo afectar también otros sistemas como es el caso del ciclo sueño-vigilia (Clarenbach, 1986). Es conocido también el hecho de que la acetilcolina, serotonina, dopamina y norepinefrina desempeñan un importante papel en el control de dicho ciclo.

Parte importante del conocimiento actual acerca de los mecanismos del sueño y la vigilia se basa en los estudios con drogas, aunque muchas de las utilizadas hasta el momento no han sido totalmente específicas, razón por la cual, podrían estar actuando sobre diferentes neurotransmisores o receptores. Esta carencia de especificidad ha hecho difícil la comprensión de los resultados obtenidos. Sin embargo, al utilizar drogas con diferentes propiedades se han entendido algunos de los mecanismos incluidos en la regulación del ciclo. A pesar de que la selección cuidadosa de fármacos ha ayudado a diferenciar modos de acción, los sistemas de neurotransmisores no son necesariamente independientes unos de otros y pueden influenciarse directa o indirectamente mediante la comunicación interneuronal; así, una droga específica puede dar lugar a efectos no específicos.

Aunque actualmente se está dando un gran desarrollo en el

conocimiento del continuo sueño-vigilia, aun no se ha logrado el entendimiento de las relaciones entre los neurotransmisores desde una perspectiva biológica y farmacológica, por ésta razón, es necesario continuar realizando estudios farmacológicos con el objeto de acercarse lo más posible a dicho entendimiento.

Por lo que respecta a la farmacoterapia empleada para el manejo del insomnio, las benzodiazepinas son los hipnóticos prescritos con mayor frecuencia. Todas ellas presentan el mismo efecto sobre el patrón de sueño y tienen potencialmente las mismas indicaciones terapéuticas, sin embargo, estos fármacos no pueden ser considerados buenos hipnóticos puesto que no inducen sueño fisiológico, disminuyen las fases 3 y 4 de sueño, crean tolerancia a su acción hipnótica principalmente cuando se trata de drogas de acción corta e intermedia, producen dependencia psicológica y física si se ingieren a altas dosis y por períodos prolongados; las reacciones al retiro súbito del fármaco incluyen insomnio de rebote, convulsiones y mioclonías. Por lo anterior, en la actualidad se considera que un hipnótico para ser efectivo, debe mantener su eficacia mediante la administración prolongada. Si se toma de noche, no debe causar somnolencia durante el día, no debe presentar síndrome de abstinencia, debe mejorar objetiva y subjetivamente la calidad del sueño y debe mejorar los procesos restauradores que acompañan al sueño (Hoppenbrouwers, 1987).

SEROTONINA.

La descripción clásica de que las lesiones de los núcleos del rafe en el gato, los cuales contienen neuronas serotoninérgicas, y la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), la cual inhibe a la hidroxilasa triptofano, producen insomnio junto con otras observaciones sugieren que la serotonina (5HT) es muy importante en la producción del sueño (Jouvet, 1972). Se ha sugerido también, con base en lo anterior, que algunas formas de insomnio en humanos pueden ser producto de una deficiencia de éste neurotransmisor, lo cual posiblemente podría dar lugar a tratamientos que facilitaran su actividad.

Existe también evidencia de las variaciones circadianas de la 5-HT. Sus niveles en el cerebro de la rata son más altos durante el sueño. Aunque las reducciones, experimentalmente inducidas, de 5-HT en animales tienden a suprimir el sueño, algunas neuronas 5-HT se muestran más activas durante la vigilia. Es probable además, que la actividad de la 5-HT sea importante dentro del continuo sueño-vigilia para la síntesis y utilización de otros factores de sueño (Sallanon, 1983; Jouvet, 1984) y para las conductas de despertar y de vigilia.

La administración del precursor triptofano incrementa la somnolencia en animales, aunque los efectos en humanos son ambiguos. El triptofano posee un efecto limitado sobre el patrón de sueño normal, el cual es más aparente cuando los sujetos presentan una latencia de sueño mayor al promedio. Puede corregir

alteraciones transitorias de sueño incrementando el tiempo total del mismo y el de ondas lentas, también tiende a incrementar la latencia y duración del sueño MOR. Sin embargo, estos cambios suelen verse únicamente durante la primera noche de tratamiento, razón por la cual, no se ha utilizado como alternativa terapéutica para el paciente insomne. Se han obtenido resultados similares con el precursor inmediato L-5-hidroxitriptofano (L-5-HTP), el cual cruza la barrera hematoencefálica más rápido que el triptofano y es descarboxilado tanto por neuronas serotoninérgicas como catecolaminérgicas. Produce un incremento de 5-HT en varias regiones, dando lugar quizás a efectos no específicos. En el gato, el L-5-HTP incrementa la somnolencia sin cambios concomitantes en el sueño noMOR; en humanos induce pequeños cambios en ésta fase de sueño y tiende a incrementar el sueño MOR (Bonard, 1987).

La inhibición de la síntesis de 5-HT puede ser inducida por PCPA, el cual no es totalmente específico y a altas dosis inhibe a la tirosina hidroxilasa, provocando un decremento en la síntesis de catecolaminas. La PCPA produce insomnio severo en el gato y parcial en la rata. En ésta última especie, dosis bajas disminuyen el sueño noMOR, ocasionando una reducción en el tiempo de sueño. El sueño se recupera progresivamente al cabo de unos días sin que se dé el fenómeno de rebote, y la administración del L-5-HTP durante el período de insomnio recupera el sueño de manera transitoria. En el gato, la recuperación del sueño ocurre con la administración continua de PCPA, aun cuando los niveles de serotonina sean bajos (Dement, 1972). Una posible explicación a

éste respecto es que la sensibilidad de los receptores aumenta de tal manera que los animales se vuelven más sensibles a las bajas cantidades de 5-HT que siguen siendo sintetizadas. Los animales pueden habituarse paulatinamente, de tal forma, que la pérdida de sueño resulte transitoria. En humanos, estas relaciones dosis-efecto no han sido adecuadamente exploradas.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SEROTONINERGICOS.

Los fármacos antidepressivos que inhiben selectivamente la recaptura de 5-HT disminuyen el sueño MOR. En la rata, ésta inhibición producida por indalpina se reduce si el animal es pretratado con PCPA, la cual podría asociarse a los niveles endógenos de 5-HT. De manera opuesta, el efecto de la indalpina no es modificado cuando el animal es pretratado con alfa-MPT, y la reducción del sueño MOR con desimipramina, un inhibidor de la recaptura de norepinefrina no se afecta bajo el pretratamiento con PCPA (Kafi, 1984).

Varios compuestos que inhiben específicamente la recaptura de 5-HT inducen vigilia al aplicarse durante el sueño e incrementan el estado de alerta durante el día en humanos. Estos efectos podrían estar relacionados a una inhibición presináptica aguda de la liberación del transmisor (Nicholson, 1986). La fluoxetina que es un inhibidor de la recaptura de la 5-HT también suprime el sueño en ratas y nuevamente puede ser la respuesta predominante de los receptores presinápticos a los altos niveles del transmisor que determinan ésta conducta. En efecto, se cree que los agonistas selectivos a los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} son

los subtipos que median la inhibición somatodendrítica y presináptica de la actividad neuronal respectivamente, produciendo un incremento de la vigilia en la rata (Sprouse, 1987).

Algunos agentes farmacológicos, tales como la fenfluramina realzan la liberación presináptica de 5-HT e inhiben su recaptura. Tal actividad puede producir una estimulación continua de los receptores postsinápticos y explica las propiedades sedantes de la fenfluramina en humanos. Sin embargo, la quipazina y la fenfluramina que se cree que estimulan la actividad postsináptica en la rata son compuestos que inducen vigilia. Una posible explicación sería que estas drogas interactúan con una población particular de receptores postsinápticos, quizás mediando la autoinhibición de las neuronas 5-HT.

Los efectos de los receptores antagonistas 5-HT son también difíciles de interpretar. Algunas drogas con especificidad indefinida tales como la metergolina y la metisergida producen insomnio en el gato. En humanos, la metisergida disminuye el sueño MOR y modifica el sueño de ondas lentas incrementando la fase 3 y disminuyendo la 4, posiblemente debido a un decremento en la amplitud de las ondas lentas. Por otro lado, la ritanserina, compuesto que nos ocupa en el presente protocolo, es un antagonista específico de los receptores 5-HT₂, el cual parece incrementar el sueño de ondas lentas en humanos. Estas observaciones podrían sugerir que la interrelación de la 5-HT y sus receptores determina el carácter del sueño noMOR (Colpaert, 1985).

Es claro entonces, que algunas drogas que modulan la transmisión serotoninérgica pueden tener efectos diferenciales sobre el sueño y la vigilia tanto en humanos como en animales. Aunque se han identificado varios subtipos de receptores 5-HT en el cerebro de la rata, no se sabe con certeza si todos ellos existen en el humano (Nelson, 1982; Peroutka, 1986). Los sitios 5-HT_{1B} de la rata no existen en las membranas cerebrales porcinas ni humanas, aunque el ligando 5-HT_{1A} y 5-HT_{1C} es análogo en las tres especies. Quizás de la misma significancia, resulte el hecho de que algunos ligandos como la metisergida y mesulgerina tienen menor afinidad a los receptores 5-HT₂ en humanos y en porcinos que la observada en ratas (Hoyer, 1986). Las diferencias interespecie en cuanto a la naturaleza de los receptores podrían estar relacionadas no sólo a los diversos patrones de sueño y vigilia observados en humanos y animales, sino también pueden explicar los diferentes efectos conductuales de las drogas que modulan la actividad serotoninérgica.

APORTACIONES FARMACOLOGICAS RECIENTES.

En la actualidad, líneas recientes de investigación tienden a la búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos que mejoren la eficiencia subjetiva de sueño, teniendo a su vez un efecto positivo en las funciones restauradoras objetivas del mismo, mejorando su arquitectura. Una de estas líneas de investigación es el estudio de los antagonistas serotoninérgicos tipo 5₂.

Se cree que una gran variedad de mecanismos neuronales están involucrados en la organización y regulación del sueño (Wauquier,

1986). En cuanto al sueño de ondas lentas, también han sido propuestos varios mecanismos, tanto para su regulación como para promover un incremento en los casos en que éste se encuentra disminuido.

Radulovacký y colaboradores encontraron en 1982 que la adenosina incrementaba el SOL y reducía la vigilia en ratas. Nicholson, en 1985 reportó que un antagonista H1 podría reducir la vigilia, que un antagonista H2 puede incrementar el SOL y que estos efectos implicarían un papel complementario de los sistemas H1 y H2 en la regulación de los procesos del sueño. En 1985, Inoué revisó el papel de las sustancias endógenas de sueño, incluyendo varios polipéptidos.

Dentro de la gran variedad de neurotransmisores involucrados en los mecanismos del sueño muchos experimentos demostraron que los mecanismos de transmisión serotoninérgica intervienen como factores activadores o inductores en la organización del sueño (Koella, 1985).

El primer reporte acerca de los efectos del precursor de la serotonina (L-triptófano) sobre el sueño MOR, data de 1966 (Jouvet). El mismo Jouvet, en 1969 fue el primero en demostrar en gatos que la presencia de serotonina es necesaria para que ocurra el SOL. Desde entonces, varios estudios realizados en ratas (Wojcik, 1980), en conejos (Tatsumi, 1970) y en voluntarios sanos (Wyatt, 1970) han confirmado dicho hallazgo, apoyando de esta manera, la teoría de la regulación del sueño MOR por mecanismos serotoninérgicos. Parece entonces que la serotonina juega un importante papel como un inductor de sueño o bien, como una

substancia antagonica a la vigilia. Sin embargo, éste concepto ha sido cuestionado por observaciones en ratas (Ross, 1976) y en humanos (Nicholson, 1979), estudios en los que se encontró poco o ningún efecto mediante la disminución de serotonina. Mas aun, Oswald en 1982 demostró que un antagonista mixto (serotoninérgico-dopaminérgico) incrementaba el SOL en humanos. Posteriormente Jouvet y su grupo en 1985, formularon un nuevo concepto de la serotonina, postulando que su liberación como neurotransmisor durante la vigilia podría actuar como una neurohormona inductora de factores hipnógenos responsables del SOL. Parte de estas controversias pueden ser explicadas por el hecho de que los compuestos estudiados poseen propiedades mixtas (agonistas-antagonistas).

El descubrimiento de la ritanserina podría por lo tanto, ser considerado como un paso muy importante en la investigación de las funciones de la serotonina dentro de los mecanismos del sueño. La ritanserina (R) es el primer antagonista serotoninérgico tipo 2 cuya potencia, especificidad y pureza, le permiten atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica. Pertenece a una nueva serie de compuestos de los cuales, la ketanserina, que es un antagonista serotoninérgico tipo 2 de acción periférica, es el prototipo. En cuanto a sus propiedades, se sabe que la característica más importante de la ritanserina es su alta afinidad a los receptores serotoninérgicos tipo 2 (Leyser, 1985). El hecho de que la ritanserina se encuentre libre de antagonistas dopaminérgicos tipo 2 significa que está desprovista de cualquier actividad neuroléptica.

Farmacológicamente, la ritanserina parece ser un compuesto muy interesante dadas sus características. Su potencia y su efecto antagonista específico la hacen ser una herramienta muy valiosa en el estudio del papel de la serotonina en los mecanismos y estructuras del sueño.

De Clerck, en 1986 fué el primero en realizar un estudio polisomnográfico con el fin de evaluar los efectos de la ritanserina en el patrón de sueño; utilizó cuatro voluntarios sanos. Los resultados fueron muy sorprendentes: se incrementó el SOL, disminuyeron las fases 1 y 2 y lo más importante, los sujetos reportaron una mejoría en la eficiencia y profundidad de su sueño.

En el mismo año, Idzikowski realizó un estudio en 10 sujetos sanos con el fin de evaluar los efectos sobre el patrón de sueño mediante la administración de 10 mg. de ritanserina y 5 mg. de nitrazepam. Como era de esperarse, el nitrazepam redujo el sueño MOR y el SOL. Nuevamente, la ritanserina incrementó significativamente el SOL tanto mediante la administración diurna como nocturna, aunque el efecto de la primera resultó más efectivo. En éste estudio, la ritanserina no afectó los parámetros de la fase 1 ni la latencia de sueño.

Un estudio subsecuente, evaluó los efectos de dosis repetidas de ritanserina con el fin de investigar si el incremento en el SOL observado mediante una dosis única se mantenía durante un período de dos semanas. En éste estudio participaron 7 sujetos sanos quienes tomaron 10 mg de ritanserina en dosis matutina durante 14 días. Los efectos sobre el patrón de

sueño se evaluaron durante la 1a, 7a, 13a y 14a noches. Los datos basales se obtuvieron en las 2 noches previas a la administración de ritanserina. Los efectos de la aplicación subcrónica sobre el patrón de sueño, fueron similares a los observados en el estudio previo de dosis única. (Idzikowski, 1986). Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en un estudio doble ciego cruzado realizado en 1987 por Clarenbach. La administración de 10 mg de ritanserina durante 10 días a 7 voluntarios sanos incrementó significativamente el SOL, mientras que las latencias a las fases 2, 3, 4 y MOR no mostraron diferencias significativas con relación al placebo.

Por lo anterior, decidimos evaluar los efectos de la ritanserina tanto en sujetos normales como en insomnes y relacionar dichos efectos con la apreciación subjetiva de sueño de cada uno de los grupos. Este estudio representa un intento de valorar éste compuesto en un grupo de pacientes con insomnio psicofisiológico comparado con un grupo de sujetos sanos.

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se diseñó con el fin de evaluar los efectos de un potente antagonista serotoninérgico S2 (ritanserina) sobre el patrón de sueño en un grupo de sujetos con insomnio psicofisiológico persistente y en uno de sujetos sanos, y de correlacionar estos efectos con el reporte subjetivo de sueño de ambos grupos.

SUJETOS.

Participaron en el estudio 9 sujetos con insomnio psicofisiológico persistente (A.I.B., ASDC, 1979) y 9 sujetos voluntarios sanos sin antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Los sujetos se seleccionaron por medio de un cuestionario de hábitos de sueño, historia clínica y diagnóstico polisomnográfico previo. El grupo insomne estuvo formado por 3 mujeres y 6 hombres con una edad promedio de 31.33 años (rango 20-41) el grupo de sujetos sanos estuvo formado por 3 mujeres y 6 hombres con una media de edad de 31.54 años (rango 22-41). Cada sujeto dió su consentimiento previo a su participación en el estudio.

CRITERIOS DE SELECCION DE LA MUESTRA.

Los criterios de inclusión para el grupo de insomnes fueron los siguientes:

- sujetos de cualquier sexo
- edad entre los 20 y 45 años
- que se autodefinieran como insomnes presentando dificultad para conciliar el sueño o bien para mantener continuidad una vez iniciado el mismo, estas opiniones quedaron señaladas en el cuestionario de hábitos de sueño y en la historia clínica de cada sujeto.

- sujetos con insomnio psicofisiológico persistente según los criterios de la ASDC confirmados polisomnográficamente en el laboratorio de sueño.

- que se encontraran en buenas condiciones de salud, es decir que no hubiera algún trastorno orgánico subyacente al insomnio.

Los sujetos fueron excluidos del estudio en caso de presentar:

- historia de alcoholismo o abuso de drogas
- historia reciente de ingesta de hipnóticos
- alguna enfermedad importante que pudiera afectar el patrón de sueño.

A todos los sujetos se les prohibió ingerir bebidas alcohólicas una semana antes del estudio y durante el periodo en que éste se llevaba a cabo. También se les pidió no tomar durante el estudio cualquier tipo de medicamento inductor de sueño.

METODO.

Bajo un diseño experimental doble ciego cruzado, todos los sujetos tomaron parte en el estudio durante 29 días consecutivos;

fueron estudiados polisomnográficamente durante ocho noches en el laboratorio de sueño bajo técnicas estándares de registro que incluyen la valoración de la actividad eléctrica cerebral (EEG, derivaciones C3-A2, C4-A1, O1-A2 y/o O2-A1), la actividad oculomotora (EOG, ambos ojos referidos a A1), actividad muscular (EMG tanto de mentón como de extremidades inferiores con el fin de descartar la presencia del síndrome de movimientos periódicos de las piernas), actividad cardiaca (ECG) y actividad respiratoria (monitoreada por medio de termistores nasobucales y bandas de tensión detectoras de movimientos respiratorios abdominales cuyo objetivo fué descartar la presencia del síndrome de apnea de sueño). Los sujetos que presentaran el síndrome de movimientos periódicos de las piernas, de apnea de sueño o bien alguna otra patología asociada al insomnio fueron descartados del estudio.

Los sujetos participantes en el estudio completaron cuestionarios de sueño previos y posteriores a cada noche de registro. Los primeros contienen información acerca de las actividades diurnas, así como del estado físico y emocional de los sujetos, en tanto que los segundos, evaluaron el reporte subjetivo de sueño tanto cualitativo como cuantitativo (latencia de sueño estimada, tiempo total de sueño, número de despertares, sueño no restaurador, etc.).

Se les pidió a los sujetos que llegaran al laboratorio a las 22:00 horas, iniciando el registro polisomnográfico aproximadamente a las 23:00 horas y se dió por concluido a las 8:00 horas del día siguiente o antes si el sujeto no deseaba

permanecer mas tiempo en cama.

Los registros se realizaron en paquetes de papel divididos en aproximadamente 1000 hojas (épocas) numeradas y con una longitud de 30 cm cada una. La velocidad a la que se corrió el papel fué de 10 mm/seg., lo cual significa que cada época de registro representa 30 segundos del tiempo total de registro.

ANALISIS.

Todos los estudios polisomnográficos se analizaron visualmente en épocas de 30 segundos de duración de acuerdo a los criterios establecidos por Rechtschaffen y Kales en 1968. Una vez realizados los ocho registros por sujeto, se procedió a la lectura de estos en forma azarosa. Todos los registros fueron interpretados por la misma persona. Cada una de las épocas fué analizada visualmente y categorizada ya fuera en vigilia, o en alguna de las cinco fases de sueño mencionadas con anterioridad. La finalidad del análisis anterior fué la evaluación de las acciones del compuesto sobre alguna (s) de las variables anteriores, así como sobre la apreciación subjetiva de los cambios ocurridos sobre el patrón de sueño de nuestros sujetos.

Las ocho noches de estudio se realizaron de acuerdo a cuatro condiciones experimentales: habituación, línea base, placebo y ritanserina; se realizaron dos evaluaciones polisomnográficas para cada una de las condiciones experimentales distribuidas de la siguiente manera:

Días consecutivos	Noche de registro	Condiciones experimentales
1	1	Noche de adaptación
2	2	Noche de línea base
3	-	Primer día de placebo o ritanserina
4	-	Segundo día de placebo o ritanserina
5	-	Tercer día de placebo o ritanserina
6	3	Cuarto día de placebo o ritanserina
7	4	Quinto día de placebo o ritanserina
8-22	-	Retiro de placebo o ritanserina
23	5	Noche de adaptación
24	6	Noche de línea base
25	-	Primer día de ritanserina o placebo
26	-	Segundo día de ritanserina o placebo
27	-	Tercer día de ritanserina o placebo
28	7	Cuarto día de ritanserina o placebo
29	8	Quinto día de ritanserina o placebo.

FARMACO ADMINISTRADO.

De Clerck y colaboradores realizaron en 1987, un estudio en el que se evaluó la seguridad y eficacia de la ritanserina en sujetos voluntarios sanos, se administraron diferentes dosis de ritanserina y se dieron efectos colaterales importantes sólo mediante la ingesta de 40 mg, estos efectos consistían principalmente en mareos, cefalea y somnolencia diurna. Con

respecto a los efectos de la ritanserina sobre el patron de sueño, en ese mismo año, Mills realizó un estudio en el que administro tambien diferentes dosis de ritanserina en horarios matutino y nocturno a un grupo de voluntarios sanos, encontrando que los cambios sobre el SOL eran consistentes pese a la diferencias posológicas, otro hallazgo importante de éste mismo estudio es que la dosis matutina dió mejores resultados ya que la administración nocturna produjo una disminución en la latencia MOR, además de somnolencia diurna, mientras que estos efectos no se observaron con la administración matutina, el autor explica que estos cambios son producto de la vida media del farmaco y recomienda la dosis matutina. Con base en los hallazgos anteriores y de acuerdo al diseño presentado previamente, se administraron 10 mg de ritanserina o placebo vía oral a cada sujeto, 30 minutos después de despertar durante cinco días consecutivos de acuerdo al siguiente código, el cual fué dado a conocer una vez completado el estudio con los 2 grupos:

Grupo A = Período I: 5 tabletas de 10 mg de ritanserina.

Período II: 5 tabletas de placebo.

Grupo B = Período I: 5 tabletas de placebo.

Período II: 5 tabletas de 10 mg de ritanserina.

La distribución del fármaco fué la siguiente:

Para el grupo de voluntarios sanos:

SUJETOS: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

GRUPO: B B A B B A A B A

Para el grupo de sujetos insomnes:

SUJETOS: 11 12 13 14 15 16 17 18 19

GRUPO: A B B A B B A A A

Debido a un error técnico, se invirtió el código para los sujetos 9 y 19.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizó el Analisis de Varianza de 2 factores para diseño mixto del paquete estadístico SPSS bajo las condiciones de factor A: grupos (insomne y normal) y factor B: tratamientos experimentales (basal, placebo y ritanserina), se realizó un análisis para cada una de las variables, con el fin de evaluar los efectos de la administración del fármaco sobre el patrón de sueño. En éste análisis, sólo se tomaron en cuenta seis noches de registro agrupadas por condición experimental de línea base, placebo y ritanserina; las dos noches de adaptación no se consideraron para fines de análisis. Las diferencias significativas se analizaron posteriormente utilizando la prueba de Scheffé. Para las comparaciones nominales (variables subjetivas) entre grupos y tratamientos se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. También se realizó un análisis de correlación de Spearman entre los parámetros de reporte subjetivo y los índices objetivos de la arquitectura de sueño.

Las variables estudiadas estadísticamente fueron las siguientes:

TTR	Tiempo total de registro.
TTS	Tiempo total de sueño.
IES	Índice de eficiencia de sueño.
VT	% de vigilia total.
VIR	% de vigilia intraregistro.
FASE 1	% de fase 1.
FASE 2	% de fase 2.
FASE 3	% de fase 3.
FASE 4	% de fase 4.
FASE MOR	% de fase MOR.
LS1	Latencia de sueño (a fase 1).
LS2	Latencia de sueño (a fase 2).
LMOR	Latencia de sueño (a fase MOR).
NDESP	Número de despertares.
NMOR	Número de periodos MOR.
LSS	Latencia de sueño estimada.
TSS	Tiempo de sueño estimado.
CALS	Calidad de sueño estimada.
NDS	Número de despertares estimados.

Por último, se estudiaron las correlaciones entre las variables observadas en el polisomnograma y las variables de sueño estimadas utilizando la prueba de correlación de Spearman.

RESULTADOS.

CONTINUIDAD DEL SUEÑO.

Se realizó una comparación entre los sujetos normales e insomnes bajo las condiciones experimentales de línea base, placebo y ritanserina con el fin de observar los efectos que las diferentes manipulaciones pudieran ejercer sobre los parámetros de continuidad del sueño (latencia de sueño, número y porcentaje de despertares, índice de eficiencia de sueño y tiempo total de sueño). Mediante el análisis de varianza se pudo observar que no hay efectos significativos en cuanto al tratamiento sobre los parámetros electroencefalográficos de continuidad del sueño. TTR: $F=0.58$, $p<.568$; VT: $F=0.73$, $p<.508$; IES: $F=0.74$, $p<.517$. Con respecto a las diferencias entre los grupos normal e insomne, sólo se observó en el tiempo total de sueño entre ambos grupos $F=4.31$, $p<.044$ (ver tabla 1) . Como era de esperarse, el grupo insomne durmió en promedio 34 minutos menos que el grupo control. La ritanserina no tuvo efectos significativos sobre la latencia de sueño ni sobre el tiempo total de vigilia, sin embargo, es importante mencionar que se dió un incremento en la latencia de sueño de ambos grupos bajo la administración de ritanserina (figuras 1 a 4).

Tabla 1. Parámetros electroencefalográficos de continuidad del sueño. Comparación entre sujetos normales e insomnes bajo las condiciones de línea base, placebo y ritanserina.

Parámetros de Sueño	Normal			Insomne		
	Línea Base	Placebo	Rit.	Línea Base	Placebo	Rit.
LS1 (min) e.s.	7.56 +1.71	11.56 +4.65	8.83 +3.12	5.64 +0.85	10.03 +2.35	13.76 +4.59
DESPERTARES (DESP)						
# DESP e.s.	5.61 +1.01	3.94 +0.64	3.00 +0.65	3.50 +0.50	4.00 +0.66	2.94 +0.39
% DESP e.s.	7.96 +1.29	6.39 +0.95	3.81 +0.58	6.95 +1.92	8.80 +2.98	5.51 +1.06
IES e.s.	88.99 +1.55	90.22 +1.50	93.66 +1.02	89.66 +2.25	87.41 +3.09	88.52 +2.29
TTS (min) e.s.	425.59 +11.64	416.59 +13.66	439.31 +9.25	399.86 +20.83	397.29 +16.94	381.18 +20.66
Media por grupo TTS* e.s.			427.47 +6.68			392.91 +11.16

* = $p < .01$

LS1 = Latencia de sueño: tiempo transcurrido entre el momento de apagar las luces y la aparición de la fase 1 de sueño.

DESPERTARES: Número y % de despertares ocurridos posteriores al inicio del sueño y previos a la vigilia final.

IES = Índice de eficiencia de sueño: tiempo total de sueño dividido entre el tiempo total de registro.

TTS = Tiempo total de sueño.

e.s. = Error standard de la media.

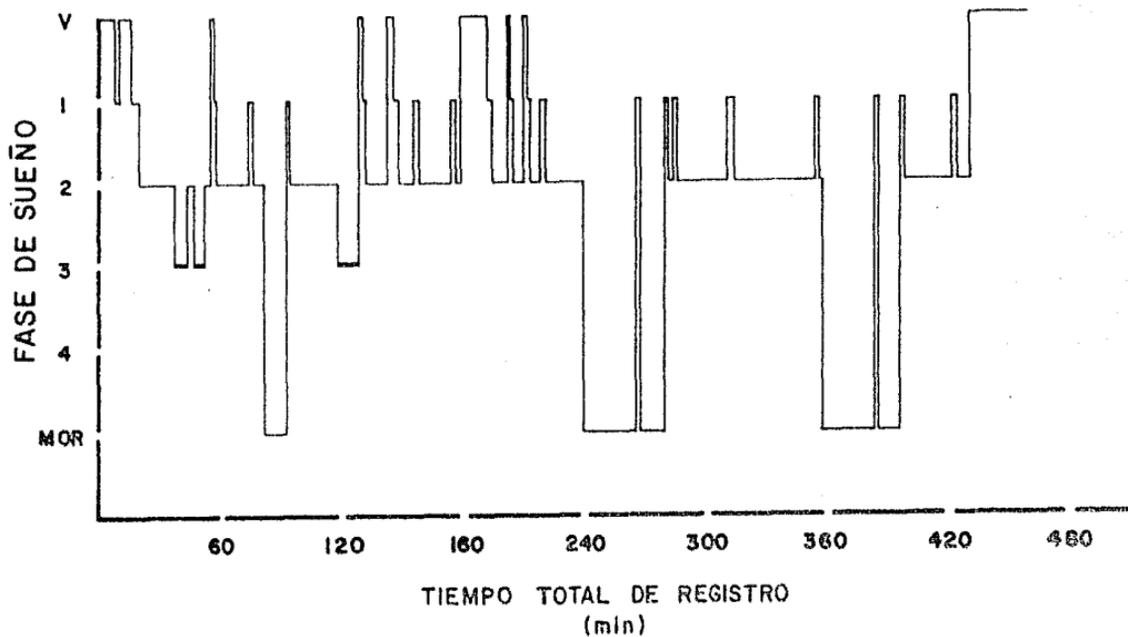


FIGURA 1.

HIPNOGRAMA DEL GRUPO INSORNE BAJO LA ADMINISTRACION DE PLACEBO. LA FIGURA REPRESENTA LA DISTRIBUCION CARACTERISTICA DE LAS FASES DE SUEÑO Y VIGILIA DURANTE UNA NOCHE EN SUJETOS CON INSOMNIO PSICOFISIOLÓGICO.

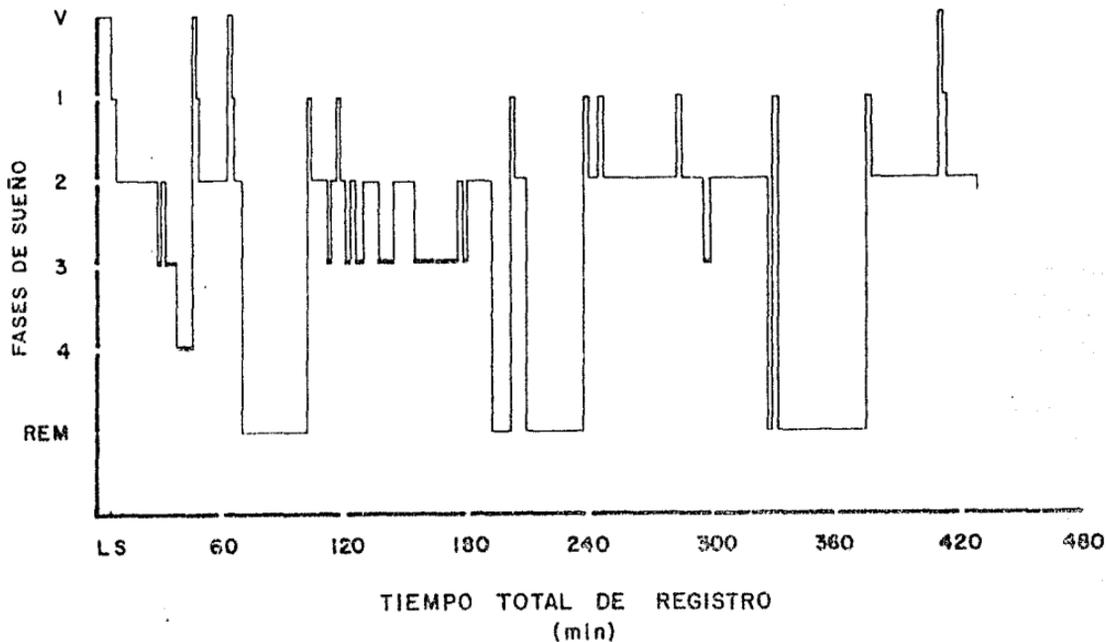


FIGURA 2.

HIPNOGRAMA DEL GRUPO INSOMNE BAJO LA ADMINISTRACION DE RITANSERINA. LA FIGURA RESALTA EL AUMENTO SIGNIFICATIVO EN LA FASE 3 DE SUEÑO OCURRIDO A EXPENSAS DE LA FASE 2 BAJO LA ADMINISTRACION DE RITANSERINA. NO SE OBSERVAN CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN EL RESTO DE LOS PARÁMETROS DE SUEÑO.

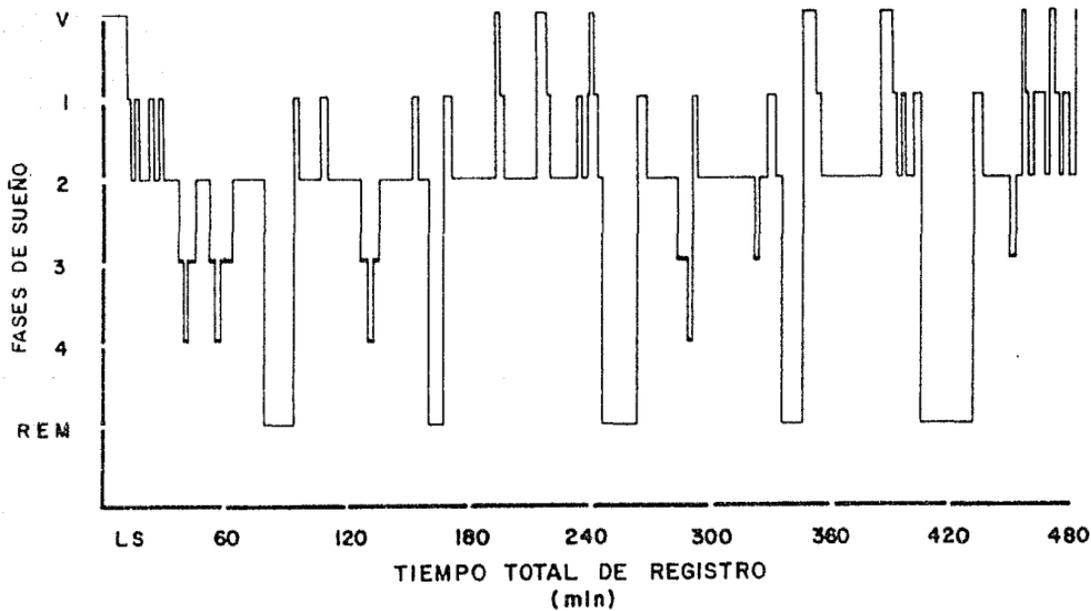


FIGURA 3. HIPNOGRAMA DEL GRUPO NORMAL BAJO LA ADMINISTRACION DE PLACEBO. DISTRIBUCIÓN CARACTERÍSTICA DE LAS FASES DE SUEÑO Y VIGILIA EN SUJETOS NORMALES. EL SUEÑO DE ONDAS LENTAS (F3 + F4) OCUPA ALREDEDOR DEL 20% DEL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO.

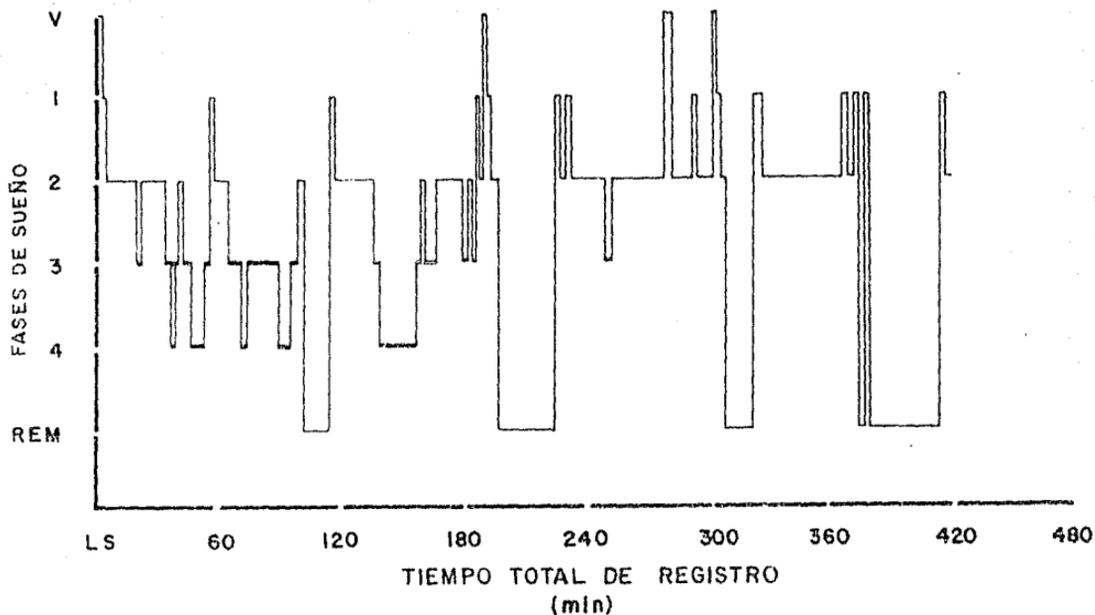


FIGURA 4.

HIPNOGRAMA DEL GRUPO NORMAL BAJO LA ADMINISTRACION DE RITANSERINA. UNA VEZ MÁS, OCURRE UN AUMENTO SIGNIFICATIVO EN LA FASE 3 DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS COMO OCURRIÓ EN EL GRUPO DE LOS INSOMNES, EL RESTO DE LOS PARÁMETROS DE SUEÑO PERMANECE SIN CAMBIOS.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO.

A éste respecto, se analizaron los efectos de la administración de ritanserina en ambos grupos sobre los parámetros de vigilia, fases 1, 2, 3, 4 y MOR de sueño bajo las tres condiciones experimentales analizadas en el apartado anterior. Se observó un incremento sobre los valores del sueño de ondas lentas (tiempo y porcentaje de la fase 3 de sueño) para las diferentes situaciones experimentales, es decir, las condiciones de línea base, placebo y ritanserina para ambos grupos (tabla 2, figura 5). La prueba de Scheffé fue significativa para las condiciones de tratamiento en los dos grupos ($p < .0001$ para el grupo normal y $p < .003$ para el grupo insomne). Este aumento en el porcentaje de la fase 3 parece ocurrir a expensas de la fase 2 de sueño, ya que se observó un alto coeficiente de correlación negativo entre ambas fases ($r = -0.693$, $p < .001$ para el grupo insomne y $r = -0.829$, $p < .0001$ para el grupo control). Los porcentajes de las fases 4 y MOR no se vieron afectados por el tratamiento experimental.

En cuanto al resto de los parámetros de arquitectura de sueño, se observó que en el grupo normal el tiempo de vigilia disminuyó bajo la administración de ritanserina, mientras que en el grupo insomne se dió un ligero aumento en comparación con los valores de línea base, estos cambios sin embargo, carecieron de significancia estadística. La fase 1 disminuyó ligeramente en ambos grupos. Por último, los valores de la fase MOR se mantuvieron constantes en los dos grupos bajo las tres condiciones experimentales (tabla 2, figura 5).

Tabla 2. Efectos de la administración de ritanserina sobre la arquitectura de sueño en sujetos normales e insomnes.

Fase (%)	Normal			Insomne		
	Línea Base	Placebo	Rit.	Línea Base	Placebo	Rit.
Vigilia e.s.	10.93 +1.56	9.77 +1.50	6.33 +1.02	10.41 +2.24	12.58 +3.09	11.12 +2.30
Fase 1 e.s.	11.90 +0.98	12.42 +1.22	9.16 +0.87	11.50 +0.97	9.86 +0.69	10.10 +1.34
Fase 2 e.s.	51.49 +1.42	50.06 +1.60	50.57 +1.93	52.84 +1.53	55.38 +2.15	48.03 +2.13
Fase 3 e.s.	8.24 +0.67	9.79 +1.00	13.62* +1.01	8.76 +0.82	8.33 +0.83	13.99** +1.46
Fase 4 e.s.	4.79 +0.91	4.99 +0.92	4.65 +0.91	5.46 +1.18	3.40 +0.82	6.19 +1.49
MOR e.s.	23.53 +1.06	22.67 +1.13	21.98 +0.78	21.42 +1.08	23.03 +1.33	21.55 +1.22

* Valores de la prueba de Scheffé para el grupo normal:
 $p < .0001$ ritanserina vs. línea base
 $p < .009$ ritanserina vs. placebo.

** Valores de la prueba de Scheffé para el grupo insomne:
 $p < .003$ ritanserina vs. línea base
 $p < .001$ ritanserina vs. placebo.

Efectos de la Ritanserina sobre Fase 3.

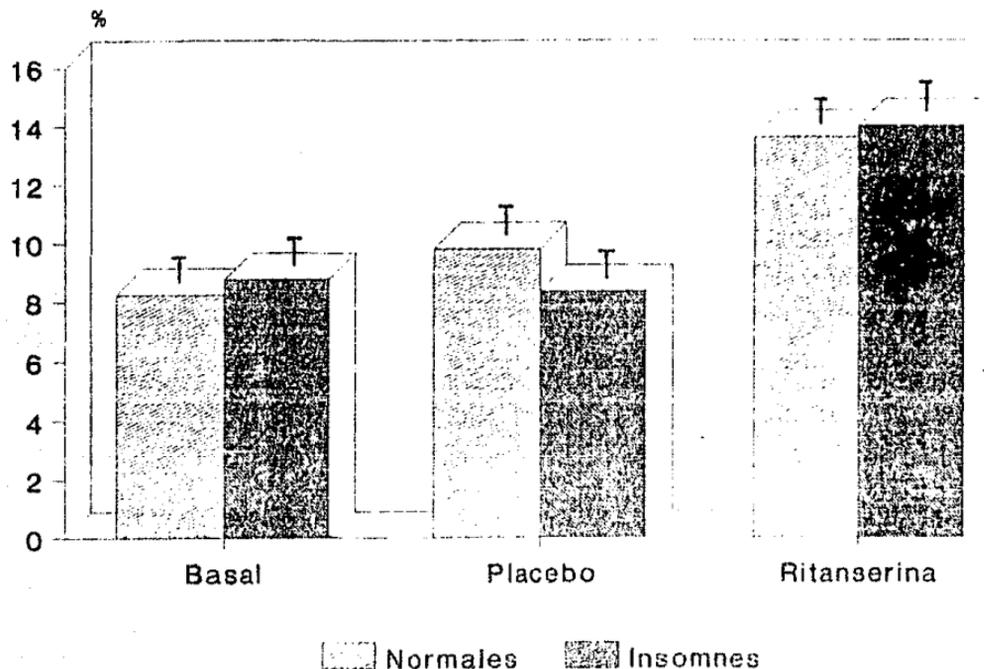


Figura 5. La Ritanserina aumentó significativamente la fase 3 en ambos grupos.

Efectos de la Ritanserina sobre la Eficiencia Estimada de Sueño.

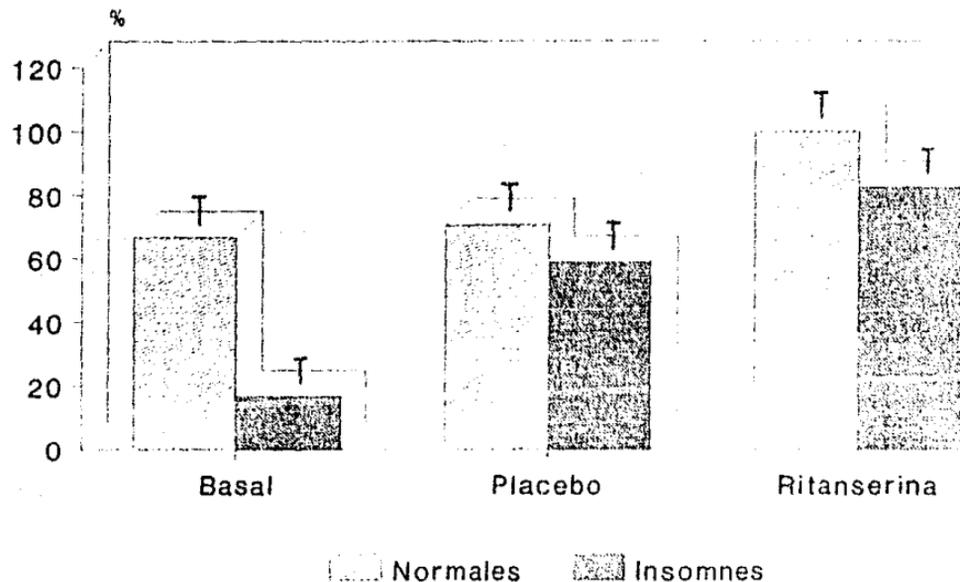


Fig. 6: la Ritanserina aumentó significativamente la eficiencia estimada de sueño en ambos grupos.

REPORTE SUBJETIVO DE SUEÑO.

De acuerdo a los cuestionarios de sueño aplicados previa y posteriormente a cada registro polisomnográfico, la ritanserina incrementó significativamente la eficiencia de sueño en ambos grupos (tabla 3). La mayoría de los sujetos reportaron una mejoría bajo la administración del fármaco (figura 6). Es importante mencionar sin embargo, que el grupo insomne reportó una menor eficiencia de sueño bajo todas las condiciones experimentales con respecto a lo reportado por el grupo control (grupo control = 79.1% vs 52.26% para el grupo insomne). De acuerdo al análisis de varianza, la ritanserina no tuvo efectos significativos sobre la latencia de sueño, tiempo total de sueño, ni sobre el número de despertares observados en el polisomnograma, pero tuvo efectos favorables en cuanto a la apreciación subjetiva de estos parámetros en el grupo de sujetos insomnes. Respecto a la latencia de sueño subjetiva, el grupo control reportó que tardó en dormir 20.19 minutos en comparación de 41.37 minutos del grupo insomne. En cuanto al número subjetivo de despertares, se pudo apreciar que el grupo control presentó en promedio 2.13 despertares por 3.6 del grupo insomne. Los valores observados para el tiempo estimado de sueño fueron 450.57 minutos para el grupo control vs 367.5 del grupo insomne (tablas 3 y 4b).

No se observó correlación significativa entre los parámetros objetivos y subjetivos de sueño (tablas 4a y 4b), excepto para la latencia de sueño bajo la administración de ritanserina en el grupo insomne y bajo la condición de placebo en el grupo normal.

Tabla 3. Efectos de la ritanserina sobre el reporte subjetivo de sueño.

	NORMAL			INSOMNE		
	Línea base	Placebo	RIT	Línea base	Placebo	RIT
Eficiencia subjetiva de sueño (%)	66.70	70.60	100.00**	16.70	58.80*	82.40*
Media grupal	**		79.10			52.56
Latencia (min) e.s.	28.39 +7.40	17.82 +3.69	14.22 +2.42	32.22 +13.00	46.59 +14.60	45.82 +15.28
Media grupal Anova p<0.16			20.19 +2.96			41.37 +8.13
TSS (min) e.s.	441.67 +13.02	450.00 +9.63	460.00 +9.70	328.33 +24.43	404.12 +24.82	372.35 +24.82
Media grupal Anova p<.0001			450.57 +6.29			367.50 +14.64
# de despertares e.s.	2.44 +0.51	2.35 +0.62	1.61 +0.39	3.83 +0.85	3.65 +0.95	3.29 +0.84
Media grupal Anova p<.015			2.13 +0.29			3.60 +0.50

* p<.02 Prueba de Wilcoxon
 ** p<.003 Prueba de Wilcoxon
 TSS = Tiempo subjetivo de sueño

Tabla 4a. Correlaciones de Spearman entre la latencia subjetiva de sueño y la latencia registrada polisomnográficamente.

Tratamiento	Grupo	Tiempo de registro LS (min)	Tiempo reportado LSS (min)	r	p
Línea Base	Normal	7.55	28.39	.311	.104
	Insomne	5.64	32.22	.211	.201
Placebo	Normal	11.56	17.82	.801	.0001
	Insomne	10.03	46.59	.399	.056
Ritanserina	Normal	8.83	14.22	.548	.009
	Insomne	13.76	45.82	.821	.0001

LS = Latencia de sueño registrada polisomnográficamente
LSS = Latencia subjetiva de sueño.

Tabla 4b. Correlaciones de Spearman entre el tiempo subjetivo de sueño y el tiempo total de sueño observado polisomnográficamente y los índices de eficiencia de sueño.

Tratamiento	Grupo		Tiempo de registro (min)	Tiempo subjetivo de sueño (min)	r	p
Línea Base	Normal	TTS	425.92	441.67	.591	.004
		IES (%)	88.99		.544	.010
	Insomne	TTS	399.86	328.33	.548	.028
		IES (%)	89.66		.371	.065
Placebo	Normal	TTS	416.59	450.00	.513	.016
		IES (%)	90.22		.434	.041
	Insomne	TTS	397.29	404.12	.433	.041
		IES (%)	87.41		.279	.139
Ritanserina	Normal	TTS	439.30	460.00	.521	.012
		IES (%)	93.66		.173	.246
	Insomne	TTS	381.18	372.35	.328	.099
		IES (%)	88.52		.268	.149

TTS = Tiempo total de sueño expresado en minutos

TSS = Tiempo subjetivo de sueño expresado en minutos

IES = Índice de eficiencia de sueño expresado en porcentaje.

Tabla 4c. Correlaciones de Spearman entre el número objetivo y subjetivo de despertares y la vigilia intraregistro.

Tratamiento	Grupo	Parámetros polisomno- gráficos	Número sub- jetivo de despertares	r	p	
Línea Base	Normal	# DESP	5.61	2.44	-.018	.471
		% VIR	7.96		.041	.436
	Insomne	# DESP	3.50	3.83	.019	.470
		% VIR	6.95		-.134	.298
Placebo	Normal	# DESP	3.94	2.35	.525	.014
		% VIR	6.39		-.008	.488
	Insomne	# DESP	4.00	3.65	-.012	.482
		% VIR	8.79		-.217	.202
Ritanserina	Normal	# DESP	3.00	1.61	.377	.062
		% VIR	3.80		-.091	.360
	Insomne	# DESP	2.94	3.29	.173	.254
		% VIR	5.51		-.219	.199

DESP = Número de despertares registrado polisomnográficamente
 % VIR = Porcentaje del tiempo de vigilia ocurrido posterior al inicio del sueño y previo a la vigilia final.

DISCUSION

Los resultados observados confirman el importante incremento del sueño de ondas lentas bajo la administración de ritanserina reportado previamente en sujetos voluntarios sanos (Idzikowski, 1987) y aportan nuevos datos para el grupo de insomnes en el que también ocurrió un aumento significativo en el SOL.

Es importante hacer mención que aunque la ritanserina no afectó significativamente la latencia de sueño, existe una tendencia a incrementarla en el grupo insomne. Este aumento de la latencia de sueño sugeriría entonces que la ritanserina no estaría indicada en los casos de insomnio secundario a estados de ansiedad, o bien en aquellos pacientes insomnes cuya principal sintomatología es el aumento en la latencia de sueño, es decir, que presenten dificultad para conciliar el sueño, aunque ésta posibilidad deberá demostrarse en estudios posteriores tendientes a valorar la eficacia de la ritanserina en el tratamiento de diferentes tipos de insomnio.

La carencia de correlación entre los valores subjetivos del tiempo total de sueño, latencia de sueño, número de despertares y eficiencia de sueño y las diferentes mediciones de continuidad del sueño, sugiere que factores diferentes a los índices de continuidad de sueño se encuentran involucrados en la valoración tanto subjetiva como objetiva de sueño. Entre estos factores podríamos mencionar los movimientos ocurridos durante el sueño. El análisis futuro de los movimientos corporales bajo las

diferentes condiciones experimentales y con diferentes grupos de insomnio resultaría muy útil en la búsqueda de la influencia que tienen estos parámetros sobre el patrón de sueño.

Lo anterior sugiere que la ritanserina tiene efectos diferentes sobre el patrón de sueño y la sensación subjetiva del mismo que el de los hipnóticos habituales, los cuales tienden a disminuir el sueño de ondas lentas y el sueño MOR, además de causar una sensación de descanso insuficiente y de crear dependencia física y psíquica en el paciente que los utiliza. En el presente estudio, la ritanserina no afectó significativamente la latencia de sueño en ningún grupo, los valores del sueño ligero ni de MOR se vieron afectados. El aumento en el SOL parece ocurrir a expensas de la fase 2 de sueño en el grupo de sujetos controles y de la vigilia en el caso de los insomnes. Ningún sujeto manifestó cambios importantes bajo la condición experimental del fármaco, es decir, no hubo molestias, síntomas de dependencia ni tolerancia al fármaco, aunque debe tenerse en cuenta, que la administración de éste fué tan sólo de 5 días en una sola dosis. Resulta entonces necesario realizar más estudios en los que la ritanserina se aplique de manera prolongada con el fin de descartar totalmente la presencia de efectos secundarios indeseables. Trabajos previos realizados con mamíferos inferiores indican que los niveles de serotonina se encuentran correlacionados positivamente con la cantidad de SOL. Las manipulaciones que incrementan los niveles de serotonina tales como la inyección de ésta o de sus precursores (L-triptofano o 5-hidroxitriptofano), la administración de inhibidores de la

monoaminooxidasa, y la estimulación de los núcleos del rapé, llevan a un incremento en el SOL mientras que la disminución de los niveles de serotonina mediante lesiones electrolíticas causadas por 5,6- o 5,7-dihidroxitriptamina y la administración de PCPA producen una disminución del SOL y/o insomnio (Dugovic, 1987). Es sabido entonces, que la serotonina es un factor hipnógeno bien establecido. De acuerdo a lo anterior, parecería sorprendente y paradójico encontrar que un antagonista serotoninérgico aumentara el sueño de ondas lentas o cualquier fase de sueño en particular. Se ha reportado que otros antagonistas serotoninérgicos tienen efectos mixtos sobre el SOL o bien sobre el sueño MOR, pero se ha dicho también que poseen propiedades mixtas en cuanto a afinidad de receptores, ya que en ocasiones actúan sobre los receptores 5₂ y en otras lo hacen sobre los 5₁; como la serotonina normalmente activa ambos tipos de receptores, sería posible suponer que el SOL está bajo el control de los sistemas agonistas 5-HT₁ y antagonistas 5-HT₂. Otra posibilidad, sería que los receptores serotoninérgicos tengan una función inhibitoria en la regulación del SOL, más aun, la mejoría clínica reportada por los pacientes podría deberse a un mejoramiento en el patrón de sueño. Las funciones de los antagonistas serotoninérgicos mixtos mencionados anteriormente apoyarían ésta suposición. Clínicamente, los bloqueadores 5-HT_{1B} tales como el propranolol pueden causar insomnio, mientras que algunos antagonistas 5-HT₂ tales como la ritanserina, promueven un aumento en el SOL. Es posible así, que estas propiedades afecten mutuamente a los sistemas antagonistas. Surge así la

necesidad de continuar con los estudios acerca de las funciones de los sistemas agonistas y antagonistas serotoninérgicos, con el fin de reevaluar el papel de la serotonina sobre el ciclo sueño-vigilia, ya que las teorías clásicas acerca de la regulación serotoninérgica de dicho ciclo no dan cuenta de lo observado en el presente estudio.

En cuanto a los estudios polisomnográficos realizados en humanos, se ha observado que varias drogas ligadas a los receptores 5HT-2 pueden incrementar la duración del SOL: la ciprofeptadina (Genco, 1977), metisergida (Mendelson, 1975), mianserina (Torney, 1980), pizotifen (Spiegel, 1981), Sandoz FU29-245 (Oswald, 1982) y trazodona (Montgomery, 1983). La magnitud del incremento ha sido variable y dependiente de la edad, dosis, tiempo de administración y características del sujeto, además de las propiedades de la droga y su efecto en la captura de serotonina. Solo la FU29-245 y la trazodona fueron administradas en experimentos crónicos y el aumento en el SOL fué de 57 minutos, pero los sujetos desarrollaron tolerancia a la droga en la primer semana de su administración. La trazodona produjo un incremento inicial de 11 minutos y el efecto aumentó hasta 37 minutos en la tercera semana de su aplicación. La ritanserina representa así una nueva posibilidad, ya que como se ha mencionado, entre sus efectos importantes destaca el incremento del SOL, aunque a la fecha, no se sabe si presente los mismos efectos adversos que las drogas estudiadas hasta el momento, puesto que no se han realizado estudios crónicos para evaluar los efectos que a largo plazo pudieran presentarse con

éste fármaco, es decir, cuales podrían ser las reacciones del organismo bajo la administración prolongada del compuesto, cuales cuando el tratamiento sea interrumpido y qué efectos pudiera estar ejerciendo sobre la ejecución diurna.

Tomando en cuenta la hipótesis de Oswald de que en el sueño de ondas lentas es en donde se dan las funciones reparadoras o restauradoras del sueño y que la ritanserina tiene la propiedad de incrementar electrofisiológicamente ésta fase de sueño, su aplicación clínica sería muy importante, sobre todo en aquellos pacientes en que se encuentra disminuida ésta fase de sueño como es el caso de algunos pacientes psiquiátricos en quienes uno de los principales síntomas lo constituyen los trastornos del sueño, como son: los pacientes con trastornos distímicos o esquizofrénicos crónicos con síntomas predominantemente negativos con trastornos de sueño; en pacientes con insomnio psicofisiológico persistente, con ingesta prolongada de fármacos depresores del sistema nervioso central, en sujetos con queja de insomnio sin hallazgos objetivos en donde una de las principales manifestaciones es la sensación de sueño no restaurador o con sujetos de edad avanzada que padezcan de insomnio. Hasta ahora, la ritanserina sólo se ha probado en sujetos con trastornos psiquiátricos, los cuales han respondido favorablemente al tratamiento. Esto podría atribuirse a que la ritanserina normalice los estados afectivos mediante el mejoramiento del patrón de sueño. Idzikowski en su reporte de 1986, hizo notar que las aplicaciones clínicas de la ritanserina podrían explicarse ya fuera en relación a sus posibles funciones restauradoras o bien,

como un tratamiento para la depresión. Estas posibilidades no obstante, aun esperan ser exploradas. No existe duda de acuerdo con Idzikowski de que el incremento del SOL se encuentra relacionado con un aumento en varios mecanismos restauradores, y que estos deben ser explorados con ritanserina. Por ejemplo, aunque Clarenbach encontró en 1986 que la ritanserina incrementó el SOL sin aumentar la secreción de la hormona del crecimiento, explicó que ésto no significaba que la ritanserina no tuviese funciones restauradoras, puesto que éste efecto no podría reducirse a la liberación de la hormona del crecimiento y que la ritanserina podría estar activando otros mecanismos que interviniesen en éste proceso. Este mismo autor encontró posteriormente que el L-triptofano indujo la secreción de la hormona del crecimiento y de prolactina, y que ésto no fué modificado después de dos semanas de aplicación, en contraste con la administración aguda del fármaco. El presente estudio representa el primer intento de comparación de los efectos de la ritanserina en sujetos controles e insomnes y apoya las posibilidades clínicas de la ritanserina para el tratamiento de pacientes con insomnio, aunque ésta posibilidad debe ser confirmada mediante estudios clínico farmacológicos aplicados a diferentes grupos de insomnes, principalmente en aquellos en que se sabe, existe una disminución en el sueño de ondas lentas. Resultaría sumamente interesante un estudio en el que se evaluaran los efectos de éste compuesto en el insomnio secundario a trastornos orgánicos como es el caso del insomnio asociado a alteraciones respiratorias inducidas por el sueño o al síndrome

de movimientos periódicos de las piernas.

En cuanto a la acción de la ritanserina sobre el patrón de sueño, podríamos preguntarnos si ésta se está dando sobre los mecanismos de inicio del sueño, o bien, sobre los que controlan el sueño de ondas lentas. La ausencia de efectos significativos sobre la latencia de sueño en ambos grupos aunada a la carencia de efectos sedantes o de somnolencia excesiva, sugieren que la ritanserina está ejerciendo acción específica sobre aquellos mecanismos que controlan el sueño de ondas lentas y no sobre los de iniciación del sueño. Si el efecto fuese el sólo incremento de las ondas lentas en el electroencefalograma, en lugar de incrementar el sueño de ondas lentas, esperaríamos encontrar una mayor cantidad de estas ondas a lo largo de toda la noche, asimismo, esperaríamos encontrar que los sujetos que usualmente presentan disminuida ésta fase de sueño, presentarían un mayor incremento que los que presentan mayor tiempo en ésta fase. Sin embargo, ninguna de estas dos suposiciones fué confirmada puesto que el aumento ocurrió con la misma tendencia en todos los sujetos con independencia de la cantidad de sueño de ondas lentas que presentaran en las condiciones de línea base y placebo, sugiriendo nuevamente un efecto específico de la ritanserina. No se dió un aumento significativo en el tiempo total de sueño; se observó un cambio concomitante en la fase 2 en el caso de los sujetos controles y de la vigilia en el caso de los insomnes, lo cual contribuyó en ambos casos a una sensación subjetiva de sueño más restaurador bajo la administración de ritanserina. Debido a la carencia de drogas que actuen específicamente sobre algún

neurotransmisor o grupo de receptores en particular a causa de las propiedades mixtas tanto de los compuestos como de los propios receptores, se lograría un avance importante en el entendimiento de las funciones de la serotonina y su interrelación con otros neurotransmisores, así como de las propiedades de sus receptores en el supuesto caso de que estos resultados prevalecieran en estudios con diferentes grupos de insomnes, bajo diferentes condiciones de aplicación.

Subjetivamente, los puntajes referentes a la calidad de sueño fueron en promedio mayores bajo la aplicación del fármaco, hallazgo importante si recordamos que una de las principales características del paciente insomne independiente de su etiología es la de exagerar la deficiencia de su patrón de sueño.

Es importante mencionar que no hubo aumento en el tiempo total de sueño y que éste no sería el único parámetro indicador de mejoría subjetiva ya que como sucedió en el presente estudio, puede haber mejoría en el patrón de sueño sin aumentar la cantidad del mismo. Entonces, la duración del sueño no es el único factor para determinar un sueño satisfactorio, por ejemplo, Adam en 1986 realizó un estudio comparando a buenos y malos durmientes y encontró que sólo había una diferencia de 28 minutos en el tiempo total de sueño de ambos grupos y ninguna diferencia en la cantidad de sueño de ondas lentas. Es probable que en el presente estudio el número de despertares aunado al incremento del sueño de ondas lentas, haya determinado la diferencia de la mejoría reportada por ambos grupos bajo la administración del compuesto, sin descartar la posibilidad de ocurrencia de efecto

placebo, ya que pese a ser mayor el incremento en la eficiencia de sueño reportada se observó también una notable mejoría subjetiva en el patrón de sueño bajo la condición experimental de placebo.

El tamaño pequeño de nuestra muestra nos hace desde luego tomar con precaución los resultados obtenidos en cuanto al mejoramiento subjetivo del patrón de sueño, sin embargo, dentro de las limitaciones del presente estudio, la eficiencia subjetiva de sueño mejoró significativamente para ambos grupos con la ritanserina. El hecho mas convincente de ésto es que los sujetos puntuaron mas alto en su índice de eficiencia de sueño bajo la administracion del fármaco, sin saber, desde luego que se encontraban bajo esta condición experimental.

Finalmente, como es bien sabido, la complejidad del cerebro presenta serias dificultades para comprender los efectos específicos de las drogas sobre el sueño y la vigilia. Queda mucho por comprender y es necesario aclarar cuidadosamente en estudios subsecuentes, las propiedades biológicas del sistema estudiado, para la interpretación de la actividad farmacológica que pueda ocurrir sobre el mismo.

BIBLIOGRAFIA.

- Acherman P, Borbely AA. "Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics". *Hum. Neurobiol.* 1987;6:203-210.
- Adam K, Oswald I. "Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle". *Clinical Science* 1983;65:561-567.
- Adam K, Oswald I. "Sleep is for tissue restoration". *J. Roy. Coll Physicians Lond.* 1977;11:376-388.
- Adam K, Tomeny M, Oswald I. "Physiological and psychological differences between good and poor sleepers". *Journal of Psychiatric Research.* 1986;20:301-316.
- Adamson L, Hunter WM, Ogunremi OO, Oswald I, Percy-Robb IW. "Growth hormone increase during sleep after daytime exercise". *Journal of Endocrinology.* 1974;62:473-478.
- Adlard P, Buzi F, Jones J, Stanhope R, Preece MA. "Physiological growth hormone secretion during slow-wave sleep in short prepubertal children". *Clin. Endocrinol.(Oxf)* 1987;27:355-361.
- Agnew HW, Webb WB, Williams RL. "The effects of stage four sleep deprivation". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1964;17:68-70.
- Allen RP, Mendels J, Nevins DB, Chernik DA Hoddes E. "Efficacy without tolerance or rebound insomnia for midazolam and temazepam after use for one to three months". *J. Clin. Pharmacol.* 1987;27:768-75.
- Anderson AA. "Zopiclone and nitrazepam: a multicenter placebo control comparative study of efficacy and tolerance in insomniac patients in general practice". *Sleep* 1987;10 Suppl.1:54-62.
- Awouters F, Niemegeers CJE, Megens AHP, Meert TF, Janssen PAJ. "The pharmacological profile of ritanserlin, a very specific central serotonin-5-HT₂ antagonist". *Drug. Dev. Res.* 1988;1:3-10.
- Azumi K, Shirakawa S, Ishizuka Y. "Comparison between hypnotics and psychotropic drugs by using a spindle-delta wave sleep diagram". *Sleep Research.* 1989;18:42.

- Benson KL, Zarcone VP JR. "Slow wave sleep deficits: their magnitude, distribution and reliability". *Sleep Research* 1989;18:165.
- Berger RJ, Oswald I. "Effects of sleep deprivation on behaviour, subsequent sleep and dreaming". *J. Ment. Sci.* 1962;108:457-465.
- Berger RJ, Palca JW, Walker JM, Philips NH. "Correlations between body temperatures, metabolic rate and slow wave sleep in humans". *Neurosci. Lett.* 1988;86:230-234.
- Billiard M. "Lithium carbonate: effects on sleep patterns of normal and depressed subjects and its use in sleep-wake pathology". *Pharmacopsychiatry* 1987;20:195-196.
- Bixler EO, Robertson JA, Soldatos CR. "Sleep laboratory assessment of normal sleep and sleep disorders". *Psychiatr. Med.* 1986;4:105-118.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. "Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression". *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987;7:24-35.
- Bonard EC. "Tryptophan and serotonin". (FPE). *Rev. Med. Suisse Romande* 1987;107:701-702.
- Born J, Muth S, Fehm HL. "The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol". *Psychoneuroendocrinology* 1986;13:233-243.
- Bourgoin S, Artaud F, Bockaert J, Bery F, Glowinsky J, Mamou M. "Paradoxical decrease of brain 5-HT turnover by meergoline, a central 5-HT receptor blocker. Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol." 1978;392:313-321.
- Bradley PB, Engel G, Feinuk W, Fozzard JR, Humphrey PPA, Middlemiss DN, Milecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR. "Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine". *Neuropharmacology.* 1986;25:563-576.
- Browman CP, Ostrander SE, Starz KE, Winslow DH. "Effect of two formulations of triazolam in induced sleep-onset insomnia". *Sleep Research* 1989;18:47.
- Browman CP, Winslow DH, Starz KE, Roehrs TA, Harris AE, Rosenthal LD, Roth T. "Effects of triazolam, a new formulation of triazolam and placebo on the sleep of patients with chronic insomnia". *Sleep Research* 1989;18:48.
- Brun JP. "Zopiclone, a cyclopyrrolone hypnotic: review of properties". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989;29:831-832.

- Brunet D, Nish D, Maclean AW, Coulter M, Knowles JB. "The time course of 'process S': comparison of visually scored slow wave sleep and power spectral analysis". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 70:278-280.
- Campbell SS, Zulley J. "Circadian control of slow wave sleep in spontaneous daytime naps". *Sleep Research* 1989;18:410.
- Cavallo A, Carskadon MA, Rosekind MR, Mancuso J, Cattell-Harvey G. "Effects of clonidine and sleep on growth hormone (GH) secretion". *Sleep Research* 1989;18:87.
- Cespuglio R, Riou F, Faradji H, Ponchon JL, Buda M, Gonon F, Jouvet M, Pujol JF. "The release of monoamines during the sleep waking cycle as studied with voltametric technique". *Neurosci. Lett. Suppl.* 1979;3:S322.
- Charig EM, Anderson IM, Robinson JM, Nutt DJ, Cowen PJ. "L-Tryptophan and prolactin release: Evidence for interaction between 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors". *Hum. Psychopharmacol.* 1986;1:93-97.
- Clarenbach P, Birmans B, Joursch-Hancke C. "The effect of ritanserin on sleep and hormones in man". Abstracts, p 63. European Sleep Congress, Szeged, Hungary, 1986.
- Clarenbach P, Birmans B, Krätzschar S, Joursch-Hancke C. "Sleep pattern and nocturnal plasma profiles of HGH, prolactin and cortisol in man after the serotonin-antagonist ritanserin and the GABA-agonist gabapentin". *Sleep Research* 1986;15:29.
- Colino A, and Halliwell JV. "8-OH-DPAT is a strong antagonist of 5-HT action in rat hippocampus". *Eur. J. Pharmacol.* 1986;130:151-152.
- Colpaert FC, Meert TF, Niemegeers CJE, Janssen PAJ. "Behavioral and 5-HT antagonist effects of ritanserin: a pure and selective antagonist of LSD discrimination in rat". *Psychopharmacology.* 1985;86:45-54.
- Conn PJ, Sanders-Bush E. "Central serotonin receptors: effector systems, physiological roles and regulation". *Psychopharmacology.* 1987;92:267-277.
- Davenne D, Dugovic C, Franc B, Adrien J. "Ontogeny of slow wave sleep". In: 'Slow wave sleep: physiological, pathological and functional aspects'. Raven Press, New York, 1988.
- Declerck AC, Wauquier A, Van der Ham-Veltman PHM, Gelders Y. "Increase in slow-wave sleep in humans with the serotonin-5HT₂ antagonist ritanserin (The first exploratory polygraphic sleep study)" *Curr. Ter. Res.* 1990;41:427-432.

- Dement W, Greenberg S. "Changes in amount of stage four sleep as a function of partial sleep deprivation". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1966;20:523-526.
- Demisch K, Brauer J, Georgi K. "Treatment of severe chronic insomnia with L-tryptophan and varying sleeping times". *Pharmacopsychiatry* 1987;20(6):245-248.
- Demisch K, Bauer J, Georgi K, Demisch L. "Treatment of severe chronic insomnia with L-tryptophan: results of a double-blind cross-over study". *Pharmacopsychiatry* 1987;20:242-244.
- Depoortere H, Riou-Merle F. "Differential effects of serotonergic agents on the sleep-wakefulness cycle in rats". En: *Sleep*. Karger, Basel, 1988.
- Dijk DJ, Beersma DG, Daan S, Bloem GM, Van Den Hoofdakker RH. "Quantitative analysis of the effects of slow wave sleep deprivation during the first 3 h of sleep on subsequent EEG power density". *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1987;236:323-328.
- Downey R, Bonnet MH, Dimatteo MR, Tochtrop M, Dexter JR. "Sleep-wake discrimination in subjective insomnia improves as a function of sleep onset feedback". *Sleep Research* 1989;18:225.
- Downey R, Bonnet MH, Von Pohle WR, Wilms DJ. "Comparison of sleep stage and arousal indices in normal young adult sleepers, normal elderly adult sleepers and elderly adult insomniacs". *Sleep Research* 1989;18:137.
- Dugovic C, Wauquier A. "The serotonergic 2 receptors could be primarily involved in the regulation of slow wave sleep in the rat". *Eur. J. Pharmacol.* 1987;137:145-146.
- Dunn J. "Effectiveness of benzodiazepines" [letter]. *Br. J. Hosp. Med.* 1987;38:385.
- Dzolgic MR, Saxena PR, Ukponmwan OE. "5-HT1 receptor agonists enhance alertness". *Sleep Research* 1987;16:88.
- Edinger JD, Marsh GR, McCall WV, Erwin CW, Lininger AW. "Evaluation of first night effects shown by insomniacs in response to ambulatory polysomnography". *Sleep Research* 1989;18:367.
- Epstein DR. "Measurement of subjective sleep characteristics of adult insomniacs". *Sleep Research* 1989;18:389.
- Espie CA, Lindsey WR, Brooks DN. "Substituting behavioural treatment for drugs in the treatment of insomnia: an exploratory study". *J. Behav. Ter. Exp. Psychiatry* 1988;19:51-56.

- Erwin CW, Coffey CE, Marsh GR. "Cluster analysis of insomniacs' MMPI profiles: relation of subtypes to sleep history and treatment outcome". *Psychosom. Med.* 1988;50:77-87.
- Feinberg I, Hiatt JF. "Sleep patterns in schizophrenia: a selective review". En: Williams RL, Karakan I, eds. 'Sleep disorders: diagnosis and treatment'. New York: John Wiley, 1978:205-231.
- Fornal C, Radulovacki M. "Sleep suppressant action of quipazine: relation to central serotonergic stimulation". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1981;15:937-944.
- Fratia W, Collu M, Martellotta MC, Pichiri M, Muntoni F, Gessa GL. "Stress-induced insomnia: opioid-dopamine interactions". *Eur. J. Pharmacol* 1987;142:437-440.
- Fuxe K, Kiiianmaa K. "5-Hydroxytryptamine neurons and the sleep wakefulness cycle. Effects of methergoline and zimeldine". *Neurosci. Lett.* 1978;8:55-58.
- Gailard JM. "Biochemical pharmacology of paradoxical sleep". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983;16:205-230.
- Gailard JM, Blois R. "Sleep pharmacology of typical and atypical ligands of benzodiazepine receptors". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988;29:799-801.
- Giblin E, Shaver J, Paulsen G. "Sleep cycles and sleep quality in women in their middle years". *Sleep Research* 1989;18:137.
- Gilbert JC, Valtier D, Huguot R, Hulin C, Aquino JP, Meyer P. "Reduced affinity of peripheral benzodiazepine binding sites in elderly insomniac patients". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988;34:303-306.
- Goldenberg F. "[Reflections on the place of polygraphic recordings in the study of hypnotic drugs]" (FRE). *Neurophysiol. Clin.* 1988;18:223-233.
- Goodwin GM, Green AR. "A behavioural and biochemical study in mice and rats of putative selective agonists and antagonists for 5-HT1 and 5-HT2 receptors". *Br. J. Pharmacol.* 1985;84:743-753.
- Gournay K. "Sleeping without drugs". *Nurs Times* 1988;84:46-49.
- Gradin K, Petterson A, Hedner T, Persson B. "Chronic 5-HT2 receptor blockade with ritanserin does not reduce blood pressure in the spontaneously hypertensive rat". *J. Neural Transm.* 1985;64:145-149.

- Griffiths WC, Lester BK, Coulter JD, Williams HL. "Tryptophan and sleep in young adults". *Psychophysiology*. 1972;9:345-356.
- Guha M, Biswas S, Poddar MK. "Possible involvement of central cholinergic-serotonergic interaction in natural sleep". *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1988;10:243-245.
- Hauri, PJ. "Laboratory sleep and home sleep in insomniacs". *Sleep Research* 1989;18:238.
- Hauri, PJ. "Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating chronic insomnia" [editorial]. *Am. J. Med.* 1987;83:925-926.
- Hauri, PJ. "The sleep disorders". Current concepts of the Upjohn Company, 1982.
- Hauri PJ. "Wrist actigraphy in insomniacs". *Sleep Research* 1989;18:239.
- Hauri PJ, Wisbey JA. "The treatment of insomnia using only one specialized interview". *Sleep Research* 1989;18:240.
- Hedener T, Petterson A, Persson B. "Chronic 5-HT₂ receptor blockade by ritanserin does not reduce blood pressure in patients with essential hypertension". *Acta Med. Scand.* 1987;222:307-310.
- Herbert M, Johns MW, Dore C. "Factor analysis scales measuring subjective feelings before and after sleep". *Br. J. Med. Psychol.* 1976;49:373-379.
- Hiatt JF, Thomas C, Katz PH, Feinberg I. "Further evidence of abnormal Non-Rapid-Eye-Movement sleep in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiat.* 1985;42:797-802.
- Hildebrand J, Delecluse F. "Effect of ritanserin, a selective serotonin-S₂-antagonist on Parkinsonian rest tremor". *Cur. Ter. Res.* 1987;41:298-300.
- Hoelscher TJ, Ware JC, McBrayer R. "Insomnia with periodic EEG arousals occurring in the absense of apnea and myoclonus". *Sleep Research* 1989;18:245.
- Horne JA, Harley LJ. "Head (brain) heating during wakefulness and human SWS (hSWS)". *Sleep Research* 1989;18:152.
- Horne JA, Reilly JE, Traynor JR. "Aspirin and human sleep". En: 'Sleep'. Popoviciu L et al. eds. 1978.
- Hyyppa MT, Kronholm E. "Sleep movements and poor sleep in patients with non-specific somatic complaints-II. Affective disorders and sleep quality". *J. Psychosom. Res.* 1987;31:631-637.

- Idzikowski C. "A pilot study of the effects of R 56 413 on human sleep". Draft Janssen U.K., June 1986.
- Idzikowski C, Cowen PJ, Nutt D, Mills FJ. "The effects of chronic ritanserin treatment on sleep and the neuroendocrine response to L-tryptophan". *Psychopharmacology*. 1987;93:416-420.
- Idzikowski C, Glennard R, Mills FJ. "The effects of a single dose of ritanserin on human slow wave sleep". *Brain Research*
- guchi Y, Yamamoto T. "Effects of daytime activities on slow wave sleep". *Sleep Research* 1989;18:154.
- Koella WP. "Serotonin and Sleep". In: Wauquier A. et al. eds. 'Sleep: neurotransmitters and neuromodulators' New York: Raven Press , 1985:185-196.
- Koella WP. "The organization and regulation of sleep". *Experientia*. 1984;40:309-408.
- Kovacvic R, Radulovacki M. "Monoamine changes in the brain of cats during slow wave sleep". *Science*. 1976;192:1025-1027.
- Kronholm E, Alanen E, Hyyppa MT. "Sleep movements and poor sleep in patients with non specific somatic complaints-I. No first-night effect in poor and good sleepers". *J. Psychosom. Res.* 1987;31:623-629.
- Leysen JE, Awouters F, Kennis L, Laduron PM, Vandenberck J, Janssen PAJ. "Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors". *Life Sci*. 1981;28:1615-1622.
- Leysen JE, Gommeren W, Van Gompel P, Wynants J, Janssen P, Laduron PM. "Receptor binding properties in vitro and in vivo of ritanserin: a very potent and long-acting serotonin-5-HT₂ antagonist". *Mol. Pharmacol.* 1985;27:600-611.
- Leysen JE, Niemegeers CJE, Tollenaere JP, Laduron PM. "Serotonergic component of neuroleptic receptors". *Nature*. 1978;166-171.
- Leysen JE. "Use of 5-HT₂ receptor agonists and antagonists for the characterization of their respective receptor sites". In: Boulton, Baker and Juorio (eds) *Neuromethods*, vol. 12. Drugs and Tools in Neurotransmitter Research. The Human Press Inc., 1986.
- Leysen JE, Van Gompel P, Gommeren W, Wostenborghs R, Janssen PAJ. "Down regulation of serotonin-5₂ receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-5₂ antagonists ritanserin and setoperone". *Psychopharmacology*. 1986;88:434-444.

- Leysen JE, Van Gompel P, Niemegeers CJE. "Role and localization of serotonin (5₂) receptor binding sites: Effects of neuronal lesions". En: Mandel P, De Feudis FV eds. 'CNS receptors - from molecular pharmacology to behaviour'. Raven Press, New York, pp.373-383.
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. "Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials". J. Exp. Psychol. 1937;21:127-144.
- Macfarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM. "Soporific effects of exogenous melatonin in patients with chronic insomnia". Sleep Research 1989;18:60.
- McGinty DJ, Harper RH. "Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats". Brain Res. 1976;101:569-575.
- Mendelson WB, Gillin JC, Wyatt RJ. "Human sleep and its disorders". Plenum. New York. pp.21-62.
- Mendelson WB, Jacobs LS, Reichman JD, Othmer E, Cryer PE, Trivedi B, Daughaday WH. "Methysergide: suppression of sleep related prolactin excretion and enhancement of sleep related growth hormone secretion". J. Clin. Invest. 1975;56:690-697.
- Montgomery I, Oswald I, Morgan K, Adam K. "Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration". Br. J. Clin. Pharmacol. 1983;16:139-144.
- Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, Fentem PH. "Characteristics of subjective insomnia in the elderly living at home". Age Ageing 1988;17:1-7.
- Morgan K, Oswald I, Borrow S, Adam K. "Effects of a single dose of mianserin on sleep". Br. J. Clin. Pharm. 1980;10:525-526.
- Morin CM, Culbert JP, Kowatch RA, Walton E. "Efficacy of cognitive-behavioral treatments for insomnia: A meta-analytic review". Sleep Research 1989;18:272.
- Morin CM, Kowatch RA, Wade JB. "Behavioral management of insomnia secondary to chronic pain". Sleep Research 1989;18:352.
- Morris MM, Dawson D, Lack L. "Sleep onset insomnia--A biological rhythm disorder". Sleep Research 1989;18:273.
- Nadon R, Laurence JR, Perry C. "Multiple predictors of hypnotic susceptibility". J. Pers. Soc. Psychol. 1987;53:948-960.
- Nicholson AN, Pascoe PA. "Studies on the modulation of the sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, a 5-HT uptake inhibitor". Neuropharmacology 1988;27:597-602.

- Nicholson AN, Pascoe PA, Stone BM. "Histaminergic systems and sleep: studies in man with H1 and H2 antagonists". *Neuropharmacology* 1985;24:245-250.
- Nicholson AN, Stone BM. "L-Tryptophan and sleep in healthy man". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1979;47:539-545.
- Oswald I. "Criteria for selecting an hypnotic". *JDR J. Drug Ther. Res.* 1984;9.9:480-486.
- Oswald I. "Hypnotic drugs for 1984". In: Hindmarch I et al. eds. 'Sleep, benzodiazepines and performance'. 1984.
- Oswald I. "Sleep as a restorative process: human clues". *Progress in Brain Research.* 1980;53:279-288.
- Oswald I, Adam K, Borrow S, Idzikowski C. "The effects of two hypnotics on sleep, subjective feelings and skilled performance". In: Passouant P, Oswald I. (eds) 'Pharmacology of the state of alertness'. Pergamon Press, Oxford, 1978.pp.51-63.
- Oswald I, Adam K, Spiegel R. "Human EEG slow-wave sleep increased by a serotonin antagonist". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982;54:583-586.
- Oswald I, Ashcroft GW, Berger RJ, Eccleston D, Evans JI, Thacore VR. "Some experiments in the chemistry of normal sleep". *Br. J. Psych.* 1966;122:391-399.
- Paiva T, Arriaga F, Wauquier A, Lara E, Largo R, Leitao JN. "Changes in sleep disturbances of dysthymic patients induced by ritanserin". In: *Slow wave sleep: physiological, pathological and functional aspects.* Raven Press, New-York, 1988.
- Pangalila-Ratu Langi EA, Janssen AAI. "Ritanserin in generalized anxiety disorders. A placebo controlled trial". *Psychopharmacology.* 1987.
- Pastel RH. "Effects of LY53857, a selective 5HT-2 antagonist, on sleep in the rat". *Sleep Research* 1989;18:66.
- Pastel RH. "Small doses of DOI, a 5HT-2 agonist, increase REM sleep in the rat". *Sleep Research* 1989;18:67.
- Peroutka SJ, Snyder SH. "Multiple serotonin receptors: differential binding of 3H-5-hydroxytryptamine, 3H-lysergic acid diethylamide and 3H-5-hydroxytryptamine, 3H-lysergic acid diethylamide and 3H-spiroperidol". *Mol. Pharmacol.* 1979;16:687-699.

- Puizillout JJ, Gaudin-Chazal G, Daszuta A, Seyfritz N, Iernaux JP. "Release of endogenous serotonin from "encephalé isolé" cats. II. Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness". J. Physiol. 1979;75:531-537.
- Radulovacki M. "L-tryptophan's effects on brain chemistry and sleep in cats and rats: a review". Neurosci. Biobehav. Rev. 1982;6:421-427.
- Radulovacki M, Miletich RS, Green RD. "N6 (L-Phenylisopropyl) adenosine (L-PIA) increases slow wave (S2) and decreases wakefulness in rats". Brain Res. 1982;246:178-180.
- Rechtschaffen A, Kales A. "A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages for human subjects". Washington, DC: US Government Printing Office, 1968.
- Regestein QR. "Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating chronic insomnia". Am. J. Med. 1987;83:909-916.
- Reite M, Higgs L, Roed N. "Polysomnographic findings in chronic psychophysiological insomnia". Sleep Research 1989;18:293.
- Reyntjens A, Gelders WJ, Hoppenbrouwers JA, Vanden Bussche G. "Thymosthenic effects of ritanserin (R 55 667), a centrally acting serotonin-S2 receptor blocker". Drug Dev. Res. 1986;8:205-211.
- Riemann D, Joy D, Hochli D, Lauer C, Zulley J, Berger M. "Influence of the cholinergic agonist RS 86 on normal sleep: sex and age effects". Psychiatry Res. 1988;24:137-147.
- Rodrigo EK, King MB, Williams P. "Health of long term benzodiazepine users". Br. Med. J. 1988;296(6622):603-606.
- Roffwarg HP (Chairman). "Diagnostic classification of sleep and arousal disorders". Sleep. 1979;2:37-38.
- Roehrs TA, Merlotti L, Rosenthal LD, Zorick FJ, Fortier J, Roth T. "Benzodiazepine self administration in insomnia". Sleep Research 1989;18:70.
- Rogers KL. "Rational use of sedative/hypnotics". Prim. Care 1987;14(4):785-801.
- Rosekind MR, Ronan KJC. "Improving sleep and wakefulness discrimination in subjective insomnia: A case study". Sleep Research 1989;18:297.

- Sallanon M, Buda C, Janin M, Jouvet M. "5-HT antagonists suppress sleep and delay its restoration after 5-HTP in p-chlorophenylalanine-pretreated cats". *Eur. J. Pharmacol.* 1982;82:29-35.
- Sallanon M, Buda C, Janin M, Jouvet M. "Implication of serotonin on sleep mechanisms: Induction, facilitation": In: Wauquier A, Gaillard JM, Monti JM, Radulovacki M, eds. 'Sleep: Neurotransmitters and neuromodulators'. New York: Raven Press, 1985;135-140.
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. "Human growth hormone release: relation to slow wave sleep and sleep-waking cycles". *Science* 1969;163:513-515.
- Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. "Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoreceptor agonist, in healthy volunteers". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987;24:443-451.
- Schneider-Helmert D. "Twenty-four-hour sleep-wake function and personality patterns in chronic insomniacs and healthy controls". *Sleep* 1987;10:452-462.
- Schneider-Helmert D, Ernst A, Hermann-Maurer EK, Mendelowitsch S, Schoenberger GA. "The effects of long-term use of benzodiazepines on sleep". *Sleep Research* 1989;18:74.
- Scherschlicht R. "Role for GABA in the control of sleep wakefulness cycle". In (Wauquier et al. eds.) *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. Raven Press, New York, 1985 pp.237-249.
- Shannon MG, Battaglia RA, Glennon M, Titeler M. "5-HT1 and 5-HT2 binding properties of derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-amipropane (2.5-DMA)". *Eur. J. Pharm.* 1984;102:23.
- Shaver J, Giblin E, Paulsen V, Lentz M. "Objective and subjective sleep sub-types in women". *Sleep Research* 1989;18:126.
- Shibagaki M, Kiyono S, Takeuchi T. "Correlation between delta and spindle components in compressed spectral array during nocturnal sleep in mentally retarded children". *Pediatr. Neurosci.* 1987;13:9-12.
- Shulman DI, Bercu BB. "Evaluation of growth hormone secretion: provocative testing vs endogenous 24-hour growth hormone profile". *Acta Paediatr. Scand.* [Suppl] 1987;337:61-71.
- Soldatos CR, Vela-Bueno A, Kales A. "Sleep in psychiatric disorders". *Psychiatr. Med.* 1986;4:119-132.

- Spiegel, R. "Increased slow-wave sleep in man after several serotonin antagonists". In: 'Sleep'. Karger, Basel, 1980;pp.275-278.
- Susic V. "The effect of subcutaneous administration on delta sleep-inducing peptide (DSIP) on some parameters of sleep in the cat". *Physiol. Behav.* 1987;40:569-572.
- Stepanski EJ, Glinn M, Portier J, Sicklesteel J, Zorick FJ, Roth T. "Physiological reactivity in chronic insomnia". *Sleep Research* 1989;18:306.
- Stepanski EJ, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. "Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects". *Sleep* 1988;11:54-60.
- Tan TL, Kales JD, Kales A, Martin ED, Mann LD, Soldatos CR. "Inpatient multidimensional management of treatment-resistant insomnia". *Psychosomatics* 1987;28:266-272.
- Tatushi K, Himwich HE. "5-Hydroxytryptophan and the sleep-wakefulness cycle in rabbits". *Biol. Psychiatry.* 1970;2:183-188.
- Thase ME, Kupfer DJ, Ulrich RF. "Electroencephalographic sleep in psychotic depression". *Arch. Gen. Psychiat.* 1986;43:886-892.
- Thomas CD. "Insomnia: identification and management". *Semin. Oncol. Nurs.* 1987;3:263-266.
- Tilley A, Donohoe F, Hensby S. "Homeostatic changes in slow wave sleep during recovery sleep following restricted nocturnal sleep and partial slow wave sleep recovery during an afternoon nap". *Sleep* 1987;10:600-605.
- Torsvall L, Akerstedt T, Lindbeck G. "Effects on sleep stages and EEG power density of different degrees of exercise in fit subjects". *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1984;57:347-353.
- Trinder J. "Subjective insomnia without objective findings: a pseudo diagnostic classification?". *Psychol. Bull.* 1988;103:87-94.
- Valdés M. "[Insomnia" (editorial) (SPA)]. *Med. Clin. (Barc)* 1987;89:647-649.
- Van Nueten JN. "Interaction between serotonin and other vasoconstrictor agonists in vascular tissue". En: Nobin A, Owman C, Arneklo-Nobin B, eds. 'Neuronal messengers in vascular function'. Fernström Foundation Series, Vol. 10. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1987.

- Van Nueten JN, Scuurkes JAJ, De Ridder WJE, Kuypers JJMD, Janssens WJ. "Comparative pharmacological profile of ritanserin and ketanserin". *Drug. Dev. Res.* 1986;8:187-195.
- Viens M, De Koninck J, Lorrain D, Grenier J, Herbert G. "Trait-anxiety as an important factor in psychophysiological insomnia". *Sleep Research* 1989;18:329.
- Vogel G, Scharf M, Walsh J, Roth T. "Effects of chronically administered zolpidem on the sleep of healthy insomniacs". *Sleep Research* 1989;18:80.
- Wagner DR, Hurt S, Moline M, Pollak CP. "Prior wakefulness and delta sleep in free-running human subjects". *Sleep Research* 1989;18:449.
- Wauquier A, Ashton D. "The benzodiazepine antagonist, RO 15-1788, increases REM and slow wave sleep in the dog". *Brain Research* 1984;308:159-161.
- Wauquier A, Gaillard JM, Monti JM, Radulovacki M, eds. "Sleep neurotransmitters and neuromodulators. New York: Raven Press, 1985:344.
- Wheatley D. "New hypnotic agents: clinical studies in general practice". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988;29:811-813.
- Williams RL, Karakan I, Hirsch CJ. "Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications". New York: John Wiley, 1974.
- Wojcik WJ, Fornal C, Radulovacki M. "Effect of tryptophan on sleep in the rat". *Neuropharmacology.* 1980;19:163-167.
- Wyatt RJ, Kupfer DJ, Sjoerdsma A, Engelman K, Fram DH, Snyder F. "Effects of L-tryptophan (a natural sedative) on human sleep". *Lancet.* 1970;ii:842-845.
- Zamoni G, Amici R, Pérez E. "A neurochemical approach to the study of sleep". *Funct. Neurol.* 1987;2:501-504.
- Zammit GK. "Subjective ratings of the characteristics and sequelae of good and poor sleep in normals". *J. Clin. Psychol.* 1988;44:123-130