

01965

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Jey



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE PSICOLOGIA

EFFECTO DEL ESTRES AGUDO Y DE LA
CORTICOSTERONA SOBRE LA ARQUITECTURA
Y LA RITMICIDAD DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA
EN LA RATA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA

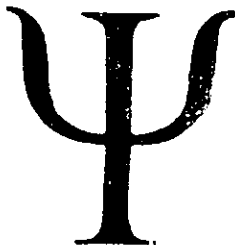
P R E S E N T A

BIOL. EXP. GONZALO VAZQUEZ PALACIOS

L

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARIA CORSI CABRERA

COMITE DE TESIS: DR. JAVIER VELAZQUEZ MOCTEZUMA
DR. JOSE MARIA CALVO Y OTALORA
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES
DR. OSCAR PROSPERO GARCIA



MEXICO, D. F.

268463

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Linda
porque existe,
porque la amo,
porque todo lo que toca lo hace primavera,
y porque creyó desde el principio.

A mi Padre
por compartir su sabiduría,
por su eterno amor y apoyo.

A mi Madre
por todo lo que me dio
y a quien tanto extraño,
donde quiera que esté.

A mis hermanos
por compartir su amistad y su vida
y por influir en la mía.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Vélazquez Moctezuma, a quien le debo más que esta tesis,
por ser como es, por ser lo que es y por permitirme ser parte de lo que ha logrado con su grupo de
investigación.

A la Dra. Mari Corsi
por su comprensión, su disposición y apoyo desinteresado,
por su confianza, por su gran capacidad.

Al Comité de Tesis: DR. JOSE MARIA CALVO Y OTALORA

DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

DR. OSCAR PROSPERO GARCIA
por sus aportaciones y comentarios al trabajo.

A mis amigos y compañeros del Laboratorio de Neurociencias de la U.A.M- Iztapalapa. En especial: a **Socorro**, por su valiosa amistad, por su ejemplo y su capacidad de ver más allá siempre; a **Emilio** por ser un invaluable amigo, por su mucha paciencia y eterno buen humor... además de enseñarme a implantar; a **Armando, Adriana y Geraldine**, porque con su contagioso buen humor hacen más ameno el trabajo y más llevadera la pequeña zozobra que andamos cada día.

A mis queridas ratas por regalarme su sueño.

A TODOS:

¡MUCHAS GRACIAS POR TODO!

*No creo en el azar ni en el destino sino en la vida a tientas:
la pequeña zozobra de la vida es lo que andamos.*

G.V.P.

¿...y si, como yo soñe haber escrito esta tesis,
quien la lee ahora simplemente sueña que no la lee?

G.V.P.

¿Qué es nuestro insomnio sino la loca obstinación
de nuestra mente por fabricar pensamientos y series
de razonamientos, silogismos y definiciones por su cuenta,
por rehusar abdicar en favor de esta divina
estupidez de los ojos cerrados, o de la sabia
locura de los sueños?
El hombre que no puede dormir...
rehúsa de manera más o menos conciente
encomendarse al flujo de las cosas.

Marguerite Yourcenar, *Memorias de Adriano*.

El estrés es la vida y la vida es estrés.

Hans Selye.

...|Que toda la vida es sueño,
y los sueños, sueños son|

Calderón de la Barca, *La vida es sueño*

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCION | 2 |
| 1.1 Estrés: el concepto original de Selye y su concepción actual..... | 3 |
| 1.2 La respuesta de estrés..... | 13 |
| 1.3 Aspectos neuroquímicos del estrés..... | 17 |
| 1.3.1 Monoaminas..... | 18 |
| 1.3.1.1 Norepinefrina (NA)..... | 18 |
| 1.3.1.2 Dopamina..... | 22 |
| 1.3.1.3 Serotonina (5-HT)..... | 23 |
| 1.3.2 Acido-gamma-aminobutírico (GABA)..... | 24 |
| 1.3.3 Acetilcolina (Ach)..... | 26 |
| 1.3.4 Neuropeptidos..... | 27 |
| 2. ASPECTOS GENERALES DEL FENOMENO SUEÑO-VIGILIA | 29 |
| 2.1 Estados de vigilancia en el ciclo sueño-vigilia..... | 29 |
| 2.2 Neurofisiología del ciclo sueño-vigilia..... | 32 |
| 2.3 Neuroquímica del sueño..... | 37 |
| 2.3.1 Serotonina..... | 37 |
| 2.3.2 Noradrenalina..... | 38 |
| 2.3.3 Acetilcolina..... | 39 |
| 2.3.4 Interacción acetilcolina-monoaminas..... | 42 |
| 2.3.5 Glutamato (Glu)..... | 43 |
| 2.3.6 Acido gamma-aminobutírico (GABA)..... | 44 |
| 2.3.7 Adenosina..... | 44 |
| 3. EFECTOS DEL ESTRES SOBRE EL SUEÑO | 44 |
| 3.1 Estudios en humanos..... | 44 |
| 3.1.1 Condiciones diversas..... | 44 |
| 3.1.2 Estrés sensorial..... | 46 |
| 3.1.3 Ejercicio..... | 46 |
| 3.1.4 Procesos infecciosos..... | 48 |
| 3.1.5 Procesos cognitivos..... | 49 |
| 3.1.6 Estrés posttraumático..... | 50 |
| 3.2 Estudios en animales..... | 51 |
| 3.2.1 Calor excesivo..... | 51 |
| 3.2.2 Inmovilización..... | 51 |
| 3.2.3 Derrota social..... | 52 |
| 3.2.4 Ejercicio..... | 52 |
| 3.2.5 Procesos infecciosos..... | 53 |
| 3.2.6 Procesos cognitivos..... | 55 |
| 3.2.7 Otras condiciones..... | 55 |
| 3.2.8 Estrés crónico..... | 55 |
| 3.3 TEMPERATURA Y SUEÑO..... | 56 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 58 |
| 5. HIPOTESIS | 60 |
| 6. METODOLOGIA | 60 |
| 7. RESULTADOS | 63 |
| 8. DISCUSION | 65 |
| 9.REFERENCIAS | 80 |

1. INTRODUCCION

El término estrés (castellanizado de stress) se ha convertido en una palabra de muy amplio uso, no solamente por especialistas de las ciencias de la salud, sino también, por grandes sectores de la población de muchos países, sin que parezcan existir limitaciones por barreras de lenguaje. El uso cotidiano por la población confunde al estrés con situaciones negativas que de algún modo deben ser evitadas. Esto ha sido producido principalmente por la poca y, en algunos casos, mala información que se maneja. En esta percepción también han contribuido las dificultades de los múltiples grupos de especialistas, de diferentes materias afines a las neurociencias, cuando han intentado ubicar el término en una definición concisa, que delimite con precisión el concepto, y con la cual todos estén de acuerdo. Aún es difícil encontrar definiciones con el consentimiento de la mayoría de los investigadores.

Un problema central en este sentido y, en general, para el estudio del estrés, es que se trata de un concepto compuesto y multidimensional. Los tres principales elementos que pueden ser identificados son: a) el estímulo o estresor; b) el sistema de procesamiento, que incluye también la sensación subjetiva de tensión y; c) la respuesta. Podríamos agregar las modificaciones del sistema sensorial ya como parte de la respuesta al estresor lo que complica más el problema. Una dificultad adicional es que estos elementos del concepto de estrés interactúan entre sí.

Los conceptos contemporáneos referidos al estrés, han estado íntimamente ligados al concepto de homeostasis y han sido sugeridos y desarrollados desde hace dos y medio milenios, al inicio de la era clásica. Heráclito fue el primero que sugirió que un estado estático e inalterable no es la condición natural, ya que la capacidad de sufrir cambios constantes es intrínseco a todas las cosas. Poco después, Empédocles propuso la idea de que toda la materia consiste de elementos y cualidades en una oposición o alianza dinámica unos con los otros, y que el balance y la armonía son condiciones necesarias para la sobrevivencia de todos los seres vivos. Cien años más tarde, Hipócrates comparó a la salud como un balance de los elementos y cualidades de la vida, mientras que consideró a la enfermedad como una desarmonía sistemática de dichos elementos. Los términos discracia e idiosincracia son derivados del concepto hipocrático de salud y enfermedad, mediando respectivamente, un defecto o una mezcla peculiar de dichos elementos y cualidades. Hipócrates también sugirió que las fuerzas que producen la desarmonía de la enfermedad derivan de la naturaleza, más que de fuerzas sobrenaturales y que las fuerzas adaptativas que las contrabalancean son también de origen natural. También introdujo el concepto de que "la naturaleza es la que cura la enfermedad", una noción que más tarde encontró eco en la cultura romana, cuando se refieren a las fuerzas de contrabalance como Vis Medicatrix Naturae o el "poder curativo de la naturaleza". Epicuro, sugirió que la mente podría influir sobre estas fuerzas curativas, y escribió que la ataraxia o "imperturbabilidad de la mente", representa un estado particularmente indeseable.

Más tarde, Thomas Sydenham amplió el concepto hipocrático de enfermedad como una desarmonía sistémica, cuando sugiere que en la respuesta adaptativa del individuo las fuerzas que lo perturban son por sí mismas capaces de producir cambios patológicos. Claude Bernard (1878), desarrolló nuestra noción de armonía o estado constante en el siglo XIX, cuando introdujo el concepto de "milieu intérieur" o el principio del equilibrio fisiológico y dinámico interno. Años después Walter Cannon (1929) acuñó el término "homeostasis" y lo definió como el conjunto de mecanismos fisiológicos con los cuales el animal mantiene un equilibrio dinámico de su medio interno, independientemente de las constantes fluctuaciones del medio que lo rodea. Además amplió el concepto homeostático a parámetros físicos y emocionales. Cannon describió también la reacción de "pelear o correr" y relacionó la respuesta adaptativa al estrés con la secreción y acción de las catecolaminas (Cannon, 1929).

1.1 Estrés: el concepto original de Selye y la concepción actual.

Ya en pleno siglo XX, Hans Selye observó que cuando el organismo es desviado de su estado normal de reposo, sufre una condición a la que denominó estrés, tomando prestado el término "stress" de la física y particularmente de la Ecuación de Hooke, que describe las relaciones entre estiramiento y tensión en un cuerpo elástico. Sin embargo, Selye no usó el término tensión (strain) y prefirió el término estrés para usarlo como la respuesta a estímulos que él llamó estresores o alarmógenos, sugiriendo que cuando estos actúan sobre el organismo lo desvían de su estado de reposo, es decir, producen estrés (Selye, 1936). Esta terminología ha sido adoptada por muchos autores que escriben sobre el tema pero que además ha sido una fuente de confusión.

El elemento esencial en la definición original de estrés generada por Selye y el pensamiento médico que le antecedió, es que la respuesta del organismo ante cualquier demanda es inespecífica. Esta respuesta no específica podría influenciar la recuperación de un paciente, reducir la resistencia a la enfermedad y hasta producir directamente la enfermedad misma. Selye tenía un entrenamiento básico en el laboratorio, realizando trabajos sobre la corteza de las glándulas suprarrenales y tratando de encontrar, para ese entonces, nuevas hormonas (Selye, 1976). En su primera publicación, aparecida en Nature en 1936 (Selye, 1936), Selye describe un síndrome producido por diversos agentes nocivos y desde su primera frase deja claro que se trata de una respuesta no específica ante agentes o demandas igualmente inespecíficas. En esta publicación se incluyó al frío, las operaciones quirúrgicas, el choque espinal, el ejercicio muscular y las intoxicaciones. El síndrome se desarrollaba en tres etapas. La primera etapa, a la que Selye llamó "reacción general de alarma", se presentaba en las primeras 6 a 48 horas después de la agresión inicial e implicaba una rápida disminución del tamaño del timo, el bazo, los ganglios linfáticos y el hígado, pérdida de grasa en diversos tejidos, formación de edemas con trasudados en la pleura y en el peritoneo, disminución del tono muscular,

hipotermia, erosiones del tracto digestivo y pérdida de la sustancia lipoidea y cromafín de la corteza suprarrenal.

La segunda etapa comenzaba después de 48 horas e incluía: crecimiento de las adrenales, reaparición de los gránulos lipoideos, desaparición del edema, aumento del tamaño de la tiroides y atrofia de las gónadas. Esto fue interpretado como un reflejo de la pérdida de producción, a nivel de la hipófisis anterior, de la hormona del crecimiento, de las gonadotrofinas y de la prolactina, acompañado de un aumento en la actividad de la tiroides y las adrenales. Si el estímulo o estresor continuaba en pequeñas cantidades, se alcanzaba un estado de resistencia sobre la base de esta segunda etapa y los órganos empezaban a mostrar una tendencia a regresar a su estado habitual. Sin embargo, si el estresor continuaba con intensidad, los animales perdían su resistencia y sucumbían después de un par de meses, con características similares a los de la primera etapa, hasta mostrarse absolutamente exhaustos. Esto se clasificó como la tercera etapa y final. De esta manera, si el organismo no es capaz de alcanzar un equilibrio con las demandas del medio ambiente, el esfuerzo finalmente disminuye y el animal entra al último estadio de agotamiento y muerte (Selye, 1936; 1946).

Selye denominó a todo el síndrome como "síndrome general de adaptación" e insistió que las formas más o menos intensas de estas tres etapas son la respuesta usual del organismo a estímulos, como cambios de temperatura, drogas o ejercicio, y que, en todo caso, se puede alcanzar la habituación. Con ello, Selye redefinió el concepto de Sydenham de enfermedad de adaptación. (Selye, 1946)

Selye trabajó sobre estas bases por más de 50 años después de su primera publicación. El concepto mismo experimentó grandes cambios y variaciones en el énfasis. En particular, fué complicado reconciliar su concepto original de respuestas inespecíficas con los efectos inocuos o hasta benéficos de algunos estresores. En consecuencia, Selye puso en claro que no todos los estados de estrés o de amenaza a la homeostasis son nocivos, cuando acuñó los términos "eustrés" y "distrés". Selye sostenía que un estado de demanda leve, corta y controlable sobre la homeostasis podría ser percibida como placentera o excitante, y además ser un estímulo positivo para el crecimiento emocional, intelectual y, en general, para el desarrollo. Eran las situaciones de distrés psicológico y físico más severas, continuas e incontrolables las que Selye creía que conducían a un estado de franca enfermedad (Chrousos, 1988). En los últimos años la literatura ha utilizado términos como antiestresor, para calificar eventos que provocan beneplácito o son estimuladamente gratos (Lazarus, 1978; Haan, 1978).

Aunque no se debe ni se puede ignorar el trabajo de Selye, en realidad solo abarca un aspecto limitado de la respuesta orgánica total. Por alguna razón, posiblemente debida a su formación inicial, Selye se

enfocó casi exclusivamente en el eje hipofisis-adrenales, a pesar de que la reacción general de alarma afecta, directa o indirectamente, a casi la totalidad del organismo.

A mediados de este siglo, Magoun y Moruzzi descubrieron una de las contribuciones fundamentales al entendimiento actual del fenómeno del estrés: la formación reticular o sistema reticular activador ascendente (Moruzzi & Magoun, 1949).

En ese sentido, la reacción general de alertamiento (arousal) o activación descrita en neurofisiología (Moruzzi, 1949; Vanderwolf, 1981), puede ser definida como el proceso dentro del sistema nervioso central que aumenta la actividad neuronal a niveles superiores y es capaz de mantenerla cierto tiempo en ese estado. Existe una clara correlación electroencefalográfica entre la sensación subjetiva de vigilia, somnolencia y sueño profundo y los cambios correspondientes en el EEG (Jones, 1981) que fueron la base de la clasificación original del EEG reportada por Berger en 1930 (Berger, 1930).

Existen varios paralelismos entre la activación neurofisiológica y la respuesta inicial al estresor reportada por Selye. La activación central es también una respuesta normal ante un estresor pero consiste, en cambio, de múltiples respuestas que afectan casi todos los sistemas y órganos regulatorios. Se ha demostrado que el sistema endocrino, el sistema autónomo, el sistema inmune y la bioquímica cerebral (Modigh, 1974; Anisman, 1978; Coover, 1983) son sensibles a cambios bruscos medioambientales a través de esta vía. Los cambios producidos en estos subsistemas son parte de la respuesta de activación, pero ninguno es esencial para que la respuesta se presente ya que la lesión de uno o varios subsistemas puede alterar la respuesta de activación, pero no eliminarla. Sin embargo, no se puede afirmar todavía que esta respuesta de activación dependa única y exclusivamente de la formación reticular, sino que al parecer otras zonas cerebrales podrían también estar involucradas, particularmente la corteza cerebral y el sistema límbico.

Por otro lado, en las últimas décadas se ha generado una gran cantidad de información acerca de la manera en que el cerebro tiene influencia no solo sobre el sistema autónomo, sino también sobre el sistema endocrino y más recientemente, sobre el sistema inmune. El fenómeno en donde se manifiesta con cierta claridad esta relación es la respuesta al estrés, simplemente porque esta respuesta es general. La respuesta inmediata al estrés afecta la tasa de descarga de las neuronas simpáticas y la secreción de catecolaminas en la sangre. Las respuestas simpáticas tienen varias consecuencias de índole fisiológica y psicológica, que incluyen taquicardia, hipertensión, taquipnea, midriasis y sudoración, entre otras. En el pico de esta respuesta, se supone que los recursos fisiológicos se han movilizad y dependiendo del contexto social en que se dé esta situación y de las características de cada individuo, esta respuesta puede ser experimentada como placentera o como desagradable y estresante.

Los estadios posteriores de la respuesta se caracterizan por la liberación de hormonas de reacción lenta como el cortisol. Esta "cola" de la reacción aguda puede funcionar como un mecanismo supresivo para disminuir o aligerar la respuesta aguda y restablecer el balance fisiológico (Levine, 1991). Los estados patológicos producidos como consecuencia del estrés parecen deberse a la prolongada exposición del organismo a estas situaciones que claramente son de excepción y no parte de la cotidianidad (Ursin, 1980).

Esta activación también afecta al sistema inmune, tanto las catecolaminas como el cortisol han demostrado ser capaces de alterar diferentes parámetros del sistema inmune, aunque a menudo los resultados reportados son contradictorios. Por ejemplo, la activación simpática no está necesariamente relacionada con el número de células inmunes. En términos generales, las catecolaminas tienen un efecto dual sobre el sistema inmune. Niveles crónicamente elevados de catecolaminas en la circulación pueden disminuir la respuesta inmune, tanto a través de una regulación a la baja (down regulation) de adrenoreceptores en los linfocitos, como afectando la función de los leucocitos. La exposición breve a niveles altos de catecolaminas puede ocasionar tanto supresión como activación del sistema inmune, dependiendo del estado metabólico inicial de la célula (Kavelaars, 1990). Cuando se administran dosis bajas de cortisol aumenta la respuesta inmune, mientras que cuando se eleva mucho, ya sea por administración directa de altas dosis o como respuesta al estrés, se suprime marcadamente. Ambas hormonas afectan los patrones de agregación leucocitaria en varios órganos y modifican la adherencia de los leucocitos a las paredes vasculares. Sin embargo, dado que el patrón de distribución de leucocitos en los diferentes órganos está influenciado por una gran cantidad de hormonas y neurotransmisores, es difícil hacer una relación causal precisa entre los cambios en los niveles de alguna de estas hormonas, o de la actividad nerviosa simpática, con cambios en la distribución total de los leucocitos, aunque en el balance final, estos cambios parecen ser parte de una respuesta de activación general e inespecífica.

La respuesta general ante la novedad, señales de peligro o ante amenazas reales o potenciales para el equilibrio homeostático debe ser vista como un sistema de alarma que forma parte del sistema homeostático del organismo. Levine y Ursin (1991) sugieren que sería más fácil entender la respuesta de estrés como una respuesta a algo que se ha perdido más que a la presencia del estresor. Este punto de vista difiere claramente de la opinión original generada por Selye y trata de interpretar una gran cantidad de información surgida en las últimas décadas. Desde esta nueva perspectiva existe un elemento común en la respuesta de estrés ocasionado por muy diversos estímulos como la separación de la madre, frustración, choques eléctricos o cirugía. Este elemento común es la pérdida de elementos críticos del medio ambiente. Lo que significaría una carencia de información para ser capaces de dar respuestas positivas o evitar dar respuestas negativas o incorrectas. Así, el estímulo adverso o estresor o las señales que representan este estímulo, indican que algo que es muy relevante o deseable para el organismo, está perdido o a punto de perderse. De esta manera, se

considera al estrés como un estado que se genera cuando el procesador central (cerebro) registra discrepancias en la información.

Tanto en animales como en el hombre, se han reportado consistentemente datos que señalan que la falta de información de certeza y la pérdida de control producen estados de alarma. Por el contrario, cuando existe información clara y las señales medioambientales son plenamente identificables se producen respuestas adecuadas, sensación de control de la situación y el estado de alarma se reduce o se elimina desapareciendo con él las respuestas fisiológicas ligadas a la respuesta de alarma. En resumen, varios autores concuerdan con que el sistema de alarma se activa cuando existe una discrepancia entre lo que el organismo quiere o espera, en relación a alguna variable importante (que sería el valor inicial de la variable) y lo que en la realidad existe (o sea el valor real de esa variable). Como se puede advertir parecería una nueva formulación de la teoría de la homeostasis.

Así definida, la respuesta de estrés es una parte integral de un sistema biológico adaptativo. Las respuestas tanto fisiológicas como conductuales que humanos y animales presentan ante situaciones de demanda excesiva, parecen requisitos necesarios para sobrevivir en un medioambiente frecuentemente hostil y lleno de retos. Por tanto, no debería verse como un atavismo del cual el hombre moderno civilizado estaría exento, ni tampoco como algo que es necesariamente patológico solo por ser desagradable. Sino que la activación puede ser tomada como la fuerza necesaria para llegar a la solución de determinado problema, así la respuesta al estrés no debe verse, como comúnmente se cree, como algo que se tiene que evitar a cualquier costo. La activación puede ser vista no solo como una parte del sistema de alarma, sino como el origen de la fuerza que hace que los humanos y los animales satisfagan sus necesidades. Ursin (1988) plantea que la activación es un elemento esencial del sistema adaptativo total del organismo. Así, la sensación de estrés o estados relacionados, como la ansiedad, no son necesariamente fenómenos dañinos que deben ser evitados, aún siendo desagradables. Pueden ser respuestas apropiadas ante estímulos que requieren toda la atención y acciones integradoras para poder disminuir la respuesta de estrés. El propósito de la respuesta de estrés es eliminar la tensión, pero también la situación que la originó. Así, cuando existe una discrepancia entre el valor establecido de una variable y su valor real en una situación determinada, el sistema de alarma o la fuerza motivacional permanecerán activadas hasta que haya concordancia entre ambos valores o hasta que el cerebro adjudique una prioridad menor al valor establecido de una variable. La activación también depende de la probabilidad o expectativas de solución en una discrepancia particular (Coover, 1984).

La fase inicial de la respuesta puede funcionar como un mecanismo de retroalimentación positiva. El aumento del tono muscular junto con componentes vegetativos de la respuesta, crearían las sensaciones, que son elementos esenciales de la experiencia del estrés y esto facilitaría el desarrollo posterior del estado de

estrés. En el momento de respuesta fisiológica máxima hay coincidentemente una respuesta optimizada desde el punto de vista psicológico. Por ejemplo, en tareas complejas, el límite de rendimiento puede ser sobrepasado con cierto componente de estrés, sin embargo, un nivel superior de estrés puede ser incompatible con un buen rendimiento (Hamilton, 1987; Hockey, 1986). En términos generales, podemos decir que un efecto de la respuesta al estrés es mejorar las capacidades para lidiar con una situación estresante y eliminar la fuente de tensión. Como ya se señaló, el aspecto desagradable de la sensación no es patogénico, sino que generalmente lleva al sujeto a desarrollar las conductas apropiadas ante determinada situación. Cuando la situación se torna crónica, coincidiendo con Selye, es cuando la respuesta de estrés puede ser inadecuada y patológica (Ursin, 1980).

En relación a la temporalidad de la respuesta fisiológica de activación, aparece en primer lugar como una cascada de eventos. Definiendo el inicio o el tiempo cero como el momento preciso del cambio de actividad de un estado a otro superior, los eventos podrían definirse en base a sus diferentes latencias. En cuestión de milisegundos, la actividad eléctrica cerebral cambia, alterando la frecuencia del EEG y modificando los componentes lentos de los potenciales evocados corticales. Hay también cambios en la actividad de los nervios simpáticos, que se reflejan en la sudoración, la taquicardia y el tono muscular. Dentro de esta latencia corta para el tono muscular y la función inmune. Después de segundos, la función de la hipófisis anterior se afecta por influencia de péptidos hipotalámicos, entre los que destaca el CRF (factor liberador de corticotrofinas), pero la máxima respuesta hipofisaria se dará alrededor de 20 a 30 segundos. A este tiempo, la activación simpática hace también impacto en el cerebro. Como se mencionó, esta retroalimentación es determinante para experimentar el cambio de estado. El cortisol, liberado como resultado de la activación de la hipófisis anterior, alcanza su pico máximo aproximadamente 10 minutos después del tiempo cero. Los efectos sobre otros indicadores de estrés son aún más lentos. Hay algunas inmunoglobulinas que responderán hasta días o semanas después de la exposición al estresor.

En la vida real, los sujetos no responden a un solo estresor. En el laboratorio podemos tener condiciones que garanticen cierta estabilidad. Cambios a veces mínimos y aún la simple expectativa de cambio, producen respuestas endocrinas antes de que el cambio ocurra (Coover, 1984). Este elemento hace que en el ser humano, la investigación sea extraordinariamente difícil, porque no se puede eliminar el componente de expectancia en situaciones experimentales. Así, por ejemplo, el temor o dolor al obtener una muestra de sangre hace variar los niveles hormonales en la misma muestra. La implantación de un catéter para obtener dichas muestras, no es una situación cotidiana, así que los niveles basales de la vida normal no se pueden conocer.

En la literatura actual de estrés se está otorgando una gran importancia a lo referente a la evaluación del estímulo adverso o estresor, más que a las características físicas del mismo. Este es un camino para explicar la falta de relación lineal entre el estímulo y la respuesta. El estímulo tendrá que ser evaluado y filtrado antes de que alcance los mecanismos que den inicio a la respuesta. De acuerdo con Ursin (1993), existen varios filtros, pero los más importantes son: la evaluación del potencial amenazante (expectativa del estímulo) y la evaluación de la eficiencia de las respuestas disponibles (expectativa de emisión de respuesta). Ambos filtros reducen el impacto que el potencial estresor tiene sobre el nivel de activación. Cuando estos filtros fallan el efecto sobre la salud es más violento.

La expectativa del estímulo se refiere al conocimiento previo de que un estímulo viene seguido de otro, como en el condicionamiento clásico. Cuando se espera un estímulo desagradable o aversivo, se produce la respuesta de estrés. Cuando esta relación se malinterpreta por un individuo a través de mecanismos que distorsionan la realidad, se dice que ese individuo está usando una defensa cognocitiva. Negar la realidad es, por ejemplo, uno de los mecanismos de defensa más primitivos y se puede definir como la distorsión de relaciones reales entre estímulos y su no aceptación como realidades amenazantes.

Este mecanismo de filtro parece existir solo en humanos, ya que requiere complejos mecanismos cognocitivos. Desde Freud esto se conoce como mecanismos de defensa. En su forma más primitiva, los mecanismos de defensa evitarían que las señales de amenaza desencadenen la respuesta de estrés. Sin embargo, el costo de disminuir la respuesta de estrés, puede ser no comportarse adecuadamente ante situaciones de riesgo. No habría razón para pensar que estos mecanismos no existen en los animales, sin embargo, no se han podido identificar las circunstancias en las que se presentan.

El segundo tipo de expectativas, también nace del aprendizaje de las consecuencias de ciertas conductas. Esto se ha denominado como expectativa de emisión de respuestas (Bolles, 1972) y se ha relacionado con el condicionamiento instrumental. Hay en principio dos clases de expectativas que determinarán el estado fisiológico de un individuo, es decir, si mostrará respuesta de estrés o no. Estos tipos de expectativas se les define como afrontar (cope) y desamparo (helplessness).

El término afrontar se ha utilizado de varias maneras en la literatura. Significa establecer expectativas de emisión de respuestas positivas. Entonces, afrontar es el resultado de un proceso de aprendizaje que hace que el individuo espere una emisión de respuesta positiva con altas probabilidades. Basados en esta definición, el afrontar una situación de demanda excesiva dará por resultado disminuir la respuesta de estrés, mientras que la incapacidad para afrontar esta situación aumenta la respuesta de estrés.

El desarrollo de la expectativa de una emisión de respuesta positiva dependerá de que tanto el sujeto pueda controlar o percibir que puede controlar una situación determinada. Esto depende de su capacidad de realizar respuestas activas ante un estímulo aversivo y también de registrar los resultados de tales actos. Si la respuesta tiene resultado positivo, ya sea escapar o evitar un evento nocivo, o bien obtener un reforzamiento positivo, el cerebro almacenará estas relaciones como una expectativa de emisión positiva. La condición para que este tipo de aprendizaje ocurra, no es solo que el evento positivo se realice, sino que el cerebro sea capaz de registrar los resultados. Esto a menudo se refiere como retroalimentación y mientras más clara y rápida sea, más fácilmente ocurre el aprendizaje y se desarrolla el afrontamiento.

En el caso del desamparo aprendido, reportado originalmente por Seligman (1967), las relaciones que se establecen entre diferentes fenómenos son de tipo negativo. En su reporte original, Seligman aplicaba choques eléctricos a perros en una situación en la que el choque era inevitable. Los animales, después de varios intentos por tratar de evitar los choques eléctricos, mostraban una conducta de resignación que repetían ante circunstancias similares, sin preocuparse en buscar otras alternativas. Como resultado de esto, podían ser agredidos con el estímulo eléctrico aún en circunstancias donde podían escapar y evitar el choque. El sujeto es capaz de aprender que determinado estímulo aversivo lo alcanzará tarde o temprano al margen de las respuestas que pueda emitir. Esto es, existe una absoluta falta de control del estímulo y de la situación por parte del sujeto.

Por otro lado, la respuesta de estrés puede reducirse cuando un individuo se expone ante una situación en la que existen señales de que una necesidad básica va a ser satisfecha. De esta forma, reforzadores positivos o señales acompañantes que los representan reducen la respuesta de estrés.

Afrontar o defenderse de una amenaza son teóricamente dos maneras diferentes de resolver una situación estresante, sin embargo, a menudo no es fácil discriminar entre ambas. Por estudios realizados en seres humanos, se han podido elaborar varias escalas que, cuando son aplicadas en conjunto pueden determinar que estrategias está estableciendo el sujeto. Cuando un individuo enfrenta un reto, su grado de activación se reduce cuando se ha establecido una expectativa de emisión de respuesta. Por el contrario, cuando no hay expectativas de emisión de respuesta, se postula que la activación general persiste, lo que se supone desencadenará efectos psicósomáticos. En el primer caso, se habla de una activación fásica y en el segundo de una activación tónica. La activación fásica se caracteriza por la liberación de adrenalina, lo que aumenta la frecuencia cardíaca, y un ligero incremento de la testosterona.

La segunda diferenciación de la respuesta de estrés es más compleja. Pribram y cols. (1975), identifican tres sistemas neurales para el control de la atención que, aunque separados, están interactuando. El

primero comprende las respuestas fisiológicas y conductuales ante un estímulo novedoso, la respuesta de orientación que se denomina alertamiento. El segundo abarca la actitud de constante disposición para resolver un problema, se llama activación. El tercero que implica la coordinación entre ambas se llama esfuerzo. Estos autores sugirieron que los mecanismos de regulación del esfuerzo están ligados a la amígdala y a las catecolaminas, mientras que la regulación del alertamiento y de la activación están ligados al hipocampo y al cortisol.

Esta posibilidad de dos sistemas efectores separados, ha tenido un apoyo creciente en los últimos años de parte de investigaciones en animales y en humanos. En la revisión de Levine y Ursin (1991) se señala que la activación hipófisis-adrenal y la activación simpática, aunque están muy relacionadas fisiológicamente, muestran diferencias cuando se relacionan en sujetos con diferentes personalidades, lo cual puede estar en correspondencia con las diferencias temporales explicadas anteriormente. La activación simpática se relaciona más claramente con un esfuerzo por afrontar un reto, mientras que la activación hipófisis-adrenal, se relaciona con la conducta de retiro y con el llamado distrés. En esta misma dirección, la activación simpática se relaciona con el inicio de la respuesta de estrés, mientras que la activación hipófisis-adrenal se relaciona con el mantenimiento o con el fin de la respuesta de estrés, dado que el cortisol se señala como supresor o inhibidor de la respuesta de estrés.

Finalmente, los hallazgos de la cronobiología han obligado a la redefinición del término homeostasis acuñado por Cannon para denominar a los factores que mantienen el estado de equilibrio del organismo. En el modelo propuesto por Cannon, los mecanismos homeostáticos reaccionan ante los factores que atentan contra este estado de equilibrio, restituyéndolo (Cardinali, 1994; Dijk, 1995). Así, la existencia de variaciones rítmicas en las funciones fisiológicas ha conducido a que el término homeostasis se utilice hoy en un sentido doble. Son homeostáticas no sólo las estrategias que permiten al organismo una respuesta apropiada ante cambios en el medio ambiente (homeostasis reactiva, al modo de Cannon), sino también las respuestas temporales (ritmos biológicos) que permiten al organismo iniciar las respuestas correctivas adecuadas (Cardinali, 1994; Dijk, 1995).

En consecuencia, el estado de salud (o el mantenimiento de la homeostasis) es visualizado como el resultado tanto de una correcta reactividad ante diferentes estresores internos o ambientales como de una armónica secuencia y manifestación de los ritmos en las funciones fisiológicas (Cardinali, 1994; Dijk, 1995; Moore-Ede, 1983).

1.2 LA RESPUESTA DE ESTRÉS

Es necesario, antes de iniciar este apartado, definir algunas cuestiones para efectos prácticos. Los términos agudo y crónico siempre han sido mal interpretados. Stanford (1993) ha propuesto que el término "agudo", al que nos referiremos continuamente, se utilice en los casos en que existe una exposición única ante una situación estresante y que dura del orden de minutos a horas, mientras que el término "crónico" se aplique a las situaciones en que hubiese una exposición intermitente o constante a una situación estresante y en un período de horas a semanas.

Los mamíferos, incluyendo al hombre, han desarrollado un complejo sistema cuya principal función es la de mantener la homeostasis, tanto en estado de reposo como en estado de estrés (Fig. 1). Este sistema esta compuesto por un mecanismo hormonal y un mecanismo neural. El mecanismo hormonal, según Selye, actúa en forma inespecífica y es independiente cualitativamente del estresor que lo activa. Los estresores disparan una cascada de eventos humorales, acabando con la liberación del CRF hipotalámico y de la arginina-vasopresina (AVP) en la circulación portal que abastece a la hipófisis anterior. La AVP potencia la acción de la CRF en las células de la hipófisis anterior, promoviendo la síntesis y liberación de los productos de la pro-piomelanocortina (POMC), como las endorfinas y la corticotropina (ACTH) (Fig.1). La base esencial de este mecanismo hormonal es la descarga de grandes cantidades de ACTH, la cual estimula la liberación de las hormonas corticosteroides (cortisol o corticosterona) por las glándulas adrenales (Fig. 1). Sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado el carácter inespecífico de la respuesta hipófisis-corteza adrenal, pues se ha observado que el nivel de corticosteroides se eleva ante algunos estresores como el frío y la hemorragia, pero no ante otros como el calor.

El mecanismo neural interviene en los procesos de adaptación aguda. En este mecanismo, el estrés actúa sobre el hipotálamo, ya sea directa o indirectamente y, desde sus centros vegetativos, descienden estímulos a través de los nervios vegetativos. Por medio de los nervios esplénicos llegan a la médula suprarrenal, donde estimulan la salida hacia la sangre de A y NA. Estas hormonas generan un incremento de glucosa en la sangre, vasoconstricción e hipertensión, entre otros efectos. Durante el estrés, la A y NA que son liberadas a la circulación general y la actividad de las enzimas que regulan la biosíntesis de catecolaminas es estimulada. En base a lo anterior, ahora se acepta que los sistemas simpático general y simpatomedular son elementos críticos en la integración de la respuesta fisiológica de un organismo a una amplia variedad de estresores (Baldwin, 1974; Mason, 1968). La regulación central de esta respuesta involucra componentes del sistema central de estrés en corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo y tallo cerebral.

Estos dos mecanismos participan en la respuesta adaptativa del estrés, que involucra una redireccionalización no solo energética sino también conductual. La primera, que es parte de la adaptación periférica, se entiende como una provisión de la energía necesaria para hacer frente a los estresores e involu-

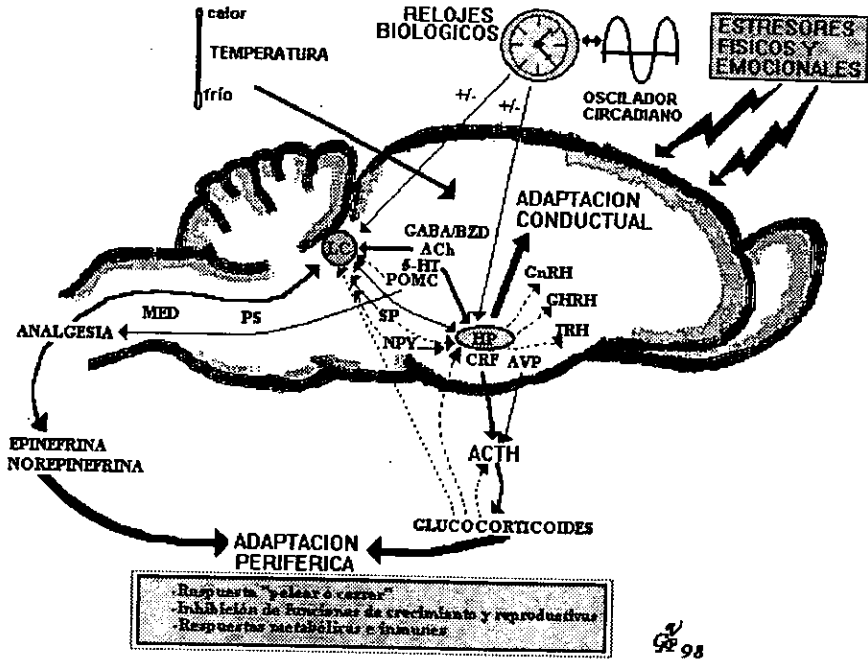


Fig. 1 Representación simplificada de los componentes centrales y periféricos del sistema de estrés, sus interrelaciones funcionales y sus relaciones con otros sistemas del sistema nervioso central involucrados en la respuesta al estrés. Las flechas continuas (→) representan una activación directa o indirecta y las discontinuas (----→) una inhibición directa o indirecta. LC= locus coeruleus, PS= puente, MED= médula espinal, CRF= hormona liberadora de corticotropina, HP= hipotálamo, NA=norepinefrina, SP= sustancia P, NPY= neuropéptido Y, AVP= arginina-vasopresina, ACTH=corticotropina, GnRH= hormona liberadora de la gonadotropina, GHRH= hormona liberadora de la hormona del crecimiento, TRH= hormona liberadora de la tirotropina, Ach= acetilcolina, 5-HT= serotonina, GABA/BZD= ácido gamma-aminobutírico/benzodiazepina, POMC=propiomelanocortina.

(Diseño GVP)

cra una elevación de los sustratos energéticos desde los sitios de almacenaje a la circulación y paralelamente, cambios en la actividad cardiovascular y pulmonar, que incluyen un incremento de la tasa cardíaca, de la presión arterial y de la actividad respiratoria (Yates, 1980). En esta función actúan, los glucocorticoides, la A y la NA, para inhibir, por un lado, la recaptura de glucosa, el almacenaje de grasas y la síntesis de proteínas y estimular, además, la liberación de sustratos energéticos, incluyendo glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres desde el músculo, tejido adiposo e hígado (Munck, 1984; Yates, 1980). Simultáneamente, se suprime la ingestión, el crecimiento, la reproducción y el sistema inmune (Keller, 1981). Por otro lado, la adaptación conductual puede verse como la facilitación de vías neurales, que permitan al organismo afrontar mejor la situación estresante. Esta respuesta incluye un aumento cognitivo y sensorial (Chrousos, 1988), un incremento de la alerta, un aumento de la memoria selectiva (Bohus, 1983), analgesia inducida por estrés (Terman, 1984) y supresión de la conducta de alimentación y reproducción (Sirinathsinji, 1983).

La capacidad del organismo para regular la compleja respuesta de estrés apropiadamente, es tan importante como iniciarla. La activación crónica de los procesos catabólicos de la respuesta de estrés, arriba mencionados, puede, en última instancia, ser destructiva y patogénica para el individuo. Cuando el estrés se prolonga indefinidamente puede provocar consecuencias metabólicas (miopatías, fatiga, obesidad, cambios en glicemia, etc.), cardiovasculares (hipertensión, arterioesclerosis, etc.), comprometer el crecimiento y la reparación de tejidos, provocar úlcera péptica, suprimir la reproducción (impotencia, amenorrea, etc.), además de provocar consecuencias en el sistema inmune (incrementar la susceptibilidad a infecciones y al cáncer) y en la neuropsicofisiología del organismo (depresión, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, etc) (Chrousos, 1985; 1992; Gold, 1988a; 1988b). Así, por ejemplo, los glucocorticoides y los opioides suprimen tanto al eje HHA como al sistema central simpático, mientras que la NA producida centralmente inhibe al sistema simpático (Szemerédi, 1988).

A continuación describiremos el papel de cada uno de los componentes del mecanismo humoral del sistema de estrés, sus sistemas de regulación y sus efectos conductuales a nivel central, iniciando son el CRF. Los genes que codifican para la molécula del CRF en el humano, la rata, y la oveja han sido caracterizados recientemente. Estos genes han sido altamente conservados por la evolución, inclusive, los genes para CRF del humano y la rata tienen una secuencia de aminoácidos idéntica. (Rivier, 1983; Vale, 1981).

El CRF se ha localizado por inmunohistoquímica en los cuerpos neurales del núcleo paraventricular (NPV). Las neuronas-CRF tienen proyecciones hacia la eminencia media, terminando sobre los capilares del sistema porta-hipofisiario. Así el CRF, liberado en ese lugar es transportado a la hipófisis anterior donde estimula a los corticotrofos para que sintetizen y liberen POMC, que al escindir se da lugar a la hormona libe-

radora de los melanocitos (MSH) y a la ACTH. Un tipo diferente de neuronas CRF del NPV envían proyecciones al cerebro posterior donde estimulan la actividad eléctrica de sus neuronas blanco en los centros simpáticos.

A través de inmunocitoquímica, estudios de receptores y detección de RNAm para CRF, se ha demostrado la presencia de CRF en corteza, cerebro posterior, tallo cerebral, cuerpo estriado, hipocampo, médula espinal, ganglios simpáticos y médula adrenal (De Souza, 1985). La amplia distribución de CRF y sus receptores en el SNC da un sustrato para los efectos conductuales de amplio rango de este péptido. La mayor concentración de receptores a CRF, en la rata y varios primates, está en la hipófisis anterior, médula adrenal y ganglios simpáticos (Cummings, 1983). Los receptores a CRF en corticotrofos hipofisarios parecen ser sensibles a los niveles circulantes de glucocorticoides, ya que disminuyen su concentración notablemente después de la adrenalectomía o durante el estrés crónico. Estas condiciones están asociadas con el incremento de la secreción de CRF hipotalámico y AVP, y a una disminución con el incremento fisiológico de glucocorticoides plasmáticos, respectivamente.

La secreción de CRF puede verse afectada por estímulos emocionales, dolor y cambios en la presión sanguínea. Así, el NPV tiene conexiones con varios componentes del sistema límbico, implicado con las emociones. Las vías de dolor están localizadas en el tracto espinotalámico, el cual tiene proyecciones, vía formación reticular, con el NPV. Por otro lado, la presión sanguínea está regulada por receptores en el seno carotídeo, el arco aórtico, venas mayores del tórax y ambas aurículas. Cuando la presión sanguínea se incrementa, los impulsos originados por estos receptores viajan al núcleo del tracto solitario en la médula y de ahí al NPV, donde la secreción de CRF es inhibida. Inversamente, cuando los niveles de CRF se incrementan, la presión sanguínea disminuye. Esto último ha sido asociado con una disminución del número de impulsos del NPV, vía el núcleo del tracto solitario (Ganong, 1988).

Diversos sistemas neurotransmisores regulan la liberación de CRF del NPV. Tanto la NA como la A estimulan su liberación, se cree que a través del receptor α 1-adrenérgico (Calogero, 1988). La acetilcolina (ACh) y la serotonina (5-HT) son también mediadores excitadores que participan en la liberación de CRF, tanto por ritmos circádicos como por liberación inducida por estrés. Por otra parte, el ácido-gamma-aminobutírico (GABA), el sistema de péptidos opioides, la ACTH y los glucocorticoides actúan como inhibidores (Calogero, 1988). Varias citocinas del sistema inmune, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor liberador de plaquetas (FLP) parecen estimular también, la secreción de CRF hipotalámico *in vitro* e *in vivo* (Bernardini, 1989; Woloski, 1985).

La distribución de la CRF dentro y alrededor del hipotálamo provee de un contexto anatómico para la observación de que la CRF puede activar y coordinar simultáneamente respuestas metabólicas, circulatorias y conductuales durante situaciones adaptativas (Fisher, 1982; Gardiner, 1990; Sutton, 1982). La CRF inyectada directamente al sistema ventricular del cerebro produce algunos efectos que son similares a la respuesta de estrés (Briton, 1982; Briton 1986). Entre ellos se encuentran: activación neuronal del centro de alertamiento y una pronunciada activación conductual general. Los cambios conductuales son dependientes de la situación y la dosis. Por ejemplo, cuando la dosis es inyectada intracerebroventricular (icv), se produce una activación locomotora dosis-dependiente en ambientes comunes y una postura de congelamiento en ambientes extraños (Sutton, 1982). A dosis bajas la activación inducida por CRF está caracterizada por un aumento en la locomoción, husmeo, acicalamiento y nidación. Por otro lado, las altas dosis de CRF producen conductas alteradas, que incluyen locomoción repetitiva, irritabilidad y muestras de agresión. Se ha demostrado, además, que altas dosis de CRF inhiben la conducta sexual. La CRF también provoca la disminución de la ingesta de alimentos e inhibe el aumento de ingesta de comida producido por la NA e insulina, por lo que se ha implicado a la CRF como un inhibidor de la supresión del apetito provocado por el estrés.

El CRF es el estimulador más potente de ACTH por los corticotropos de la hipófisis anterior. La ACTH inducida por el estrés estimula la secreción de corticosterona en la corteza adrenal de la rata (cortisol en el humano), la cual alcanza un nivel circulante máximo después de 15-30 min. Es muy importante enfatizar que la corticosterona no solo circula en la sangre sino que también entra al cerebro en donde afecta la actividad neuronal (para revisiones: Dallman, 1992; De Kloet, 1991; McEwen, 1986). Se cree, además, que la ACTH junto con la AVP participan en procesos de atención, motivación, entendimiento y retención de la memoria (De Wied, 1974; De Wied, 1980) y que, al parecer, los aminoácidos 4-7 del N-terminal de la ACTH son necesarios para producir tales efectos (De Wied, 1974). Además de estos efectos positivos, la ACTH también actúa como un antagonista opiáceo y compite por los sitios opiáceos en el cerebro. La ACTH administrada icv parece también afectar la conducta social de la rata reduciendo la interacción social y disminuyendo la agresividad. En ese sentido, los estímulos extraños o estresantes inducen conducta de acicalamiento, lo que se ha relacionado con la secreción endógena de ACTH (Gipsen, 1973). Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH en dos niveles, vía inhibición de la secreción de CRF hipotalámico, y suprimiendo directamente la liberación de ACTH a nivel de la hipófisis (Gipsen, 1973). La ACTH esta parcialmente regulada por otros péptidos, además del CRF y de los glucocorticoides, tales como AVP, oxitocina (OX), angiotensina II, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y neurotransmisores como 5-HT, A y NA en la rata (Plotsky, 1985; Rivier, 1983)(Fig. 1). El papel fisiológico de estos péptidos no ha sido bien aclarado. Se sabe que, la AVP secretada por las regiones parvocelulares del NPV al sistema portahipofisario estimula la liberación de ACTH sinérgicamente con el CRF (Sawchenko, 1984).

Finalmente la ACTH induce la liberación de glucocorticoides. Los glucocorticoides tienen varios efectos que pueden ser agrupados en dos categorías definidas como permisivas y reguladoras (Ingle, 1954). Los efectos "permisivos" de los glucocorticoides "permiten" que otras hormonas o factores realicen su función a un nivel normal. Este papel es crucial para el mantenimiento de la homeostasis en el estado basal (Brown, 1982; Rivier, 1983). Los efectos "regulatorios" de los glucocorticoides aparecen solamente con los niveles producidos por esta hormona en condiciones de estrés. Se cree que los efectos regulatorios por elevación de los niveles producidos por el estrés pueden ser necesarios para prevenir hiperreacciones de otros sistemas (Munck, 1984).

Resumiendo, la secreción de glucocorticoides desde la corteza adrenal está bajo control de la ACTH. La secreción de ACTH es regulada por la CRF y otros secretagogos del hipotálamo (Munck, 1984; Yates, 1980). Mientras que, finalmente, varias asas de retroalimentación regulan la secreción de glucocorticoides (Keller-Wood, 1984; Munk, 1984). Los glucocorticoides actúan directamente sobre la hipófisis e inhiben la secreción de ACTH, y sobre el hipotálamo para suprimir la liberación de CRF. Además este circuito tiene efectos inhibitorios causados por la ACTH, β -endorfinas y el CRF sobre las neuronas CRF-hipotálamicas (Fig. 1). Este mecanismo es útil para mantener niveles plasmáticos estables de glucocorticoides en todo momento, mientras que simultáneamente tiene una vía de emergencia, a través del SNC, para responder a los estresores adecuadamente. Por otro lado, los niveles de glucocorticoides en el plasma, muestran una clara ritmicidad circádica, esto es, son elevados en la mañana, mientras que usualmente son bajos durante la noche (Gold, 1988a; 1988b).

Así, en general, el estrés agudo da por resultado una secreción de A y NA desde la médula adrenal y liberación de NA del nervio simpático terminal (Tilders, 1985). En contraste, los estresores crónico-intermitentes están asociados con cambios en la médula adrenal, que incluyen incrementos en la actividad de las enzimas involucradas en la biosíntesis de catecolaminas, incremento en la síntesis y concentración tisular de catecolaminas.

Como ya vimos, varias moléculas, enzimas y péptidos participan mediando o regulando la actividad del sistema de estrés, incluyendo al CRF, A, NE, 5-HT, Ach, GABA, AVP, VIP y los glucocorticoides, sin embargo, los más importantes posiblemente están por ser descubiertos.

En conclusión, un funcionamiento normal del sistema de estrés puede ser capaz de integrar un gran número de señales de entrada, para aprender de la experiencia y para proporcionar al individuo recompensas por su respuesta exitosa al estrés y castigos por respuestas inadecuadas. La manera en qué el estresor puede

traducirse en una recompensa positiva o negativa, dependiendo de su intensidad, cronicidad o contexto, permanece aún desconocida.

Por otra parte, los individuos con alta sensibilidad ante el estrés pueden presentar manifestaciones de mala adaptación dentro de un amplio rango de enfermedades de gran impacto emocional y socioeconómico. Por ejemplo, trastornos de ansiedad, depresión, alcoholismo y abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos de la personalidad y enfermedades psicosomáticas como colón irritable, dolor crónico de la espalda baja e insomnio idiopático, entre otros. Qué tanto y en qué combinación el estado particular del individuo puede hacerlo vulnerable, probablemente dependa de la genética y de la memoria del sistema de estrés. También dependen de los factores adquiridos que determinen la sensibilidad del órgano terminal, sea la amígdala, el sistema mesocorticolímbico, el tracto gastrointestinal, el dolor reflejo de la espalda baja o los centros del sueño.

En este último sentido, el estrés y los trastornos de sueño en humanos, han sido frecuentemente relacionados (Kupfer, 1982; Mendlewicz, 1985; Horne, 1988; Thorensen, 1980). Los individuos estresados, como muchos de nosotros sabemos empíricamente, pueden tener dificultades para iniciar el sueño o para permanecer dormidos durante la noche. Acorde con esto, el sueño insuficiente o los frecuentes despertares debidos a problemas fisiológicos o a requerimientos de trabajo pueden ser, a su vez, estresantes y afectar el estado de ánimo y la ejecución de tareas de cualquier tipo que involucren capacidad manual, atención, etc. (Bonnet, 1986). Sin embargo, el estrés y la disrupción del sueño pueden ocurrir al mismo tiempo, siendo posible, en algunas circunstancias, el tratamiento de cada uno de ellos separadamente (p.e. por la administración de ansiolíticos o hipnóticos).

1.3 ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DEL ESTRÉS.

El entendimiento de las bases neuroquímicas presentes en la respuesta y en el proceso de adaptación ante situaciones estresantes, puede ser una clave muy importante para entender las bases fisiopatológicas y el tratamiento de enfermedades relacionadas u originadas por el estrés. Así, una de las líneas importantes de investigación en este sentido, ha sido el estudio acerca de la acción de fármacos sobre los cambios bioquímicos o conductuales generados por el estrés, destacando en este contexto, los estudios sobre ansiolíticos y antidepresivos. Estos experimentos generalmente se han orientado a uno de dos aspectos de este fenómeno: se ha estudiado el efecto de situaciones estresantes sobre la neuroquímica de los diferentes neurotransmisores y neuromoduladores, o bien, el efecto que el estado de estos neurotransmisores y neuromoduladores cerebrales ejercen sobre las conductas que se modifican debido al estrés.

Las dificultades en el estudio del estrés se refieren, entre otras, a la gran diversidad de paradigmas utilizados, y que no son la excepción en el estudio de su neuroquímica, lo que ha provocado resultados contradictorios y confusos que han originado dificultades en su interpretación. A pesar de ello, la comprensión del fenómeno ha comenzado a dar frutos.

1.3.1 MONOAMINAS

1.3.1.1 Norepinefrina (NA)

Desde hace más de 85 años, en uno de los experimentos pioneros de Cannon (1911), se pudo determinar que la secreción de adrenalina (A) se incrementaba en animales sometidos a estrés. Asimismo, los niveles de A en sangre de gatos sometidos a los ladridos de perros pequeños, se inhibían con la adrenalectomía. Cannon no solamente determinó la participación de la A y el impacto psicológico del estrés. Al mismo tiempo, reportó las diferencias individuales en la respuesta hormonal a la inmovilización y la atribuyó a las diferencias emocionales entre los animales.

El descubrimiento posterior de la noradrenalina (NA) como neurotransmisor simpático, generó un gran número de teorías que pretendieron explicar la participación de las monoaminas periféricas en la respuesta de estrés. A diferencia de la A, cuyo origen es casi enteramente hormonal, la NA se secreta tanto en la médula adrenal como en las neuronas simpáticas postganglionares, lo que dificulta determinar el origen de la NA circulante. Existe, sin embargo, la tendencia a pensar que los niveles de cada una de estas catecolaminas reflejan diferentes aspectos de la función simpático-adrenal y, por tanto, cumplen diferentes funciones en la respuesta de estrés. Un común denominador de estas teorías es que asumen que los niveles de una y otra, dependen de la naturaleza del estresor y del impacto emocional que tengan. Según la teoría de Ax (1953), la secreción de A estaba relacionada con un estado emocional que dirigía el coraje o enojo hacia adentro y que semeja estados de ansiedad, mientras que la secreción de NA estaba relacionada con estados emocionales que dirigen el coraje hacia afuera y se asemejan a estados de agresión. Los leones, por ejemplo, secretan más NA que los conejos.

A pesar de que ya existen evidencias en contra, ha permanecido la idea de que la A refleja el impacto emocional del estrés, mientras que la NA se encarga de ajustar los mecanismos hemodinámicos que el estresor demanda.

Según los experimentos de Dantzer y Mormede (1985) ratas con bajos niveles plasmáticos de catecolaminas muestran una mayor reactividad conductual y una mayor inmovilidad en un ambiente novedoso que aquellas ratas con más altas secreciones de catecolaminas. La idea general, sin embargo, parece estar

acorde con respecto a las primeras suposiciones de Selye, en cuanto a que la secreción de catecolaminas periféricas parece ser una respuesta inespecífica ante cualquier tipo de estresor.

Por otro lado, existen evidencias coincidentes en cuanto a que la exposición repetida ante un estresor provoca cambios fásicos en los niveles de catecolaminas. En ratas sometidas a inmovilización diariamente (De Turk, 1980), a estrés por frío (Ostman-Smith, 1979) o a choques eléctricos (Konarska, 1989), se han observado cambios fásicos en los niveles de catecolaminas plasmáticas, existiendo primero una rápida elevación, para después decaer rápidamente aún antes de que el estrés termine. Este pico inicial disminuye conforme pasan los días en que los animales son expuestos al estresor. Esto elimina también la posibilidad de que los cambios observados por efecto de la exposición repetida de un estresor, se deban a una acumulación de catecolaminas. Por otro lado, esto puede estar reflejando un mecanismo de adaptación, aunque como el fenómeno se dá en 3 a 4 semanas de exposiciones diarias al estresor, sería mucho tiempo si se compara con el necesario para acelerar el transporte de materiales para inducir síntesis de catecolaminas. Además, la exposición repetida al frío, por ejemplo, no previene el pico de elevación de catecolaminas periféricas ante una situación aguda de estrés por nado forzado. Todo lo anterior sugiere que existe una atenuación de largo plazo de la liberación de catecolaminas cuando el estresor es repetido.

Por lo que se refiere a las catecolaminas de origen central, es bien sabido que la mayoría de los somas noradrenérgicos se concentran en los núcleos del tegmento pontino (los llamados A4 y A6) y del tegmento lateral (A1, A2, A5, A7) (Holets, 1990). El muy conocido locus coeruleus comprende los agrupamientos celulares del A6 (el locus coeruleus propiamente dicho), el llamado subcoeruleus y el A4 que deriva de la extensión dorsolateral del locus coeruleus. Tanto en gatos como en ratas, existen evidencias de una organización regional de neuronas dentro del locus coeruleus, así como también de una intensa colateralización que nos habla de que las neuronas que componen este núcleo, pueden proyectar simultáneamente a varias regiones del cerebro (Holets, 1990). El hipocampo, la corteza cerebral, el bulbo olfatorio y ciertos núcleos amigdalinos son innervados casi exclusivamente por neuronas derivadas del locus coeruleus, mientras que las aferentes noradrenérgicas que llegan al hipotálamo y a algunos núcleos del tallo cerebral, se derivan principalmente del tegmento lateral (Holets, 1990).

La capacidad de varios estresores para activar al sistema del locus coeruleus noradrenérgico ha sido bien documentado. Estímulos como los choques, estímulos condicionados asociados con choques y hemorragias, incrementan los niveles de NA en varias regiones cerebrales en donde la única fuente de NA es del locus coeruleus (Cassens, 1980; Korf, 1973; Solomon, 1986; Thierry, 1968). Además, varios estresores fisiológicos incluyen hipovolemia, hipercapnea y distensión de la vejiga, incrementan la descarga del locus

coeruleus (Svenson, 1987). Las vías neurales y los neurotransmisores involucrados en la activación del locuscoeruleus inducida por estrés esta por ser establecida, sin embargo el CRF es un fuerte candidato como mediador de este efecto.

También se ha establecido que existe una relación específica entre el incremento de la tasa de disparo de las neuronas del locus coeruleus y la respuesta de estrés, usando como indicadores el aumento de la frecuencia cardíaca y los niveles de NA plasmática (Abercrombie, 1987). Esta respuesta positiva no se daba cuando el estímulo no producía la respuesta indicadora de estrés, sino que solamente producía una respuesta de alertamiento. Estos datos son coincidentes con la idea de que los estímulos aversivos provocan la conocida respuesta llamada reacción de alarma y que esta tiene un componente inicial de activación central que estaría ligado directamente a la frecuencia de disparo de las neuronas del locus coeruleus. La activación de las neuronas del locus coeruleus da por resultado la liberación de NA en sus campos terminales (Korf, 1973). Por lo tanto, habría eventualmente la posibilidad de que la velocidad de liberación excediera la velocidad de síntesis y se llegara a la depleción de esta vía. Esto puede suceder en los casos de estrés crónico. Sin embargo, existen evidencias que sugieren que las características del estresor determinan la respuesta del locus coeruleus. Una de las características más relevantes, en este sentido, es el control que se tenga sobre el estresor. Algunos estudios han encontrado que los niveles de NA cerebrales se reducen en ratas sometidas a choques eléctricos incontrolables, lo que no sucede en animales sometidos a choques eléctricos pareados que se pueden evitar (Tsuda, 1985). Así como el control que se tenga del estímulo estresante es muy importante para la liberación NA, la predictibilidad del estímulo también puede generar diferencias. Si el estímulo es impredecible, los niveles de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), el principal metabolito de la NA, se incrementan mucho más que cuando el estímulo es anunciado (Tsuda, 1989). asimismo, si el animal es capaz de expresar de alguna manera su agresividad, lo que regularmente hace con sus compañeros de jaula, el incremento de MHPG que provocan los choques inevitables en ratones es mucho menor que cuando no puede expresar agresión (Tsuda, 1988). A pesar de lo anterior, no es posible establecer que una situación sea más estresante que otra.

Por otra parte, también se ha intentado utilizar las variaciones de la NA cerebral como un índice biológico de la respuesta de estrés y, aunque es aceptable, se han observado grandes variaciones de una región cerebral a otra. La amígdala, el hipotálamo y el locus coeruleus muestran la mayor y más rápida caída en los niveles de NA, concomitante con un aumento de los niveles de MHPG. Estas variaciones son más marcadas dependiendo de la cepa que se utiliza (Shanks, 1991). Recientemente estos datos se han extendido, utilizando la técnica de microdiálisis, confirmandose además, que hay un aumento de NA y de MHPG en el hipocampo y en la corteza durante la respuesta de estrés (Yokoo, 1990).

Los trabajos mencionados anteriormente, por lo general, utilizan un estresor que incluye predominantemente componentes físicos. Pero, como ya se ha mencionado, los experimentos que implican control del estímulo afectan a la NA, por lo que también se ha estudiado cuál es el impacto de condiciones de estrés psicológico sobre este neurotransmisor. En este sentido, se han hecho estudios sobre el recambio de la NA en situaciones de estrés psicológico condicionado. En estos paradigmas, los animales primero experimentan un estímulo aversivo, usualmente un choque eléctrico, que está ligado a un medioambiente particular. Posteriormente se hacen los análisis neuroquímicos con los animales sometidos al mismo medioambiente pero sin el estímulo aversivo. De esta manera se ha podido determinar que en estas condiciones existe un aumento generalizado de MHPG en el cerebro, lo que refleja una intensa activación noradrenérgica, así como un aumento del disparo de las neuronas del locus coeruleus, que está ligado a lo aversivo del estímulo, ya que con estímulos reforzantes esta respuesta no se presenta (Rasmussen, 1986).

Con respecto a los receptores adrenérgicos involucrados, los resultados obtenidos hasta la fecha son contradictorios, sin embargo, en su mayoría parecen apoyar la idea de que el subtipo de receptores adrenérgicos β , y en particular los β_2 , serían los únicos involucrados en alguna de las respuestas (para revisión: Stanford, 1990).

Por todo lo anterior, cabría suponer que la estimulación del locus coeruleus sería capaz de generar una respuesta similar a la que se observa al exponer a un sujeto ante un estresor. Este experimento fue realizado en monos, produciéndose un cuadro muy semejante al cuadro de ansiedad, lo cual vino a complicar más que a explicar el fenómeno con la necesidad de una mayor precisión en las definiciones. Parece ser que un estado de ansiedad puede ser parte de la respuesta de estrés y todo el cuadro puede ser mejorado con ansiolíticos (Tanaka, 1990).

En resumen, por lo que se refiere a la NA, aunque el cuadro no es completamente claro, la mayoría de las evidencias disponibles sugieren que durante el estrés se produce un aumento de la liberación de NA cerebral y los mecanismos de adaptación requieren de ajustes neuroquímicos que posibiliten que esta liberación se sostenga o se incremente cuando el estrés se repite o se prolonga. La regulación hacia abajo de los receptores β en la corteza cerebral es prácticamente el único cambio consistente observado en varios trabajos. Dado que los estresores utilizados en estos experimentos también producen, en su mayoría, esta liberación, no se puede descartar su participación en los efectos observados, aunque no sería posible señalar todavía la forma en que estuviera interviniendo para explicar los efectos del estrés.

1.3.1.2 Dopamina

La distribución cerebral de los cuerpos neuronales que dan origen a la dopamina ha sido ya bien definida, encontrándose en su mayoría en tres divisiones principales, todas derivadas del área tegmental (A10) y de la sustancia nigra (A8 y A9). La vía nigro-estriada proyecta al neostriado; el sistema mesocortical proyecta hacia la corteza límbica (zonas prefrontal, cíngulada y entorrinal); el sistema mesolímbico proyecta principalmente a la amígdala, al tubérculo olfatorio y al núcleo accumbens.

La participación de la dopamina en el estrés ha sido ratificada por experimentos en los que se utilizó microdiálisis y, como estresor, choques eléctricos intermitentes a la cola en ratas, reportándose un incremento de la liberación de dopamina tanto en la corteza prefrontal como en el núcleo accumbens, que es coincidente con el inicio y el fin del estresor (Abercrombie, 1989). Recientemente se ha investigado el efecto de prolongar la exposición ante el estresor sobre la liberación de dopamina utilizando también microdiálisis. Experimentos utilizando inmovilización demostraron que tanto en la corteza prefrontal como en el núcleo accumbens se daba un incremento de la liberación de la dopamina que alcanzaba su máximo pico a los 40 minutos, después de lo cual regresaba a sus valores normales y aún abajo de estos (Imperato, 1991). A la fecha no se tiene una interpretación convincente acerca de la importancia fisiológica de estos cambios.

La respuesta de las neuronas mesolímbicas al estrés es más sensible y para explicarlo se han desarrollado algunas hipótesis. Una de las teorías más aceptadas (Deutch, 1990), se fundamenta en el hecho de que las neuronas mesolímbicas inhiben la activación de sistemas subcorticales dopaminérgicas, consecuentemente, la disminución de la transmisión dopaminérgica en la corteza que se da conforme el estrés aumenta en duración o en intensidad, daría por resultado una desinhibición de las neuronas mesolímbicas.

Una explicación alternativa y que en nuestro caso resulta más interesante, se refiere a la posibilidad de que las diferentes ramas del sistema dopaminérgico están relacionadas con la respuesta del sujeto ante diferentes formas de estrés, más que a la severidad del mismo. Esta hipótesis supone que la activación de las neuronas mesocorticales determina, o es determinada, por el estado emocional negativo del sujeto, mientras que las neuronas nigroestriadas modulan la respuesta motora durante el estrés. Las neuronas mesolímbicas se supone que estarían involucradas en ambos aspectos de esta respuesta de estrés (Bertolucci-D'Angio, 1990). Esta división funcional de las ramas del sistema dopaminérgico podría explicar los aumentos de la dopamina ante la actividad locomotora forzada en el estriado, que está vinculado al movimiento, y también podría explicar la falta de efecto en la región prefrontal.

Estudios realizados para determinar modificaciones a nivel de receptores han demostrado que el estrés por inmovilización, cuando es repetido constantemente, induce un aumento en la densidad del receptor dopami-

nérgico del subtipo D2, acompañado de un decremento de la afinidad (Friedhoff, 1986). Estas observaciones, sin embargo, no han podido ser confirmadas y su impacto funcional no ha podido determinarse. En resumen, puede señalarse que la participación dopaminérgica en la respuesta de estrés es poco conocida y sería muy aventurado tratar de vincular los cambios observados por el estrés a modificaciones de algún tipo sobre la transmisión dopaminérgica.

1.3.1.3 Serotonina (5-HT)

Los cuerpos neuronales que contienen serotonina (5-HT) se concentran mayoritariamente en los núcleos del raquí, que se ubican a lo largo de la línea media del tallo cerebral y, desde ahí, envían sus axones a varios sitios del sistema nervioso. Las zonas terminales de las neuronas 5-HT son difusas y a menudo se translapan, debido principalmente a que las fibras presentan una gran colateralización. Se han distinguido ya con toda claridad dos sistemas 5-HT, los núcleos del raquí dorsal y los núcleos del raquí medio. El raquí dorsal envía fibras fundamentalmente a los ganglios basales, la amígdala, el núcleo accumbens, el estriado y la corteza entorrinal. Los núcleos del raquí medio envían sus fibras al hipocampo, el septum y a varias zonas de la corteza, principalmente la cingulada, la parietal y la occipital.

En relación a su participación en la respuesta de estrés, estudios electrofisiológicos realizados en gatos encuentran que diferentes situaciones estresantes, como el ruido intenso o la inmovilización, aumentan la frecuencia de disparo de las neuronas de los núcleos del raquí dorsal. No obstante lo anterior, después de diferentes observaciones se concluyó que esta respuesta revela más bien una respuesta del sistema de alertamiento, que tiende a facilitar la orientación del sujeto hacia el estímulo (Jacobs, 1992). Estudios coincidentes señalan que cuando el estrés es continuo, como en el caso de la inmovilización, la liberación de 5-HT se mantiene por arriba de sus niveles basales, aunque no con los niveles que alcanza cuando el estresor se presenta (Shimizu, 1992).

Los estudios que tratan de analizar el efecto del estrés sobre el sistema serotoninérgico y que utilizan la valoración de los niveles tisulares de 5-HT durante la respuesta de estrés son inconsistentes. La mayoría de los reportes señalan que no hay cambios (Joseph, 1980). Sin embargo, existen reportes acerca del efecto de los choques eléctricos en ratones, que producen una disminución transitoria de los niveles de 5-HT en la corteza prefrontal y en el hipotálamo (Dunn, 1988). Por lo que respecta a la inmovilización se ha reportado un incremento de 5-HT (Torda, 1990), aunque cuando las ratas son sometidas a inmovilización continua, los niveles de 5-HT en los tejidos disminuye y se incrementan los niveles de 5-HIA (5- hidroxí-indol acético), principal metabolito de la 5-HT, en la mayoría de las regiones cerebrales estudiadas (Adell, 1988).

La participación de los diferentes tipos de receptores 5-HT en la respuesta de estrés es tan nebulosa como la misma subdivisión de estos receptores. Existen ya cerca de una docena de subtipos de receptores, la mayoría con sus agonistas y antagonistas específicos. Esta gran confusión llevada al estudio de la respuesta de estrés no ha dejado nada claro. De la gran cantidad de contradicciones reportadas, probablemente la participación de los receptores 5-HT_{1a} en la adaptación a estresores intermitentes, específicamente a choques eléctricos, es lo más claramente demostrada (Molina, 1990). Esto tiene particular relevancia por la importante intervención que este subtipo de receptores tiene en la terapia de la depresión.

La interpretación de los datos encontrados en experimentos que tratan de determinar el papel de la 5-HT en la respuesta de estrés, se complica también, porque todavía existen grandes lagunas acerca de los mecanismos de regulación de ese sistema. En un esfuerzo por integrar información proveniente de la neuroquímica y datos provenientes de la conducta, Deakin (1992) ha generado la hipótesis del desequilibrio de receptores 5-HT. En ella se propone que la respuesta ante el estrés agudo o ante claves de estímulos aversivos, es efectuada por la activación de las neuronas del rafe dorsal. La liberación de 5-HT en estructuras del cerebro anterior (ganglios basales, amígdala y corteza) provocan conductas anticipatorias de evitamiento, mientras que la liberación de 5-HT en la sustancia gris periacueductal suprime cualquier reacción. En estos procesos están involucrados los receptores 5-HT₂, 5-HT_{1c} y 5-HT₃. El exceso de actividad 5-HT en las regiones del cerebro anterior estaría vinculada con la ansiedad, mientras que su déficit en la sustancia gris periacueductal estaría vinculada con el pánico. Como mecanismo de compensación, la exposición constante o repetida ante un estresor provocaría la activación de los núcleos del rafe medio. Se propone que los receptores 5-HT_{1a}, preferencialmente del hipocampo, se activarían para promover la adaptación. Las fallas de estos mecanismos de adaptación al estrés llevarían a un cuadro de depresión. Esta es una teoría que, aunque con mucho sustento experimental, esta siendo motivo de gran controversia y verificación.

1.3.2 Acido-gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio y se encuentra en aproximadamente el 65% de las neuronas cerebrales. Su amplia acción inhibitoria también afecta al eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, aunque a pesar de ello, su papel en la respuesta del estrés no está completamente clara.

Como en el caso de otros neurotransmisores, los estudios acerca de la participación del GABA en la respuesta de estrés, analizan los cambios en el sistema gabaérgico y los cambios en sus receptores. También, como en el caso de otros neurotransmisores, los cambios reportados no son consistentes, esto, entre otras cosas, debido a la variedad de estresores utilizados así como a los abordajes intentados, que van desde la medición de las concentraciones tisulares de GABA hasta la recaptura de GABA marcado, incluyendo la valoración de la actividad enzimática. Los cambios más consistentes son la disminución de GABA en el cuerpo estriado

ante estresores agudos, mientras que el recambio de GABA se modifica en la corteza frontal como respuesta al estrés crónico (Otero-Lozada, 1988). En consecuencia, se ha sugerido que el sistema gabaérgico cortical puede estar jugando un papel relevante en los procesos de adaptación al estrés.

Con respecto a la participación de los receptores gabaérgicos en la respuesta de estrés, el subtipo más comúnmente involucrado ha sido el receptor GABA-A. La exposición de neuronas al GABA provoca una intensa entrada de cloro a la célula, por lo que este ha sido utilizado como marcador de la actividad del receptor GABA-A, encontrándose reducida en varias regiones cerebrales (corteza, hipocampo, núcleo estriado) (Biggio, 1990) en situaciones de estrés, como choques eléctricos, particularmente ligados a la generación de lo que se conoce como desamparo aprendido, que es un modelo animal de depresión (Drugan, 1989).

El receptor GABA-A tiene varias subunidades que pueden ligar con otros agentes como los barbitúricos, el alcohol y, muy importante en nuestro caso, con benzodiazepinas y con esteroides. Por ejemplo, el estrés incrementa la unión (binding) en los receptores benzodiazepínicos, lo cual puede ser prevenido con agonistas benzodiazepínicos (Trullas, 1987). Sin embargo, no todas las situaciones estresantes provocan lo mismo y los resultados son afectados aún por el ligando que se utiliza. En experimentos de estrés por derrota no se aumenta el enlace de flunitrazepam marcado, pero si se utiliza el estrés por nado forzado entonces si aumenta la unión (Rago, 1989).

De los múltiples estudios realizados en esta área, hay algunos que resultan realmente llamativos. Por ejemplo, se ha reportado que una situación estresante pero muy breve, como una inyección, bloquea múltiples acciones del diazepam hasta por un mes (Antelman, 1988), lo que señala que los eventos estresantes pueden inducir cambios a muy largo plazo, a pesar de que el estresor tenga muy corta duración.

Por otro lado, se ha sugerido que la respuesta del receptor GABA-A y de su unidad benzodiazepínica depende, además de la naturaleza de los estresores, de la edad del sujeto. Así se ha observado que la capacidad que tienen las situaciones estresantes de incrementar la unión del receptor benzodiazepínico se atenúa con el envejecimiento (Barnhill, 1991), lo que podría explicar el por qué la capacidad de adaptación al estrés se va perdiendo con la edad.

Una línea de investigación inevitable en este caso, como con los neurotransmisores analizados anteriormente, se refiere a las interacciones recíprocas que se tienen con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Los glucocorticoides, los mineralocorticoides, la A y hasta esteroides sexuales como los estrógenos y la testosterona, que pueden ser liberados como parte de la respuesta de estrés, afectarán a su vez la actividad de

los diferentes sistemas de neurotransmisión mencionados. Esto no quiere decir, ni por mucho, que sean estos únicamente los sistemas involucrados. Otros, en particular el sistema colinérgico esta con toda seguridad participando de manera relevante en esta respuesta. Solo como ejemplo cabría recordar que la acetilcolina puede provocar la liberación de CRF hipotalámico y que esta respuesta es bloqueada por el GABA (Hilhouse, 1989).

1.3.3 Acetilcolina (Ach)

La literatura ha enfatizado el impacto del estrés sobre el sistema monoaminérgico mientras que al sistema colinérgico no se le ha reconocido un papel importante en su neurobiología, sin embargo, algunos trabajos han sugerido que el principal efecto del estrés agudo o crónico en los animales o en el humano es inducir, específicamente, una hiperfunción de los mecanismos muscarínicos centrales (Dilsaver, 1986; 1988) que inclusive podrían estar involucrados en la patofisiología de los trastornos depresivos, ya que se ha considerado al estrés como un desencadenante de este tipo de trastornos (Janowsky, 1984; 1985; Dilsaver, 1988). Janowsky y cols. (1984) fueron los primeros en proponer que los efectos del estrés agudo y crónico son mediados parcialmente por mecanismos muscarínicos centrales los cuales, a su vez, activan vías noradrenérgicas. Ellos enfatizan que la Ach es el único neurotransmisor que tiene la capacidad de producir simultáneamente, efectos conductuales, cardiovasculares, neuroendocrinos y noradrenérgicos característicos del estrés. Estos efectos centrales son producidos por la fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa y con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica) pero no por la neostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa que no atraviesa la barrera hematoencefálica), efectos que son bloqueados por agentes muscarínicos con actividad central (Dilsaver, 1988). Esto ha sugerido que un mecanismo central, y no periférico, esta involucrado en la fisiología del estrés.

En este sentido, se ha reportado que el sistema muscarínico septo-hipocampal sufre una activación rápida durante el estrés agudo en la rata (Gilad, 1985). Esto es expresado por un incremento en la alta afinidad de recaptura de colina y en un incremento en la liberación de Ach. También se ha encontrado una regulación hacia abajo de los receptores muscarínicos en la corteza cerebral de ratas luego de 15 min. de estrés por nado forzado, que es producida probablemente, por el incremento en la liberación de la Ach (Estevez, 1981). Este efecto dura 60 minutos en la corteza cerebral mientras que persiste hasta 24 h en los ganglios basales (Estevez, 1981). Así, el estrés aplicado crónicamente, nado forzado repetido y choques eléctricos diarios en las patas, produce supersensibilidad de los mecanismos muscarínicos centrales en la rata (Dilsaver, 1988). Diversos estudios clínicos hacen suponer que estas alteraciones también se producen en el humano, lo que las involucra en la patofisiología de desordenes afectivos y en la regulación del estado de ánimo (Dilsaver, 1986a, 1986b; Janowsky, 1984; Risch, 1981).

1.3.4 Neuropeptidos

De los diversos péptidos involucrados en la respuesta de estrés, el que mayor relevancia tiene hasta ahora es el factor liberador de corticotrofina (CRF), seguido de cerca por los péptidos opioides, entre los que destacan las encefalinas y las dinorfinas, aunque esto no significa en lo absoluto que sean los únicos péptidos involucrados. De hecho, el CRF está involucrado tanto en la activación general del organismo, que parece orquestar la respuesta inicial, así como en la activación de otros péptidos neuronales que estarían participando principalmente para hacer de la adaptación algo exitoso.

Desde que Harris (1948), sugirió que factores inhibidores o liberadores hipotálamicos, regulaban la función de la hipófisis anterior, la investigación sobre el CRF fue avanzando con relativa rapidez. Unos años después, Saffran y cols. (1955) demostraron que un factor hipotálamico liberaba a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis y lo llamaron "factor liberador de la corticotropina" (CRF) (Saffran, 1955). Pero no fué sino hasta 26 años después cuando Vale y cols. (1981) lo aislaron y caracterizaron como un péptido de 41 aminoácidos, con lo que cambiaron el término "factor" por el de "hormona", si bien en la actualidad se utiliza de manera indistinta.

Actualmente se sabe que el sustrato neurobiológico del CRF que participa en la modulación de la respuesta de estrés parece involucrar cuando menos dos sistemas neuronales distintos. El primero sería el que clásicamente se conoce como el eje de estrés y que incluye circuitos neuroendocrinos. Las neuronas CRF-érgicas se ubican en el hipotálamo, en la porción parvocelular del núcleo paraventricular y terminan en la capa externa de la eminencia media. El CRF liberada en estas terminales llega a la hipófisis anterior a través del sistema porta-hipofisiario, cruzando por fenestraciones capilares. En la hipófisis anterior actúa estimulando la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y de otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina, por lo que se le considera el activador fisiológico más importante del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, respondiendo a la gran mayoría de estresores, tanto físicos como psicológicos (Jones, 1988).

El segundo sistema neuronal involucrado consiste de circuitos difusos que se ubican fuera de la zona neuroendocrina del hipotálamo y la hipófisis. Estas neuronas CRF, no endocrinas, se ubican en diferentes áreas cerebrales que se han vinculado a otro tipo de respuestas, como las relacionadas con el alertamiento, la regulación autónoma, el procesamiento de información sensorial, la memoria, el aprendizaje, entre otras (Sakanata, 1987). En general, los circuitos neuronales no endocrinos que responden a CRF, están localizados preferencialmente en el hipotálamo, áreas límbicas, neocorticales y del tallo cerebral, que a su vez son activadas por el estrés.

Existen evidencias crecientes de que los circuitos endocrinos y no endocrinos que responden al CRF tienen funciones distintas, pero complementarias, en respuestas relacionadas al estrés. Ambas juegan un papel dinámico y crítico para activar simultáneamente mecanismos homeostáticos compensadores ante amenazas al organismo. El sistema CRF endocrino parece estar mediando, a través de hormonas, las respuestas periféricas, mientras que el sistema CRF no endocrino, esta mediando las respuestas centrales del organismo (Lenz, 1987; Valentino, 1988).

Sin embargo, parece ser que solo el circuito endocrino es sensible a cambios en los niveles circulantes de corticosteroides. La adrenalectomía (Aguilera, 1986) y la administración crónica de corticosteroides (Hauger, 1987) selectivamente regula hacia abajo a los receptores a CRF ubicados en otros sitios cerebrales. La adrenalectomía favorece la transcripción, síntesis y liberación de CRF a nivel hipotalámico, pero no en los circuitos neuronales no endocrinos (Imaki, 1991).

Dentro de los circuitos no endocrinos, el CRF esta funcionando como neurotransmisor. De hecho, muchas respuestas ante diferentes estresores están dependiendo de la integridad de este sistema-CRF-no endocrino. La respuesta de estrés se puede mimetizar con la administración central de CRF, de la misma forma en que el antisuero contra CRF o sus antagonistas, revierten los efectos de algunas situaciones estresantes (para revisión: Dunn, 1990). Existe una gran cantidad de reportes en los que se da cuenta de los efectos que la administración central de CRF produce y que son muy similares a los que se presentan en diferentes formas de estrés, incluyendo inhibición de la conducta sexual en roedores, tanto femenina (Sirinathsinghji, 1986) como masculina (Sirinathsinghji, 1987).

Una gran cantidad de efectos producidos por la inyección intraventricular de CRF no parecen estar mediados por las acciones del CRF como activador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. En la mayoría de los casos existen diferencias cualitativas entre la administración central y la administración periférica de CRF. Sin embargo, ni la dexametasona ni la hipofisectomía alteran los efectos de la administración del CRF, que se semejan o reproducen la respuesta de estrés (Dunn, 1990). Cabe destacarse que una proporción importante de los signos y síntomas que se presentan ante la administración de CRF o ante el estrés, son semejantes a cuadros de ansiedad y de depresión en humanos.

Con respecto a la relación del CRF con péptidos opioides, ambos son activados por diferentes estresores y ambos aparecen en áreas cerebrales que intervienen en el estrés (Pretel, 1990). El CRF colocaliza con encefalinas y con dinorfina en varias zonas, entre otras, el área medial preóptica, área hipotalámica dorsal y lateral, así como en los núcleos periventricular y supraóptico (Sakanata, 1989). También se presenta colocalización en el área gigantocelular, el núcleo reticular subtrigeminal y lateral, los núcleos del rafe y en el

locus coeruleus (Cummings, 1990). Entre ambos sistemas parece existir un circuito de retroalimentación. En términos generales, el CRF estimula la liberación de dinorfina, met-enkefalina y β -endorfina (Sirinathsinghji, 1989), mientras que la morfina y la dinorfina, cuando se administran centralmente, inhiben la liberación de CRF (Tsagarakis, 1989).

Debido a lo anterior y ubicados en la necesidad de buscar un solo agente orquestador de toda la respuesta de estrés, el CRF aparece como un fuerte candidato para explicar una amplia variedad de efectos observados con diferentes estresores. Su relación con los sistemas de péptidos opioides y su relación con los sistemas de alertamiento y activación vegetativa, lo ubicarían como el agente a analizar para explicar la gran variedad de manifestaciones que se conocen para el estrés. Sin embargo, queda por explicar su interacción con los diferentes sistemas de neurotransmisión que, definitivamente, están involucrados, no únicamente en la respuesta de estrés, sino también en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

2. ASPECTOS GENERALES DEL FENOMENO SUEÑO-VIGILIA

La mayoría de las ocasiones en las que se busca una definición científica del sueño, se suele encontrar una descripción de las variaciones en la actividad eléctrica cerebral que tiene lugar durante dicha transición y aquí no será la excepción, a pesar de ello debemos considerar además, los cambios de comportamiento que acompañan a estas variaciones características al quedarse dormido, también llamado sueño conductual, como son: quiescencia de comportamiento, adopción de una postura estereotípica propia de la especie, un umbral elevado de excitación y un rápido cambio de estado después de estimulación intensa.

2.1 Estados de vigilancia en el ciclo sueño-vigilia

Hasta el desarrollo de la electroencefalografía, el estudio del sueño completó las evaluaciones conductuales y con ello fue posible determinar que los estados de sueño y vigilia se acompañan de cambios dinámicos en la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Posteriormente, Aserinsky y Kleitman (1953) describieron una fase de sueño que se acompaña de movimientos oculares rápidos (MORs) o sueño MOR (SMOR). Esta fase también ha sido denominada sueño paradójico (SP), ya que en ella se produce una desincronización del electroencefalograma (EEG), semejante a la de la vigilia (Jouvet, 1969). En la actualidad un registro de sueño-vigilia debe considerar, al menos, los siguientes parámetros: EEG o actividad cortical, electrooculograma (EOG) para registro de MORs y electromiograma (EMG) para registro de tono muscular. Otros parámetros que pueden registrarse son la frecuencia respiratoria y cardíaca, así como la actividad de regiones específicas del cerebro, como las ondas ponto-genfculo-occipitales (PGOs).

locus coeruleus (Cummings, 1990). Entre ambos sistemas parece existir un circuito de retroalimentación. En términos generales, el CRF estimula la liberación de dinorfina, met-enkefalina y β -endorfina (Sirinathsinghji, 1989), mientras que la morfina y la dinorfina, cuando se administran centralmente, inhiben la liberación de CRF (Tsagarakis, 1989).

Debido a lo anterior y ubicados en la necesidad de buscar un solo agente orquestador de toda la respuesta de estrés, el CRF aparece como un fuerte candidato para explicar una amplia variedad de efectos observados con diferentes estresores. Su relación con los sistemas de péptidos opioides y su relación con los sistemas de alertamiento y activación vegetativa, lo ubicarían como el agente a analizar para explicar la gran variedad de manifestaciones que se conocen para el estrés. Sin embargo, queda por explicar su interacción con los diferentes sistemas de neurotransmisión que, definitivamente, están involucrados, no únicamente en la respuesta de estrés, sino también en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

2. ASPECTOS GENERALES DEL FENOMENO SUEÑO-VIGILIA

La mayoría de las ocasiones en las que se busca una definición científica del sueño, se suele encontrar una descripción de las variaciones en la actividad eléctrica cerebral que tiene lugar durante dicha transición y aquí no será la excepción, a pesar de ello debemos considerar además, los cambios de comportamiento que acompañan a estas variaciones características al quedarse dormido, también llamado sueño conductual, como son: quiescencia de comportamiento, adopción de una postura estereotípica propia de la especie, un umbral elevado de excitación y un rápido cambio de estado después de estimulación intensa.

2.1 Estados de vigilancia en el ciclo sueño-vigilia

Hasta el desarrollo de la electroencefalografía, el estudio del sueño completó las evaluaciones conductuales y con ello fue posible determinar que los estados de sueño y vigilia se acompañan de cambios dinámicos en la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Posteriormente, Aserinsky y Kleitman (1953) describieron una fase de sueño que se acompaña de movimientos oculares rápidos (MORs) o sueño MOR (SMOR). Esta fase también ha sido denominada sueño paradójico (SP), ya que en ella se produce una desincronización del electroencefalograma (EEG), semejante a la de la vigilia (Jouvet, 1969). en la actualidad un registro de sueño-vigilia debe considerar, al menos, los siguientes parámetros: EEG o actividad cortical, electrooculograma (EOG) para registro de MORs y electromiograma (EMG) para registro de tono muscular. Otros parámetros que pueden registrarse son la frecuencia respiratoria y cardíaca, así como la actividad de regiones específicas del cerebro, como las ondas ponto-genículo-occipitales (PGOs).

El ciclo sueño-vigilia del humano consiste de seis etapas (Retschaffen & Kales, 1968) que se caracterizan de la siguiente manera:

Vigilia: El EEG presenta frecuencias mezcladas de un ritmo α y β (actividad de bajo voltaje). Generalmente, el tono muscular está elevado y hay presencia de MORs.

Sueño de ondas lentas (SL): Esta etapa ha sido dividida en 4 estadios (I, II, III y IV):

- a) SL I : El EEG presenta actividad de bajo voltaje (50-75 μ V), y una frecuencia mayor de 5 a 7 Hz, ocasionalmente aparecen ondas del vertex, con una amplitud mayor de 200 μ V.
- b) SL II: Se presentan husos de sueño y complejos K, los primeros con una frecuencia entre 12-14 hz, una duración mínima de 5 s y formados por 6-7 ondas, mientras que las segundas están formadas por un complejo negativo seguido por uno positivo con una duración mayor de 0.5 s.
- c) SL III y SL IV o sueño delta: Estas dos etapas varían de acuerdo a su duración en la época de registro.

Cuando se presenta por lo menos un 20, pero no más de un 50% de actividad lenta de 2 Hz con una amplitud promedio de 75 μ V, se identifica como SL III. Por otra parte, si se presenta un mínimo de 50% de tal actividad, se identifica como SL IV. En estas dos fases el tono muscular y los MORs decrecen paulatinamente.

d) Sueño MOR (SMOR): El EEG presenta actividad de bajo voltaje, similar al de la vigilia, con presencia de MORs y atonía muscular. El 90 % de las ensoñaciones se presentan en esta etapa (Retschaffen, 1968). Durante esta fase aumenta el flujo sanguíneo en áreas visuales asociativas y disminuye en la corteza frontal inferior, además hay depresión o estimulación cardiorespiratoria, todo ello posiblemente relacionado con las ensoñaciones (Madsen, 1991).

Estas cinco etapas de sueño se suceden una tras otra en forma cíclica durante una noche y con una duración aproximada de 90 min. Por lo que en una noche pueden presentarse de 4 a 6 ciclos (Hartmann, 1968).

La investigación básica del sueño se ha realizado en el gato y la rata fundamentalmente. Las señales registradas son similares que en el humano, pero adicionalmente se registran PGOs, las cuales pueden registrarse en el puente, núcleo geniculado lateral talámico y corteza occipital del gato. Este tipo de actividad antecede unos segundos a la aparición del SMOR, y pueden aparecer aisladas o como ráfagas de dos o más espigas, apareciendo en el gato, un total de 13, 000 \pm 1, 500 PGOs en 24 h (Próspero & Drucker, 1996).

De acuerdo a los estudios realizados en ratas adultas y con algunas discrepancias, en un ciclo de 24 h, la cantidad total de sueño es de aproximadamente el 50%, que se distribuyen en un 40% de SL y un 10% de SMOR. De acuerdo al tiempo total de sueño, el SL ocupa un 80% mientras que el 20% restante lo ocupa el SMOR.

En la rata el ciclo sueño-vigilia es polifásico, con la mayor cantidad de sueño durante la fase luminosa o de reposo y una mayor actividad durante la fase oscura o de actividad. La vigilia alerta en el EEG se caracteriza por una actividad de frecuencia variable de entre 11.5-30 Hz y un voltaje de 30-50 μV (Fig. 3 B). La vigilia quieta muestra un ritmo rápido y de bajo voltaje, conductualmente el animal se encuentra despierto y desplegando una gran variedad de actividades conductuales. El SL se caracteriza por husos de sueño de 10-13 cps, asociados a actividad lenta (0.25-3.5 -Hz) de alto voltaje (ritmo delta) hasta 100 y 200 μV (Fig. 8 B). En esta fase la rata, al igual que otros mamíferos, muestra ausencia de movimientos corporales, ojos cerrados y, en algunos casos, la adopción de alguna postura específica (Fig. 8 A). El humano, por ejemplo, adopta una postura horizontal variable, en cambio la rata se mantiene siempre sobre su vientre y sus 4 patas flexionadas, y con la cabeza inclinada sobre el tórax. El EMG, durante el SL, revela disminución del tono muscular. Además se reduce la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura corporal. La respiración se vuelve más lenta y se regulariza, posiblemente debido a la reducción del intercambio gaseoso en los tejidos en reposo y a la disminución de la excitabilidad de los centros nerviosos respiratorios para el CO_2 . El sueño MOR se caracteriza por la aparición del ritmo theta (4-11 Hz), uniforme y con un voltaje de 50-150 μV (Fig. 3 B). Puede registrarse tanto en la corteza como en la formación hipocámpica. La duración de cada episodio de sueño MOR en la rata es muy variable, de 1 a 5 minutos o más. El inicio de un episodio de SMOR está marcado por la pérdida total de tono en los músculos antigravitatorios, principalmente los del cuello, además de la presencia de MORs y de la actividad rápida en el EEG. El final del episodio está delimitado por la recuperación súbita del tono muscular, ya sea para pasar a la vigilia o regresar al SL. La atonía muscular coexiste con activaciones fásicas del resto de la musculatura, que se manifiesta en forma de sacudidas repentinas y bruscas, movimientos de vibrisas, orejas y cola.

Por otra parte, se ha propuesto que el sueño está regulado por tres procesos: el homeostático, el circádico y el ultradiano. Estos procesos son independientes, pero operan en conjunto para determinar cuando y que cantidad de sueño debe presentarse, en condiciones normales. El proceso homeostático, depende de las cantidades previas de sueño. La presión de sueño aumenta o disminuye de manera inversamente proporcional a la cantidad anterior, de tal manera que cuando un individuo se mantiene más tiempo despierto, más presión de sueño tiene y una vez que empieza a dormir esta presión de sueño disminuye. El proceso circádico es independiente de la ocurrencia de sueño, aumentando la presión de sueño cada 24 h, sin que la información del medio modifique su aparición. Por último, el proceso ultradiano regula la forma en que se alternan el SL y el SMOR durante las 24 h. La aparición del SL o del SMOR ocurre cuando la presión de sueño de los procesos homeostático, circadiano y ultradiano llega al máximo (Borbély y Tobler, 1985).

2.2 Neurofisiología del ciclo sueño-vigilia

El ciclo sueño-vigilia es una manifestación básica de la actividad del SNC a la vez que es regulado por diversas estructuras cerebrales. Algunas de estas estructuras se han determinado con base en resultados obtenidos al realizar secciones en diferentes niveles del neuroeje. El método de seccionar para identificar la función de una determinada estructura, fue iniciado a principios de siglo. En los años 30's, Bremer, indujo un estado electroencefalográfico que muestra oscilaciones entre vigilia y sueño con una marcada tendencia a la sincronización del EEG y los signos oculares del sueño al separar el bulbo raquídeo de la médula espinal ("encéfalo aislado"). Por otra parte, la transección a nivel del mesencéfalo ("cerebro aislado") del gato mostró una actividad sincrónica predominando las frecuencias de alto voltaje y miosis pupilar (Jouvet, 1988) donde pueden alcanzarse breves periodos de alertamiento por estimulación intensa. Con estos resultados, Bremer propuso que la vigilia se producía y mantenía por una entrada sensorial constante mientras que el sueño aparecía como una falta de estimulación al sistema nervioso (Bremer, 1935). Tales hallazgos lo llevaron a proponer la teoría "pasiva" del sueño. Más tarde, Moruzzi y Magoun (1949) mostraron que la estimulación de alta frecuencia en la formación reticular del tallo cerebral (formación reticular bulbar, pontina y mesencefálica) así como la estimulación del hipotálamo dorsal y del subtálamo provocaban desincronización del EEG cuando la actividad basal es de ondas lentas ("despertar electroencefalográfico"). Con estos resultados propusieron la existencia de un sistema reticular activador ascendente de la corteza cerebral. Otros experimentos demostraron que la lesión de la formación reticular del tronco cerebral induce un estado de sueño permanente pese a que las aferencias sensoriales funcionen con normalidad (Horne, 1988; Moruzzi, 1972). Lo que permitió concluir que el mecanismo que regula el sueño no es un fenómeno pasivo, sino que se induce activamente (McCarley, 1990; Houdouin, 1991; Steriade, 1992).

Parece razonable concluir que la modulación del SL depende preferentemente de estructuras rostrales: prosencefálicas, mientras que la modulación del SMOR depende de estructuras romboencefálicas o del tronco cerebral (Próspero & Drucker, 1996).

En las últimas décadas se ha ido demostrado la participación de diversas estructuras cerebrales en las manifestaciones fenomenológicas de los estados de sueño. Así, el cerebro basal anterior parece estar involucrado en la generación del EEG durante el sueño. Se ha localizado un proceso hipnogénico dentro del cerebro basal anterior en las cercanías del núcleo del tracto solitario, en donde la estimulación eléctrica produce sincronización del EEG asociado a la conducta de sueño (Magni, 1961). Algunos núcleos del hipotálamo posterior, se les ha asociado con la generación y regulación de la vigilia y del SMOR (Sakai, 1990). El hipotálamo posterior envía fibras histaminérgicas difusas a la corteza y al tálamo. Estas conexiones son consideradas como parte del sistema activador de la vigilia dado que su lesión produce somnolencia continua (Nauta, 1946). Por otro lado, algunos núcleos del hipotálamo anterior poseen centros de influencia

facilitatoria del SL (Steriade, 1992). En ese sentido, se ha demostrado que las lesiones de la región anterior del hipotálamo producen insomnio (Nauta, 1946).

Las áreas preóptica medial, banda diagonal de Broca (DBB), preóptica lateral magnocelular (LPO), la sustancia innominada subpálida y el globo pálido constituyen una región compleja que contiene vías y elementos neuronales en donde se integran procesos hormonales, metabólicos y conductuales. Estas áreas participan sobre el mantenimiento y consolidación del SL, al ser lesionadas producen hiposomnia, pérdida del SL profundo, disminución de la frecuencia de aparición del SL y del SMOR, en tanto que se aumenta la duración de la vigilia (Szymusiak, 1989). Particularmente, el área preóptica medial juega un papel importante en el control del sueño, así como en la regulación de otras funciones fisiológicas como la temperatura corporal (Alam, 1991 y 1995; Koyama, 1994; Mallick, 1991; Steriade, 1990). El área preóptica es innervada por gran cantidad de proyecciones histaminérgicas (Lin, 1994) y serotoninérgicas provenientes principalmente del núcleo del raquí dorsal (NRD)(Houdouin, 1991). Además esta estructura recibe aferencias de los núcleos colinérgicos del puente (Kass, 1986). Se ha reportado que la lesión del área preóptica medial causa alteraciones en el sueño de ondas lentas y en el SMOR (Asala, 1990). Además, se ha demostrado que la inyección del péptido muramil (García-Ararras, 1983), el carbacol (Talwar, 1994), las prostaglandinas D2 (Szymusiak, 1990) y E2 (Onoe, 1992) dentro del área preóptica medial del hipotálamo inducen tanto SL como SMOR. La estimulación de los receptores colinérgicos en el área supraóptica medial afecta el sueño y la temperatura cortical (Imeri, 1995). Por experimentos utilizando antagonistas específicos para los receptores muscarínicos M1, M2 y M3, como la pirenzepina, triptamina y P-f -HHSID inyectados dentro del área supraóptica medial, se sabe que sólo el subtipo M2 puede ser funcionalmente importante en la mediación de los efectos colinérgicos en el sueño y la termoregulación (Imeri, 1995; Schliebs, 1990; Velazquez-Moctezuma, 1991). Se ha observado además, que las células del área preóptica, de la banda diagonal de Broca, de la sustancia innominada y del globo pálido, aumentan su frecuencia de disparo durante el SL y no durante la vigilia o el SMOR, lo que permite suponer que inducen sincronización del EEG (McGinty & Szymusiak, 1988; Steriade, 1987). Por otra parte, el núcleo accumbens, una región cercana a las mencionadas arriba, presenta células que descargan preferentemente durante la vigilia y el SMOR (Próspero y Drucker, 1996).

Por otro lado, se ha demostrado que el hipocampo presenta ritmo theta durante la vigilia y el SMOR (Faradji, 1979), mostrando cuatro tipos de actividad celular (Vanderwolf, 1988). El primero es el presentado por las neuronas piramidales y granulares de la región hipocámpica superior y de la circunvolución dentada. Estas células disminuyen su descarga durante la vigilia y el SMOR y la incrementan en el SL (Steriade, 1976). El segundo tipo de actividad está relacionado con la generación del ritmo theta producido por las células theta. Estas neuronas muestran una actividad rítmica acompañada de ritmo theta, cuando el sujeto está en vigilia

activa o en SMOR. Sin embargo su frecuencia de disparo en la vigilia pasiva y en el SL muestra poca modificación. Un tercer tipo de actividad es la mostrada por células capaces de responder a la estimulación eléctrica de las fibras aferentes al hipocampo, esto es, las fibras comisurales hipocámpales o la vía perforada. Estas células disminuyen su respuesta a la estimulación eléctrica durante la vigilia activa y el SMOR. Como estas neuronas responden con un patrón de actividad similar al de las células de Renshaw de la médula espinal se ha sugerido que son interneuronas (Próspero, 1993). El cuarto tipo de actividad es el producido por las llamadas células de lugar. Estas neuronas aumentan su frecuencia de disparo durante el SMOR, cuando el sujeto está aprendiendo a localizar un estímulo visual determinado en el espacio (Pavlidis, 1989).

La corteza cerebral fue estudiada inicialmente por Evarts, quien demostró que la actividad de las neuronas piramidales corticales disminuye durante el SL y durante el SMOR se recupera a un nivel similar al de la vigilia, pero con un patrón de actividad más rítmico (Próspero & Drucker, 1996). Por otra parte las neuronas de asociación del gato disminuyen su frecuencia de disparo y presentan un patrón de actividad-supresión durante el SL, mientras que durante el SMOR se incrementa su actividad hasta un nivel mayor que durante la vigilia (Hobson, 1986; Steriade, 1978; Steriade, 1987; Steriade, 1990). También se ha registrado la actividad de interneuronas y se ha demostrado aumentan su frecuencia de disparo de manera progresiva hasta alcanzar una actividad máxima durante el SMOR (Steriade, 1978; Steriade, 1990). Asimismo, se ha relacionado la frecuencia máxima de disparo con la desincronización cortical (Szymusiak, 1989).

El tálamo ha sido relacionado con la generación de actividad de ondas lentas. Diversos trabajos demostraron que la estimulación de los núcleos intralaminares o de la masa intermedia inducen SL (Próspero & Drucker, 1996; Sarper, 1980). En los últimos años se ha descrito detalladamente el mecanismo por el cual el tálamo genera los husos de sueño que aparecen durante el SL (Jouvet, 1988; Steriade, 1993; McCormick, 1997). El modelo propone la conjunción de tres grupos neuronales: células piramidales corticales, células GABAérgicas del núcleo talámico reticular y células intralaminares (Curró-Dossi, 1991). Los dos últimos grupos presentan oscilaciones en su actividad acopladas como imagen especular. Así, cuando las células GABAérgicas del núcleo talámico reticular descargan, las células intralaminares están silentes, mientras que cuando las células intralaminares descargan las células del núcleo talámico reticular permanecen silentes (Steriade, 1993). Esta actividad es regulada por las neuronas colinérgicas del área mesopontina peribraquial que al hiperpolarizar a las neuronas del núcleo talámico reticular, inhiben la aparición de los husos de sueño. Así, las neuronas del área mesopontina peribraquial reducen su actividad espontánea unos cuantos milisegundos antes y durante los husos de sueño (Steriade, 1994).

El tronco cerebral contiene una gran variedad de núcleos que modulan diversas funciones relacionadas con el SMOR (Jouvet, 1972; Jones 1991; McCarley, 1990; Semba, 1992; Shiromani, 1992).

Desde que Moruzzi y Magoun (1949), mostraron que la estimulación de alta frecuencia en la formación reticular del tallo cerebral induce desincronización del EEG, se ha acumulado una gran cantidad de información que la involucra en la generación de diferentes fenómenos del ciclo sueño-vigilia. La formación reticular proyecta fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas hacia el hipotálamo, subtálamo y cerebro basal, y directamente a la corteza y al hipocampo (Jones, 1985). De hecho, las células de la formación reticular mesencefálica (FRM) aumentan su frecuencia de disparo, tanto en la vigilia como en el SMOR, unos milisegundos antes y durante los periodos de desincronización del EEG. (Steriade, 1990). En este sentido, la administración de ácido kaínico en la FRM induce una desincronización electroencefalográfica rápida y duradera que no desaparece aún cuando destruye a las neuronas (Próspero y Drucker, 1996).

A la formación reticular pontina (FRP) se le han atribuido, entre otras, las siguientes funciones: 1) disparar el SMOR, 2) controlar el despertar y la atención, 3) establecer el nivel del tono muscular, 4) coordinar los movimientos del cuello, cabeza y músculos extraoculares, e) activar el proceso de marcha, etc.

La actividad unitaria de células de la FRP se incrementa durante la vigilia activa y el SP. Asimismo, la estimulación eléctrica y colinérgica de la FRP produce desincronización del EEG y generación de ritmo theta en el hipocampo (Vertes, 1986). No obstante, la lesión de esta zona con ácido kaínico no inhibe la desincronización, mientras que la lesión electrofónica sí lo hace, posiblemente por efecto de lesionar a las fibras de paso. Por otro lado, los grupos neuronales del complejo del rafé y del locus coeruleus inervan regiones corticales. En la actualidad se ha determinado que la actividad unitaria de las células del locus coeruleus y del rafé dorsal (dorsalis y centralis) presentan una frecuencia de disparo máxima durante la vigilia, que disminuye durante el SL, desapareciendo durante el SMOR y se inhibe prácticamente durante el SMOR (McGinty, 1976; Vertes, 1990).

Aún así, la estimulación nociceptiva incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas del locus coeruleus, mientras que la administración iontóforética directa de clonidina inhibe la actividad de estas neuronas al tiempo que sincroniza el EEG. Se ha reportado que el núcleo bulbar magnocefalica contiene células que aumentan su frecuencia de disparo cerca de 20 milisegundos antes de los periodos de desincronización cortical y durante los mismos (Sakai, 1985).

Diversos estudios han implicado al locus coeruleus en la generación de la atonía muscular (Bier, 1994; Jones, 1991; Morrison, 1983; Sakai, 1979; Sakai, 1980). Se ha propuesto que la parte ventral del locus coeruleus es la estructura que induce la atonía y que este efecto es mediado por la Ach, la cual puede inducir atonía sin inducir SMOR (Gottesmann 1997; Shouse, 1992; Siegel, 1994). Las fibras axonales de estas célula

viajan en el tracto tegmento-reticular lateral y hacen sinapsis con las neuronas del núcleo magnocelular y del núcleo paramediano ambos situados en el bulbo raquídeo (Siegel, 1994). Si se estimulan eléctricamente estos núcleos se induce atonía. Recientemente se ha demostrado que la inyección de ácido glutámico en el núcleo magnocelular induce atonía mientras que los fármacos colinérgicos no inducen tal efecto (Siegel, 1994). Por otra parte, el núcleo paramediano no responde a la inyección de glutamato mientras que los fármacos colinérgicos muestran inducen una potente atonía (Gottesmann, 1997). Las neuronas que integran estos dos núcleos proyectan sus fibras axonales por el tracto retículo-espinal ventrolateral hacia los diferentes niveles de la médula espinal donde sinaptan con interneuronas inhibitorias, posiblemente glicinérgicas, y que hiperpolarizan a las motoneuronas (Morales, 1978), así como a una inhibición de la actividad tálamo-cortical (Llúnas, 1991), originando, en consecuencia, la atonía muscular (Chase, 1994). De hecho, en el gato privado de movimiento libre, las motoneuronas están hiperpolarizadas durante el SMOR (Chase, 1994).

Por otra parte, también se ha sugerido que las estructuras generadoras de las espigas ponto-genículo-occipitales (PGOs), se hallan en el área mesopontina de la región peribraquial (para revisión ver: Gottesmann, 1997). Esta región se originan en el área X del tegmento pontino dorsal (núcleo colinérgico mesopontino) (Sakai, 1985), que parece contener al complejo de los núcleos colinérgicos tegmental pedúnculo-pontino (TPP) y tegmental laterodorsal (TLD debido a que lesiones en dichas neuronas anulan su aparición (McCarley, 1978; Jones, 1991). Las neuronas de los núcleos TPP Y TLD descargan 15-25 milisegundos antes de que se registre la PGO en el cuerpo geniculado lateral. Estas estructuras envían proyecciones al cuerpo geniculado lateral, donde activan a las células de este núcleo, a través de receptores nicotínicos. A su vez, dicho núcleo talámico envía proyecciones a la corteza occipital (Sakai, 1980; Jones, 1991). Por lo anterior se supone que las PGOs son colinérgicas. Sin embargo, su modulación parece depender del sistema serotoninérgico, ya que la reducción farmacológica de la 5-HT induce la aparición de PGOs aún durante la vigilia (Steriade & McCarley, 1990).

Otro de los cambios asociados al sueño, pero específicamente al SMOR son los movimientos oculares rápidos (MORs) (para revisión ver: Gottesmann, 1997), que son generados con la participación del tronco cerebral (Sakai, 1985) y especialmente de la FRP (Steriade & McCarley, 1990). Así, la estimulación eléctrica de esta área genera MORs, mientras que la lesión unilateral de esta zona suprime los MORs horizontales hacia el lado de la lesión, mientras que la lesión caudal de la FRP deteriora los MORs en todas las direcciones (Próspero & Drucker, 1996). Dicha región está localizada dorsalmente al núcleo reticular del tegmento pontino. La lesión del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial produce un déficit de MORs verticales (Próspero & Drucker, 1996). La administración de muscimol, fármaco GABAérgico, en este núcleo, inhibe los MORs temporalmente, lo que sugiere la participación, al menos parcialmente de este neurotransmisor en los MORs (Próspero & Drucker, 1996).

2.3 NEUROQUIMICA DEL SUEÑO

2.3.1 Serotonina (5-HT)

Existen diversas evidencias experimentales que apoyan la participación de la 5-HT en la generación de los mecanismos del SL y en el disparo del sueño que pueden resumirse como sigue: La administración de 5-HT en el área postrema de gatos (Koella, 1968), o sus precursores, como L-triptofano (TP) o el 5-hidroxitriptofano (5-HTP)(Jouvet, 1969), inducen SL y suprimen el SMOR. Por otro lado, el bloqueo farmacológico de la 5-HT con p-clorofenilalanina (PCPA), inhibidor de la enzima limitante en la síntesis de 5-HT, la triptofano hidroxilasa, reduce el SL y el SMOR durante 48-52 h, generando un insomnio casi completo, acompañado de PGOs (Delorme, 1965). Este efecto es reducido por la administración única de 5-HT o 5-HTP (Mouret, 1967; Petitjean, 1985).

Por otra parte, las lesiones electrolíticas del núcleo del rafe dorsal (NRD), produce una reducción de los niveles de 5-HT cerebrales y una reducción del SL y del SMOR dependiente del tamaño de la lesión (Jouvet, 1966). Asimismo, lesiones rostrales producen la aparición de SMOR después de la vigilia, de manera similar a la narcolepsia (Jouvet, 1969). Por otra parte, fuertes evidencias de que la 5-HT participa en la regulación de la vigilia muestran que las neuronas de los núcleos del rafe disminuyen su actividad conforme se instala el sueño (McGinty, 1973; Trulson, 1979). Cuando se instala el sueño lento la actividad de las neuronas decrece a un 50 % en relación a la vigilia, y desciende aún más durante el SMOR (McGinty & Szymusiak, 1988). Posteriormente se descubrió que la liberación de 5-HT por los núcleos del rafe se encontraba aumentada durante la vigilia y disminuida durante el sueño (McGinty, 1976).

Mediciones recientes del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la 5-HT, en el hipotálamo mediante la técnica de voltametría in vivo, han reportado un incremento de éste metabolito con la vigilia y una disminución con el sueño (Benington, 1995; Imeri, 1994). Resultados similares se han encontrado con la estimulación eléctrica del NRD y el hipotálamo (Houdouin, 1991a; 1991b). Se ha propuesto que la 5-HT cumple un papel desactivador del encéfalo, disminuyendo la reactividad a los estímulos externos y permitiendo que el encéfalo sea modulado por los sistemas inductores de sueño (Ursin, 1989). Diversos trabajos apoyan esta idea, por ejemplo, se ha encontrado que la 5-HT disminuye la velocidad de conducción de la información de los sistemas sensoriales y regula la expresión de los sistemas motores (Jacobs & Fornal, 1993). Esto es, cuando el gato centra su atención a un estímulo externo la actividad de las neuronas serotoninérgicas aumenta, mientras que cuando no hay actividad motora su actividad disminuye. Estudios farmacológicos también apoyan esta idea, ya que la administración de fármacos inhibidores de la recaptura de 5-HT, como la zimeldina y el alaproclato, incrementan la sincronización del EEG durante la vigilia, mientras que este efecto se potencia si se combinan con 5-HTP (Sommerfelt, 1987). Todo ello ha sugerido que la 5-HT esta mayormente relacionada con estos eventos durante la vigilia que con el sueño mismo (Próspero y Dru-

cker, 1996). Estudios recientes con microdiálisis sugieren una interacción directa entre la 5-HT y la Ach, ya que cuando la liberación de 5-HT se encuentra disminuída en el NRD durante el período de luz, los núcleos PPT y LDT incrementan la liberación de Ach en la RPM con el consecuente aumento del SMOR. Mientras que el incremento de 5-HT en el NRD durante la oscuridad se relaciona con una disminución de la Ach en la RPM y con el decremento del SMOR. De esta manera se puede suponer que la 5-HT es un modulador de la expresión del SMOR mientras que la Ach es la responsable de la generación de este estado del sueño (Paz, 1997). Recientemente se ha sugerido que la 5-HT es un neuromodulador de los estados de vigilancia y que puede ser responsable durante la vigilia de la síntesis, liberación y almacenamiento de algun factor inductor de sueño hipotalámico, área que recibe proyecciones del NRD (Sallanon, 1985). Esta hipótesis se sustenta en estudios realizados en gatos insomnes pretratados con PCPA, en los cuales la administración regional de 5-HT en el hipotálamo y en el NSQ incrementa la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP), con propiedades hipnogénicas (Shimatsu, 1982; Shimatsu, 1983; Kiss, 1984). El péptido parecido a la corticotropina (CLIP) ha sido otro candidato propuesto, ya que tiene un efecto inductor de sueño junto con un incremento en los niveles de 5-HIAA en el NRD (Cespuglio, 1990; Houdoin, 1991b). Mediante estudios de voltametría, se ha propuesto que existen dos modalidades diferentes que regulan la liberación de 5-HT del NRD durante el ciclo sueño-vigilia (Cespuglio, 1988). La primera sucede en la vigilia, a través de la liberación axonal de 5-HT, medida en el hipotálamo, y que se correlaciona con los registros unitarios del NRD, esto ha sido interpretado como la señal para la acumulación del factor hipotalámico de sueño. La segunda modalidad es dada por la liberación dendrítica local de 5-HT, donde aparece un decremento en la concentración extracelular de 5-HT durante la vigilia, mientras se incrementa en el SL y en el SMOR. Esta liberación ha sido interpretada como la responsable de un proceso autoinhibitorio que reduce la actividad de las neuronas serotoninérgicas durante el sueño (Cespuglio, 1990). Así los trabajos que relacionan a la 5-HT con el sueño, indican que esta amina desempeña un papel importante en la regulación de los diferentes estados de vigilancia a través de la síntesis, liberación y almacenamiento de algún o algunos factores inductores de sueño (Benington, 1995; Cespuglio, 1990).

2.3.2 Noradrenalina (NA)

Existen evidencias importantes que sugieren que el sistema noradrenérgico del tallo cerebral juega un papel importante en los mecanismos preferentemente de la vigilia y, en interacción con la Ach, del SMOR. Así, la estimulación eléctrica del Locus coeruleus despierta a un animal dormido, mientras que su inactivación por congelamiento aumenta el SMOR (Cespuglio, 1982). Los estímulos que producen un estado de alerta o estrés en el sujeto aumentan la frecuencia de disparo de las neuronas del Locus coeruleus (Próspero y Drucker, 1996). Mientras que, por otro lado, cuando un sujeto pasa de SL a SMOR, la frecuencia de descarga de estascélulas va disminuyendo progresivamente hasta desaparecer durante el SMOR (McGinty, 1976; McGinty y Szymusiak, 1988). Estudios farmacológicos han mostrado que inhibidores de la síntesis de cate-

colaminas como la reserpina, producen un estado de relajación y aparición de PGOs, este efecto, por otra parte, es revertido por la administración de L-DOPA, compuesto precursor de las catecolaminas (Jouvet, 1969; 1974.). Además de que este último fármaco incrementa por sí mismo la vigilia. A su vez, la liberación tanto de dopamina, como de NA, inducida por las amfetaminas, aumentan los periodos de vigilia (Próspero y Drucker, 1996). La administración de un bloqueador de la síntesis de NA, el disulfiram, induce un decremento en la cantidad de SMOR (Dusan-Peyrethon, 1968). Por otra parte, bloqueadores de la síntesis de NA no disminuyen el SMOR). Asimismo inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), enzima que degrada a la NA, aumentan la vigilia (Próspero y Drucker, 1996). También se ha determinado que la α -metil-paratirosina (fármaco inhibidor de la tirosin hidroxilasa)(Stern, 1973), propanolol (antagonista β -adrenérgico), la clonidina (antagonista α -2 adrenérgico que inhibe la actividad del Locus coeruleus)(Putkonen, 1977; Hilakivi, 1983), así como la fentolamina y el prazocín (antagonista α_1 -adrenérgico)(Putkonen & Leppavouri, 1977; Jacobs, 1978; Hilakivi, 1984; Tsai, 1993) aumentan las ondas lentas e incrementan la vigilia.

En un intento por integrar estos resultados, se ha sugerido que una de las funciones del SMOR es aumentar la sensibilidad de los receptores noradrenérgicos, de tal manera que sobreregularía o prevendría la regulación decreciente de las neuronas del locus coeruleus y los niveles de NE que disminuyen durante esta fase de sueño (Siegel, 1988). Actualmente se cree que la NE juega un papel permisivo en relación al SMOR.

2.3.3 Acetilcolina (Ach)

Desde los trabajos pioneros de Hernández-Peón se ha propuesto que la Ach es un importante modulador del SMOR (Hernández- Peón, 1963; Hernández-Peón, 1965). Sus estudios mostraron que las inyecciones de cristales de Ach dentro de este circuito incrementan el SL, mientras que lesiones o inyecciones de atropina (antagonista de los receptores muscarínicos) caudal a la inyección de Ach suprimen el efecto inductor de sueño (Velluti, 1963). En este caso, se ha observado que las inyecciones de Ach en la médula caudal producen sincronización regular del EEG, mientras que su administración a nivel dorsal incrementa los signos del sueño (Rojas-Ramírez, 1973). Desde esos primeros estudios, un gran número de trabajos con diferentes aproximaciones metodológicas han apoyado esta idea. Así, desde la administración sistémica hasta la microinyección regional y la inyección iontóforética en gatos y ratas, los estudios de actividad unitaria (Hobson, 1986) e inclusive la investigación preclínica (Gillin, 1990; Shiromani, 1987) han dado sustento al papel de la Ach como moduladora del SMOR.

De hecho se ha sugerido que la FRP forma parte de los mecanismos neurales ejecutivos de esta fase del sueño y específicamente el campo tegmental gigantocelular (FTG) (Hobson, 1986). Lo anterior se basa en el hecho de que diversos fármacos colinérgicos administrados en el FTG inducen SMOR, por lo que se cree que esta región contiene neuronas que liberan Ach (Hobson, 1986). También se ha determinado que en el FTG, junto con la corteza y el cuerpo estriado, aumenta la liberación de Ach durante el SMOR (Jasper, 1971; Gadea-Ciria, 1973; Kodama, 1990) y que la descarga de sus neuronas se incrementa unos segundos antes y durante el SMOR y en la vigilia activa (Hobson, 1986). Si bien, los estudios histoquímicos no corroboran que las células del FTG sean colinérgicas al menos se ha considerado que sean colinoceptivas, es decir, que sean sensibles a la Ach (Shiromani, 1987). Además de que la lesión del FTG no altera mayormente los patrones normales de sueño (Drucker, 1983; Sastre, 1981). Lo anterior ha permitido investigar qué estructuras son las encargadas de liberar la Ach que llega al FTG. En este sentido se ha demostrado primero, que los núcleos tegmentales TPP y TLD de la región mesopontina dorsal son colinérgicos y que además muestran proyecciones al FTG (Shiromani, 1988). Además, la estimulación eléctrica del núcleo TPP en ratas incrementa los niveles de Ach en el FTG (Lydic, 1993). Mientras que su lesión disminuye el SMOR (Webster, 1988), principalmente los MORs y las PGOs, expresándose solo los aspectos tónicos (Shouse, 1992). En adición, la actividad unitaria de estos núcleos aumenta durante el SMOR (Mallick, 1989). Por lo anterior, se ha sugerido fuertemente que estos núcleos generan el SMOR.

Diversas estrategias farmacológicas también han apoyado la participación de la Ach en el SMOR. Así, se ha observado que la Ach o la eserina, un inhibidor de la acetil- colinesterasa, inducen SMOR con una latencia de 20 s y una duración aproximada de 3 h. Dicho efecto es potenciado por la administración simultánea de los dos compuestos (Baghdoyan, 1984). De forma adicional, la administración endovenosa de fisostigmina o arecolina, en los primeros periodos de SMOR, aumentan el tiempo total de esta fase (Sitaram, 1980). La fisostigmina y agonistas muscarínicos inducen inmediatamente un estado de SMOR, incluyendo también eventos fásicos (PGOs y MORs) y tónicos (inhibición motora), mientras que la atropina produce el efecto contrario. Por otro lado, el hemicolinio-3, inhibidor de la síntesis de Ach, bloquea la desincronización del EEG y disminuye la duración de SMOR en el ciclo sueño-vigilia del gato (Hazra, 1970; Domino, 1970).

Por otra parte, la estimulación colinérgica de la FRP con betanecol (Hobson, 1983), carbacol (Gnadt, 1986), neostigmina (Baghdoyan, 1984) o fisostigmina (Sitaram, 1976) aumentan el SMOR. Dicho efecto es bloqueado por la administración de diversos antagonistas. De tal manera, que la atropina y la escopolamina, reducen la duración de los periodos de SMOR en gatos (Baghdoyan, 1985; 1989). Un estudio reciente ha demostrado que el bloqueo del transporte de vesículas sinápticas con Ach a las terminales sinápticas por un compuesto parecido al vesamicol, que se une a un receptor de la vesícula e inhibe el empaquetamiento pre-

sináptico de Ach y su liberación subsecuente, el cual se administra en la FRP medial, disminuye el tiempo total de SMOR por disminución de la duración de sus episodios (Capece, 1997).

Adicionalmente, se ha evidenciado que en el puente existe un gradiente neuroanatómico de colinocepción para inducir SMOR, de tal manera que el tegmento pontino dorsalis es el más sensible a la estimulación colinérgica para aumentar esta fase de sueño (Baghdoyan, 1987). En particular se ha observado que la administración de carbacol en la región peribraquial del tallo cerebral produce un aumento en la cantidad de SMOR y de SL con PGOs de 2 a 4 días y hasta una semana posterior a la inyección (Datta, 1991).

Se ha determinado también, que la inyección de fármacos agonistas colinérgicos en el FTG que activan a los receptores muscarínicos M2 incrementan el SMOR (Velazquez-Moctezuma, 1989). Lo que hace parecer que la generación del SMOR es mediada por los receptores M2 al menos en el FTG relacionado con la inducción de SMOR (Velazquez-Moctezuma, 1989; Gillin, 1993). Recientemente, se han establecido, mediante técnicas de biología molecular en el FTG, hasta 5 tipos de receptores muscarínicos, encontrándose que el subtipo M2 es el de mayor abundancia en esta región, con una distribución homogénea de la región rostral a la región caudal (Baghdoyan, 1997). Además, se ha visto que la cepa de ratas Flinders, con hipersensibilidad colinérgica, presenta mayor cantidad de receptores muscarínicos y de SMOR en relación a otras cepas (Shiromani, 1988b). En fechas recientes, diversos trabajos han ratificado la importancia de los receptores M2 en el SMOR (Imeri, 1991; 1992). Todos estos resultados sustentan la idea de la participación de la Ach en la regulación y mantenimiento del SMOR. Sin embargo, su acción podría depender, por un lado, de que cada subtipo de receptor muscarínico, en cada región, induzca cambios diferentes y específicos en las fases de sueño y en los procesos de desincronización cortical y, por el otro lado, de su capacidad para estimular otros sistemas, fundamentalmente endocrinos, como en el caso de la hormona del crecimiento (Takahashi, 1968), ya que, se ha observado que los fármacos colinérgicos aumentan la liberación de dicha hormona (Leveston, 1980) mientras que diversos fármacos anticolinérgicos reducen su liberación asociada al sueño delta en humanos (Mendelson, 1978; Taylor, 1985; Peters, 1986).

El sistema colinérgico participa también en el control de otras fases del ciclo vigilia-sueño, posiblemente interaccionando con otros sistemas de neurotransmisión, como veremos después. De hecho se considera al sistema colinérgico de vigilia como el sistema reticular ascendente activador colinérgico y que su estimulación local colinérgica produce vigilia (Morgane, 1969). Además, se ha determinado que la inyección intravenosa de agonistas colinérgicos prolongan la vigilia en humanos (Gillin, 1978). Se ha demostrado, que la administración sistémica de atropina sincroniza el EEG, al mismo tiempo que aumenta dos o tres veces la liberación de Ach cortical (Celesia, 1966). Recientemente se ha observado, que la estimulación del receptor M2 en el área preoptica medial con triptamina (0.67 y 3.37 nmol) incrementa la vigilia y disminuye tanto al

SL como al SMOR (Imeri, 1996), en ese mismo sentido, el carbacol, agonista colinérgico, administrado en la misma región, también induce vigilia y, además, disminuye la temperatura, mientras que la escopolamina (bloqueador colinérgico), disminuye la vigilia además de incrementar la temperatura (Mallik, 1997). Esto hace evidente la importante participación del área preóptica medial en la regulación tanto de la vigilia como de la temperatura.

En relación al SL, la estimulación eléctrica y colinérgica de la formación reticular mesencefálica disminuye esta etapa (Próspero, 1993). También, la estimulación eléctrica del complejo TPP/TLD disminuyen la cantidad de husos de sueño y de ondas lentas, elementos que integran al SL. En sentido contrario, la administración sistémica de atropina (antagonista colinérgico) induce ondas lentas y husos de sueño (Jouvet, 1972). Por lo anterior, podría suponerse que la Ach tiene una función permisiva del SL.

2.3.4 INTERACCION ACETILCOLINA-MONOAMINAS

Desde hace más de 25 años se ha postulado que en el control del sueño existe una interacción entre el sistema monoaminérgico y el sistema colinérgico (Hobson, 1975; Koyama, 1993). Aparentemente, mientras que las células del FTG aumentan su descarga las neuronas del locus coeruleus la disminuyen. Lo anterior llevó a postular que las células colinoceptivas son reguladas por neuronas noradrenérgicas. Sin embargo, se trata de investigar que media dicha interacción, ya que las neuronas colinérgicas se localizan en el complejo TPP/TLD y no en el FTG, como se mencionó arriba.

Estudios *in vitro*, complementados con técnicas histoquímicas, indican que la NA hiperpolariza a las células colinérgicas del núcleo TLD de la rata, efecto que es bloqueado por antagonistas α -1 noradrenérgicos, lo que sugiere que este efecto es mediado por este tipo de receptores (Williams, 1993). Estudios similares en este sentido, también han demostrado que la 5-HT produce el mismo efecto que la NA (Luebke, 1992). Sin embargo, en el cobayo, mientras que la 5-HT inhibe la actividad de las neuronas del TPP, la NA la facilita (Mühlethaler, 1990). Por otra parte, la administración iontoforética de 5-HT y NA al TLD de ratas anestesiadas, inhiben a más de dos terceras partes de las neuronas registradas, aunque algunas otras sean excitadas (Koyama, 1993). Además, la 5-HT inhibe solo un tercio de las células del locus coeruleus, mientras que la NA hace lo mismo con las neuronas de los núcleos del refé dorsal (Shiromani, 1988).

Por otra parte, la Ach inhibe a la mitad de las neuronas del rafé dorsal mientras que excita al 50% de las células del locus coeruleus (Koyama, 1993). Esto sugiere una acción colinérgica excitatoria sobre las neuronas del locus coeruleus y una acción noradrenérgica excitatoria sobre el complejo TPP/TLD y no de inhibición recíproca. Estudios recientes han involucrado a los receptores M3 del peri-locus coeruleus-alfa en la generación del SMOR en el gato, así la administración por microdialisis de carbacol en esta región del teg-

mento pontino mediodorsal incrementa hasta 5 veces el SMOR, mientras que este efecto es bloqueado por DAMP-4, un antagonista muscarínico M1-M3, pero no es revertido por pirenzepina (antagonista M1) o metroctamina (antagonista M2) (Sakai & Onoe, 1997).

Diversos estudios farmacológicos apoyan la interacción entre las monoaminas y la Ach. Así, diversos antagonistas de los receptores $\alpha 1$ disminuyen el SMOR (Matsumoto, 1967). Mientras que, lesiones electrolíticas bilaterales del locus coeruleus, suprimen de manera selectiva el SMOR, interrumpen la característica atonía muscular, mientras que son eliminadas las PGOs, incluso si las lesiones destruyen casi todo el locus coeruleus (Jouvet, 1967). Además, lesiones neurotóxicas selectivas con 6-hidroxidopamina en el locus coeruleus (Laguzzi, 1972) o con 5,6-dihidroxitriptamina en el NRD (Froment, 1974) no suprimen el SL o el SMOR, aunque producen actividad de PGOs permanente durante el ciclo sueño-vigilia. Por otra parte, se ha demostrado que los antagonistas β -adrenérgicos administrados en el FTG del gato facilitan la aparición de SMOR (Bier, 1991).

Para el caso particular de la 5-HT, se ha mostrado que la administración crónica de PCPA en gatos, produce un efecto temporal, ya que el ciclo sueño-vigilia retorna a la normalidad luego de siete días de administración, a pesar de que la 5-HT permanece disminuida hasta en un 95% desde el quinto día (Dement, 1973). Se ha observado también que diferentes dosis de PCPA en la rata, disminuyen la biodisponibilidad de 5-HT y que pese a esta disminución, el ciclo sueño-vigilia no muestra cambio alguno (Retschaffen, 1973). Por otro lado, el enfriamiento del NRD produce un incremento en la cantidad de sueño (Cespuglio, 1982). La liberación de 5-HT y la concentración de su principal metabolito, el ácido indolacético (5-HIAA), en el núcleo caudado y en la corteza, se incrementan durante la vigilia y decrecen durante el sueño, estas estructuras reciben terminales axonales serotoninérgicas (Cespuglio, 1988).

En resumen, se ha sugerido que la 5-HT y la NA tienen un papel importante en el mantenimiento de la vigilia y permisivo durante el sueño, particularmente durante el SMOR, mientras que la Ach controla al SMOR y modula la vigilia limitando su función a un papel permisivo durante el SL.

2.3.5 Glutamato (Glu)

El ácido glutámico es un aminoácido neurotransmisor excitatorio con una amplia distribución cerebral. Recientemente se ha empezado a asociarse con la regulación del ciclo sueño-vigilia (Lai, 1991), ya que su liberación cortical se ha asociado con la desincronización del EEG y la aparición de la vigilia (Jasper, 1965). La estimulación eléctrica de la FRM incrementa la liberación del Glu en la corteza. Además, su administración por medio de microdiálisis en el área pontina dorsal reduce tanto la liberación de Ach como el

SMOR (Kodama, 1993). La ketamina, antagonista no competitivo, de los receptores NMDA, para glutamato aumentan el SL sin alterar el SMOR (Feinberg, 1993). Concentraciones bajas de diferentes antagonistas del Glu (MK-801, APV y CNQX) mostraron una reducción selectiva del SMOR, sin alteración de las otras etapas del sueño durante las primeras cuatro horas luego de su administración. Además el MK-801 aumenta el SL II y disminuye el SL I (Próspero, 1994). Lo anterior sugiere una importante participación del Glu en la modulación del SMOR y de la vigilia.

2.3.6 Acido gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más ampliamente difundido en el encéfalo. Este neuro Se ha determinado, mediante microdiálisis, que la mayor liberación de GABA se da en regiones mesopontinas durante el SMOR (Nitz, 1993). Otros estudios han mostrado que la inyección de muscimol, agonista GABAérgico, en el área preóptica induce insomnio, mientras que en el hipotálamo posterior incrementa el SL y el SMOR (Lin, 1989) mientras que la inyección de la benzodiazepina triazolam, que se une al receptor-canal GABAérgico, en el área preóptica, induce sueño (Mendelson, 1989).

2.3.7 Adenosina

Una gran cantidad de datos apoya la participación de la adenosina como mediador del sueño de ondas lentas (Radulovacki, 1989). La administración exógena de adenosina o de fármacos que facilitan su acción, provoca un incremento del SL y un retraso en la aparición del SMOR tanto en ratas como en humanos (Próspero y Drucker, 1996). Por otra parte, los antagonistas de la adenosina, como las metilxantinas (caféina, teofilina, etc.) promueven la vigilia disminuyendo el SL. Recientemente se ha demostrado que la actividad de las neuronas del complejo TPP/ LTD es inhibida por la adenosina (Rainnie, 1994). Tal efecto podría estar mediado por receptores A1, como se ha observado en el área preóptica (Ticho, 1991). Esto sugiere que el efecto inductor del SL de la adenosina es mediado por su inhibición de los sistemas colinérgicos que regulan la vigilia y el SMOR.

3. EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SUEÑO

3.1 ESTUDIOS EN HUMANOS

3.1.1 Condiciones Diversas

Los primeros estudios sobre la relación entre el estrés y el sueño comenzaron con las investigaciones de Baekland y cols. (1968). Los autores utilizaron como estrés presomniaco una película antropológica de rituales de iniciación en Australia, y como control, una película de un viaje a través de Londres. Los sujetos

SMOR (Kodama, 1993). La ketamina, antagonista no competitivo, de los receptores NMDA, para glutamato aumentan el SL sin alterar el SMOR (Feinberg, 1993). Concentraciones bajas de diferentes antagonistas del Glu (MK-801, APV y CNQX) mostraron una reducción selectiva del SMOR, sin alteración de las otras etapas del sueño durante las primeras cuatro horas luego de su administración. Además el MK-801 aumenta el SL II y disminuye el SL I (Próspero, 1994). Lo anterior sugiere una importante participación del Glu en la modulación del SMOR y de la vigilia.

2.3.6 Acido gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más ampliamente difundido en el encéfalo. Este neuro Se ha determinado, mediante microdiálisis, que la mayor liberación de GABA se da en regiones mesopontinas durante el SMOR (Nitz, 1993). Otros estudios han mostrado que la inyección de muscimol, agonista GABAérgico, en el área preóptica induce insomnio, mientras que en el hipotálamo posterior incrementa el SL y el SMOR (Lin, 1989) mientras que la inyección de la benzodiazepina triazolam, que se une a receptor-canal GABAérgico, en el área preóptica, induce sueño (Mendelson, 1989).

2.3.7 Adenosina

Una gran cantidad de datos apoya la participación de la adenosina como mediador del sueño de ondas lentas (Radulovacki, 1989). La administración exógena de adenosina o de fármacos que facilitan su acción, provoca un incremento del SL y un retraso en la aparición del SMOR tanto en ratas como en humanos (Próspero y Drucker, 1996). Por otra parte, los antagonistas de la adenosina, como las metilxantinas (cafeína, teofilina, etc.) promueven la vigilia disminuyendo el SL. Recientemente se ha demostrado que la actividad de las neuronas del complejo TPP/ LTD es inhibida por la adenosina (Rainnie, 1994). Tal efecto podría estar mediado por receptores A1, como se ha observado en el área preóptica (Ticho, 1991). Esto sugiere que el efecto inductor del SL de la adenosina es mediado por su inhibición de los sistemas colinérgicos que regulan la vigilia y el SMOR.

3. EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SUEÑO

3.1 ESTUDIOS EN HUMANOS

3.1.1 Condiciones Diversas

Los primeros estudios sobre la relación entre el estrés y el sueño comenzaron con las investigaciones de Baekland y cols. (1968). Los autores utilizaron como estrés presomniaco una película antropológica de rituales de iniciación en Australia, y como control, una película de un viaje a través de Londres. Los sujetos

sometidos al estrés psicológico tuvieron un aumento del número de despertares, en el número de episodios de SL y SP durante la noche, una disminución del porcentaje total de SP, a pesar de un aumento de sus episodios al final de la noche, y un aumento de los fenómenos fásicos, efectos similares a los observados como efecto de la primera noche de registro en el laboratorio, es decir mayor vigilia y estado I, menos REM y más transiciones (Agnew, 1966). De Koninck y Koulack (1975) también observaron que una película estresante vista antes de acostarse altera la latencia del sueño.

Emde y cols. (1970) (Citado por Corsi, 1983) encontraron que la circuncisión practicada sin anestesia a los recién nacidos provoca un aumento posterior de SL, sin afectar al SP. Los autores sugieren que este efecto no se debe a la actividad física, pues los incrementos en el SL no se presentan después de largos episodios de llanto vigoroso.

Efectos sobre el sueño en pacientes precirugía muestran una cantidad de sueño MOR significativamente reducida pero con una intensidad incrementada de los periodos fásicos del sueño MOR, tales alteraciones persisten en relación a la duración del estímulo estresante desapareciendo después de desaparecer el estrés (Darwaj, 1977).

Koulack (1970) encontró que sujetos privados de agua mostraban una disminución del tiempo de MOR, un decremento en la longitud de estos periodos y un incremento en el número de movimientos corporales.

Putkonen (1973) mostró que luego del estrés por calor de un baño sauna se incrementaba el SL, efecto al que atribuyó a la fatiga y que podría estar involucrando al sistema regulador de la temperatura.

También se ha reportado que la separación postnatal temprana en ratas (15 días) produce una mayor susceptibilidad a las úlceras gástricas y a trastornos en la termoregulación cuando se les privo de alimento. Además de un incremento del insomnio debido a un incremento en la vigilia pasiva, todo ello comparado con los críos que fueron separados a la edad acostumbrada, de 21 o 22 días postnatales (Ackerman, 1978). Tales resultados sugieren a la separación materna temprana como un factor de riesgo específico relacionado con cambios patofisiológicos posteriores.

Thorensen y cols. (1980) reportaron, en las memorias de un congreso, una correlación entre el grado de estrés crónico y las alteraciones del sueño como: dificultad para conciliar el sueño, frecuencia de despertares acompañados de preocupaciones, terminación temprana del sueño y sensación de cansancio al despertar.

3.1.2 Estrés Sensorial

Muzet y cols. (1974) sometieron a un grupo de sujetos a sonidos de 3.5 kHz (1.2 dB aprox.) cada 22 seg durante las 24 horas del día a lo largo de un mes, y no encontraron cambios ni cuantitativos ni cualitativos en el sueño, salvo una disminución de los movimientos corporales durante la fase II y un aumento de los mismos durante el SP sin que se modificara el número total de movimientos.

Por otro lado, Fruhstorfer y cols. (1985) (Citado por Corsi, 1983) observaron que los porcentajes de los estados de sueño en 6 sujetos voluntarios, después de dos días de exposición a un ruido de 83 dB, únicamente mostraban un incremento significativo en la estabilidad del estado 4 con una disminución simultánea en la estabilidad del estado 3, además encontraron alteraciones endocrinas y neuroendocrinas manifiestas en incrementos moderados de ACTH en 5 de los sujetos y un incremento más marcado sólo en uno de ellos. También encontraron niveles parcialmente elevados de GH (hormona del crecimiento) y PRL (prolactina), así como disminución en los niveles de los metabolitos del sistema serotoninérgico. Todos los efectos mencionados son discutidos por los autores, en base a la teoría restaurativa del sueño, determinando que el estrés por ruido es una carga adicional para el sistema nervioso central que demanda una intensificación en los procesos de recuperación durante el sueño de la noche siguiente.

Globus y cols. (1979) estudiaron el sueño de dos grupos de habitantes de la ciudad de Los Angeles, Cal., en sus propias casas, donde habían vivido por lo menos durante los últimos seis años. Los que vivían cerca del aeropuerto tuvieron una cantidad menor de fases III y IV y mayor de fase I que los que vivían en barrios tranquilos (Akerstedt, 1987).

Resultados similares con estímulos auditivos fueron obtenidos por Frusthofer y cols. (1984). Sin embargo, Blois y cols. (1980) reportaron únicamente una reducción del tiempo de sueño total después de unacarga de ruido durante el día, esta reducción ocurre principalmente a expensas del sueño MOR. El estrés sensorial que tiene una fuerte carga visual incrementa el SL sin afectar el sueño MOR (Horne, 1976).

3.1.3 Ejercicio

La experiencia subjetiva sugiere una relación entre la sensación de fatiga física generada por el ejercicio y la somnolencia, sin embargo, los resultados de los estudios realizados son ambiguos y en algunos casos contradictorios. Baekeland y Lasky (1966) (Citado por Corsi, 1983) encontraron incrementos en el SL generados por el ejercicio físico intenso siendo corroborado por algunos de los subsiguientes trabajos.

Hauri (1968) llevó a cabo un estudio semejante. Observó el efecto de 6 horas de estudio continuo concentrado, 6 horas de relajación viendo programas de T.V. y 6 horas de ejercicio físico intenso, sobre 3 horas y media consecutivas de sueño. No encontró ningún cambio en el número de fases ni en la duración del ciclo de sueño ni en la cantidad de movimientos corporales. Lo único que se modificó fue la frecuencia cardíaca y el número de respuestas psicogalvánicas, que aumentaron después del ejercicio.

Los estudios de Shapiro y cols. (1981) mostraron los efectos de una carrera de 92 Km sobre el sueño. Estos estudios implicaban a un grupo de jóvenes con buena condición física y con experiencia en realizar maratones. La gran demanda metabólica se reflejó en un marcado incremento de la temperatura corporal y pérdida de peso durante la carrera (a pesar de la ingestión de gran cantidad de agua). Como resultado del ejercicio intenso, el tiempo total de sueño aumentó por encima de los valores basales, incrementándose el porcentaje de los estadios 3 y 4 del SL, sobre todo en el último tercio de la noche, persistiendo el efecto durante varias noches. También se observó un acortamiento en la latencia de aparición del sueño. Sin embargo, trabajos anteriores no coinciden con estos efectos (Horne, 1975; Walker, 1978).

Estudios relativamente recientes han mostrado los resultados del ejercicio extraordinariamente intenso después de tres tratamientos diferentes: un día de 15 Km, un marathon y un ultra-triatlón (que combina ciclismo, natación y carrera) en 8 atletas de 23 a 42 años de edad. Los resultados mostraron que el patrón de sueño del día basal y de los dos tratamientos subsiguientes, 15 Km y un maratón, eran similares. Mientras que el patrón de sueño luego del ultra-triatlón, comparado con los otros tratamientos mostraron un incremento en la vigilia y un retraso y disminución del sueño MOR. Por otro lado el SL no mostró diferencias. Los autores sugieren que estos efectos, indican un incremento del estrés después del ejercicio exhaustivo. El sueño MOR, en este caso, parece ser más sensible al estrés inducido por el ejercicio que el sueño de ondas lentas (Driver, 1994).

Horne (1979) explicó los resultados divergentes de los diversos estudios sobre el efecto del ejercicio sobre el sueño, como debidos a las diferentes intensidades de la carga impuesta y las diferencias y características entre los ejercicios físicos aplicados a los sujetos. De hecho, en todos estos trabajos existen diferencias metodológicas en relación a tamaños de muestra muy pequeños y métodos estadísticos de bajo poder. En un estudio reciente, usando técnicas meta-analíticas, Kubitz y col. (1996) encontraron que el ejercicio agudo y crónico incrementa el SL y el tiempo total de sueño pero disminuye la latencia de sueño y el SMOR. Las variables que influyen en la magnitud y dirección de estos efectos están relacionadas a características individuales (p.e. sexo, edad y nivel de ejercicio) y del ejercicio. (p.e. momento del día, tipo de ejercicio y duración)(Kubitz, 1996). Si bien hablamos de ejercicio genéricamente, existen claras diferencias entre una y otra de sus expresiones, parece claro que no es la misma exigencia para el organismo caminar, tro-

tar, correr 100 m o correr un maratón, a pesar de que involucren procesos aparentemente similares, y no digamos para deportes tan disímolos como el box y la natación. Inclusive las características físico-atléticas para cada deporte son diferentes, esto es, no es el mismo organismo el de un atleta de alto rendimiento que el de una persona sedentaria que realiza ejercicio de vez en cuando, la preparación general e incluso los mecanismos psicofisiológicos para afrontar el estrés impuesto por el ejercicio (expectativas, motivación, capacidad pulmonar, capacidad muscular, resistencia, gasto energético, nutrición, etc) deben ser diferentes. Estas diferencias, además, se muestran claramente en los resultados de cada deportista. Variaciones interesantes pueden observarse cuando se priva del ejercicio a los atletas. Esta modalidad de privación produce un incremento en la cantidad de vigilia y en el número de movimientos corporales, mientras que el SL no se ve alterado significativamente (Baekeland, 1970).

Algunos de los efectos del ejercicio sobre el sueño pueden estar relacionados con cambios inducidos por el estrés y mediados por hormonas adrenocorticales u otro tipo de sustancias. De hecho, se ha observado que un compuesto producido después de la actividad física, la amina piperidina, participa en la estimulación o modulación de estructuras hipnagógicas colinérgicas, disminuyendo las latencias de sueño, tanto de SL como de SP, e incrementando la duración de este último (Giacobini & Drucker-Colin, 1977). De hecho, diversos estudios indican la influencia de glucocorticoides y compuestos con ellos emparentados sobre el sueño y específicamente sobre el sueño de ondas lentas.

Un elemento que no se puede excluir es la regulación de la temperatura. Es obvio que el ejercicio incrementa la temperatura corporal. Se ha observado que la elevación de la temperatura modifica también el patrón de sueño. Esta relación se discutirá al final del siguiente apartado.

3.1.4 Procesos Infecciosos

El patrón general después de una infección bacteriana o fungica se inicia con un período inicial de incremento de sueño NMOR, seguido por 1 o 2 días en que éste se suprime. El sueño MOR es inhibido en el curso de la infección. En los últimos años, varias líneas de evidencia sugieren que tales efectos pueden ser diferentes dependiendo de las facetas por las que transcurre la respuesta inmune.

Tales alteraciones puede atribuirse a alguna o algunas de las sustancias bioactivas liberadas en respuesta a la infección, inflamación o daño tisular (histamina, prostaglandinas, neuropéptidos como la sustancia P, cortisol, hG y NE) y fundamentalmente a las citocinas (IL-1a & 1b, IL-6, TNFa y INF ;IF-a2), las cuales se ha observado que incrementan el SL (Krueger & Toth, 1994). Y en el caso de las alteraciones por el VIH se ha sugerido que los productos virales, particularmente las glucoproteínas desarrolladas por el virus contribuyen a tales alteraciones, y que esa acción puede ser mediada, en parte, por citocinas (Opp, 1996) de

hecho, en los últimos años, se ha observado un exceso de SL en humanos seropositivos al VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana; Darko, 1996; Opp, 1996; Poolmacher, 1996). Ya establecida la infección crónica, se han observado incrementos en la vigilia y el estado 1 de sueño, disminución del estado 2 y, en general, un incremento moderado en la latencia de inicio del sueño. La cantidad de SL, estados 3 y 4, se preserva por largo tiempo. En el caso del sueño MOR no se han encontrado grandes cambios relacionados directamente con la infección. Además se ha observado que la pérdida excesiva de sueño y la fatiga son síntomas prominentes y persistentes de la infección por el VIH (Darko, 1995).

Aun con tales datos, nuestro conocimiento acerca de los efectos de la activación de las defensas del huésped sobre el sueño en humanos es mucho más escaso que en animales y la evidencia viable sugiere considerables diferencias entre especies, lo que no facilita las extrapolaciones (Revision: Pollmacher, 1995).

El rol de los productos microbianos y citocinas endógenas en la regulación del sueño normal continua en debate (Toth y Krueger, 1990). Parece claro que durante la infección y la enfermedad hay una tendencia progresiva a dormir. Una idea sugerida por Toth y Krueger (1990), que estaría por comprobarse, es que el sueño facilita de alguna manera el proceso de curación.

3.1.5 Procesos Cognitivos

Lester y cols. (1967) (Citado por Corsi, 1983) estudiaron el sueño de un grupo de estudiantes durante el período de exámenes (estrés psicológico), encontrando una disminución de la fase IV, así como un incremento de respuestas psicogalvánicas en todas las fases del sueño conforme aumentó el estrés diurno, mientras que el SP no se modificó.

Por otro lado, Koulack y cols. (1985), mostraron que involucrarse en una actividad intelectual estresante antes de ir a dormir incrementaba la latencia del sueño y disminuía la densidad de MOR.

Otro estudio demostró que sujetos adultos jóvenes que utilizaron prismas inversores, con el que observaban su derredor invertido, mostraban una duración del tiempo de MOR incrementada durante los primeros días de exploración y adaptación a este nuevo y extraño medio ambiente (Zimmerman, 1969). En general, tenían otra vez, mayor tiempo de MOR cuando se readaptaron a la visión normal. Lewin y Gombosh (1972) reportaron que cuando sujetos son interrogados por un tiempo de 4 horas durante la tarde en una "atmósfera que deja perplejo" en la cuales se les aplica una serie de tareas difíciles y molestas sin darles ninguna explicación, el tiempo de MOR durante la noche se incrementa significativamente. En la mayoría de los anteriores trabajos, cuando el tiempo de MOR es incrementado, tal incremento se presenta en las primeras 6 horas, aumentando también la densidad de los periodos de MOR. Sugiriendo que este aumento es debido a

la carga cognitiva del procedimiento experimental proponiendo la participación del SMOR en procesos de sensopercepción, memoria y aprendizaje.

3.1.6 Estrés Postraumático

Los grandes desastres y sus efectos catastróficos han sido conocidos a través de la historia de la humanidad. Usualmente involucran a un gran número de gentes o a comunidades enteras; generalmente son repentinos e inexplicables, y producen pérdida de vidas, serios daños materiales como pérdida de casas y propiedades. Algunos se desarrollan más lentamente como las hambrunas por ejemplo, o afectan a un número pequeño de individuos. Algunos desastres son debidos a eventos naturales como incendios, terremotos, erupciones volcánicas, huracanes, sequías, inundaciones, hambrunas o epidemias. Otras son producidas por el hombre como las guerras y sus consecuencias. Todas ellas producen efectos mentales y físicos sobre las personas que los sufren (revisión: Kingston, 1974), que inclusive en años recientes, han sido agrupados como Desordenes Postraumáticos (American Psychiatric Association, 1987; World Health Organization, 1989). Entre los criterios considerados para su diagnóstico se encuentran las dificultades para conciliar el sueño junto con otros trastornos del dormir, como las pesadillas (Sturgeon, 1993).

Existen numerosos reportes sobre las víctimas de condiciones de estrés extraordinario que comúnmente manifiestan disturbios del sueño que pueden persistir por décadas (Davidson, 1987), tal es el caso, por ejemplo, y solo por ser algunos de los más conocidos, de los sobrevivientes del Holocausto Nazi, quienes muestran mayor cantidad de sueño, frecuentes despertares y pesadillas, a pesar de haber transcurrido casi 50 años de haber estado en los campos de concentración (Rosen, 1991). También se han observado incrementos en las latencias y en los movimientos corporales, acortamiento del tiempo de SMOR, con alta densidad de MOR (Hefez, 1987). Existen situaciones insólitas en las que grandes grupos de personas se hallan sometidas a la misma situación estresante. A estas circunstancias se enfrentaron los habitantes de Israel durante la guerra del Golfo, ya que treinta y ocho de los treinta y nueve ataques con misiles Scud tuvieron lugar durante el atardecer y la noche, tal amenaza fue algo fuera de lo ordinario por ello no es de sorprender que mucha gente temiera irse a dormir. Es indudable que el estrés general que causaba la guerra tuvo su impacto. Un seguimiento realizado durante este período demostró que un tercio de la población adulta se quejaba de dificultades para dormirse y de despertares frecuentes (Lavie, 1991, 1993). Estas quejas eran más comunes en las áreas de Haifa y Tel Aviv, que fueron los blancos principales de los ataques con misiles Scud, y su frecuencia era tres veces mayor que las quejas registradas antes de la guerra. Los estudios se realizaron en veinte adultos y cincuenta niños durante el transcurso de la guerra. Al comparar los registros del sueño realizados durante las noches en las que tuvieron lugar los ataques con los registros en noches sin novedad, se encontró que, aparte de despertarse durante los ataques, ni adultos ni niños experimentaban ninguna perturbación real, tanto en registros en casa como en el laboratorio de sueño. Estos efectos, sin

embargo, no perduraron y desaparecieron cuando cesaron las hostilidades (Lavie, 1991, 1993). Tal parece que a la gente le daba miedo irse a dormir, y su ansiedad y aprensión se traducían en quejas de dificultad para dormirse y en despertares frecuentes. Pero desde el momento en que se quedaban dormidos, dormían de manera ininterrumpida. Así, una vez iniciado, el proceso del sueño era inmune a las sensaciones de vigilia de ansiedad y estrés.

En otros estudios sobre los efectos del estrés posttraumático producido por contingencias naturales se ha determinado, por ejemplo, una mayor recurrencia de SL en la fase I en víctimas del huracán Andrew (Mellman, 1995a) e inclusive despertares con ataques de pánico (Mellman, 1995b).

3.2 ESTUDIOS EN ANIMALES

3.2.1 Calor Excesivo

Hobson (1968) (Citado por Corsi, 1983), encontró un aumento de SL sin que se afectara el SP, después de someter a un grupo de gatos a altas temperaturas. Por otra parte se ha observado que el hamster dorado (*Mesocricetus auratus*) muestra un incremento máximo del porcentaje de SMOR a los 30°C y que este máximo decrece tanto a mayores como a menores temperaturas (Sichieri & Schmidek, 1984). Estas alteraciones fueron debidas principalmente a la aparición de un mayor número de episodios de SMOR (Sichieri & Schmidek, 1984) sugiriendo que los efectos de la alta temperatura sobre el SMOR muestran un umbral máximo debido probablemente al disparo de mecanismos homeostáticos específicos. Estudios más recientes en ratas jóvenes, han mostrado que el calor moderado (26-32°C) durante 24 h aumenta ligeramente el SL y el SMOR hasta después de las primeras 12 h. Mientras que, como efecto inmediato, se incrementa la actividad de ondas lentas del EEG posiblemente estimulando los procesos homeostáticos del sueño (Obal, 1995).

3.2.2 Inmovilización

Altman y cols. (1972) realizaron un experimento con ratas a las que sometieron a estrés físico provocado por medio de inmovilidad prolongada. Introdujeron a las ratas en un tubo transparente de 6.35 cm de diámetro durante 5 horas impidiéndoles con ello todo movimiento. Encontraron que después de este período había un aumento no significativo de SL, una reducción de la cantidad de SP, así como un aumento significativo de la latencia de este último. Sin embargo, en estudios más recientes, en los que el estresor por inmovilización fue aplicado por 2 horas al inicio del período de oscuridad, cuando los animales son más activos, se induce un rebote significativo del SP durante las siguientes 10 horas, mientras que el SL es pobremente afectado. Si la inmovilización es aplicada cada tres días el rebote de SP se atenúa, sugiriendo que un incremento en una situación de estrés intenso puede ser origen de un proceso hormonal que induce un exceso de SP (Rampin, 1991). Continuando con esta idea, se ha sugerido que tales efectos son mediados, al

menos en parte, por el locus coeruleus noradrenérgico (Gonzalez, 1995). También se han observado diferencias interindividuales, como en otros tipos de estrés, en los efectos de la inmovilización sobre el ciclo sueño-vigilia (Bouyer, 1997).

3.2.3 Derrota Social

En este procedimiento se confronta durante 8-10 minutos a una rata macho residente con un animal intruso experimental. El animal experimental es atacado por el residente durante lo cual despliega posturas de sumisión como señales conductuales de derrota. Esta manipulación denominada derrota social (social defeat) induce un fuerte incremento en la actividad de ondas lentas del EEG durante el sueño de ondas lentas subsecuente (Meerlo & Daan, 1996), lo cual indica un aumento en la intensidad del sueño (Borbély & Neuhaus, 1980). Tales incrementos no pueden ser explicados en términos del incremento en la duración de la vigilia anterior, puesto que el mantenimiento de los animales despiertos por 1 1/2h en el mismo momento del día por manipulación manual solo induce un leve y corto incremento en la actividad de ondas lentas del EEG. Tales resultados sugieren que la necesidad de sueño no solo depende de la duración de la vigilia previa, sino también de la naturaleza de las experiencias que acontezcan durante dicha vigilia (Meerlo & Daan, 1996). Los autores sugieren que las alteraciones durante el sueño de ondas lentas después de la derrota social indican que el sueño puede funcionar para compensar la carga mental impuesta al cerebro durante la vigilia.

3.2.4 Ejercicio

Hobson (1968) realizó un experimento con gatos a los que forzó a hacer ejercicio hasta el agotamiento. El ejercicio consistió en sujetarlos a una rueda de molino durante 2 horas, y hacerla girar con una frecuencia de 4 a 8 revoluciones por minuto. Este tratamiento ocasiona hiperventilación y resistencia al trabajo, seguida frecuentemente de sincronización del EEG y sueño, en cambio revoluciones más altas provocan agotamiento acompañado de hipervigilancia, actividad y desincronización del EEG. Este efecto sigue el comportamiento de una U invertida es decir, que una cantidad moderada de ejercicio produce un aumento en la somnolencia, pero si se exceden los límites metabólicos del animal se invierte el efecto y se produce un aumento de la vigilia debida, como sugiere Hobson, a que entran en acción mecanismos para afrontar el estrés. A otros gatos los sometió a privación de SP por medio del método de la isla o a privación parcial de sueño. Tanto los animales sometidos al ejercicio como los privados de SP fueron entrenados previamente a apretar una palanca para obtener comida; después de los tratamientos se les probó en la palanca y se pudo observar que los grupos privados de sueño lograron un promedio de 300 a 600 apretones continuos durante 30 a 90 mins de prueba. En cambio, los sometidos al ejercicio, solamente apretaron de 1 a 5 veces durante un promedio de 5 minutos, después de los cuales se durmieron. La latencia de sueño lento disminuyó significativamente mientras que la del SP fue mayor. Aumentó también la cantidad de sueño a costa de una disminución de la vigilia. Además, los episodios de SL se alargaron. Este efecto duró más o menos 5 horas

horas y media y se normalizó alrededor de 12 horas después, sugiriendo una posible sobreestimulación de la privación y una inhibición del ejercicio hacia la tarea de apretar la palanca para obtener comida.

Matsumoto y cols. (1968) encontraron resultados similares en ratas fatigadas físicamente, en una rueda giratoria durante 4 h, es decir, un aumento de SL, una disminución de la latencia para iniciar el sueño y un aumento de la latencia de SMOR y posterior inhibición de esta etapa. Estos resultados se correlacionaron con un incremento del 15% de la 5-HT cerebral y una disminución del 20% de la norepinefrina. En aquellos días, se hipotetizaba que el SL dependía del sistema serotoninérgico, mientras que el SMOR del catecolaminérgico. Por lo anterior, sugirieron que la inhibición del SMOR era resultado del decremento en la cantidad de NA cerebral. Por este motivo, administraron 50 mg/Kg de DOPA ip, fármaco precursor de las catecolaminas, observando que dichas alteraciones disminuían. Ellos propusieron que la fatiga influye sobre los factores humorales que incrementan o disminuyen la sensibilidad de los centros de control del sueño.

Otro estudio, similar al de Hobson con gatos (Hobson, 1968), que corrobora sus resultados anteriores, fue el realizado por Tobler & Borbely (1990), en el cual, a las ratas, se les aplicaron 20 minutos de locomoción forzada en un cilindro rotatorio (1 rev/45 s), observándose un incremento tanto de SNREM, como en la actividad de ondas lentas del EEG, manifestándose un incremento de la corticosterona plasmática, durante las 6 hrs de registro. Tales resultados sugieren que el estrés agudo producido por el ejercicio, incrementa la intensidad del sueño durante la recuperación, pudiendo tal efecto, estar mediado por la activación de mecanismos promotores de sueño generados durante la vigilia o por mecanismos de respuesta al estrés que activen los mecanismos promotores de sueño.

3.2.5 Procesos Infecciosos

Se ha observado que los procesos infecciosos influyen sobre el patrón normal de sueño. El efecto somnogénico varía dependiendo del agente infeccioso y de la severidad del proceso mismo, así como la competencia inmune del huésped. El sueño es secuencialmente incrementado y suprimido durante enfermedades bacteriales, fúngicas e inclusive de origen viral (Para revisión: Krueger, 1994). Por ejemplo, dosis inmunosupresivas de cortisona atenuan algunas de las alteraciones inducidas por la inoculación de bacterias en conejos (Toth & Gardiner, 1992; Toth, 1995), mientras que las alteraciones no aparecen en conejos que presentan tolerancia a las inyecciones del virus de la influenza por exposición repetida (Kimura-Takeuchi, 1992).

En estudios con conejos, a los cuales se les induce una infección, se incrementa la cantidad de SL y la amplitud de las ondas lentas, decreciendo subsecuentemente conforme pasa el tiempo, mientras que el SP se suprime. Por otro lado, si se les inocula con bacterias muertas por calor o tan sólo con las paredes celulares

aisladas de las mismas, se inducen alteraciones del sueño cuantitativamente similares a las generadas por bacterias viables pero con un efecto temporal sustancialmente menor (Krueger, 1994; Toth, 1995), tal efecto podría atribuirse a que varios peptoglicanos que integran la pared celular de las bacterias poseen propiedades promotoras de sueño como los muramil péptidos, que incrementan la cantidad de SL y la amplitud de las ondas lentas. Krueger y cols. (1982) han observado que el posible sitio de acción de los muramil péptidos se encuentra entre el tallo cerebral basal y en la unión mesodiencefálica.

El sueño es alterado en respuesta a una infección viral aún cuando esta no se manifieste sintomáticamente. Por ejemplo, ratones machos Swiss-Webster inoculados intranasalmente con virus de la influenza adaptado al ratón (H1N1-A/PR/8/34) muestran un incremento del sueño NMOR y una supresión del SMOR que persiste por 72-96 h (Fang, 1994), efectos similares se obtienen en otras cepas como la C57BL/6 (Toth, 1994). Sin embargo, el ratón BALB/c inoculado con la misma preparación de virus, muestra una reducción de sueño MOR con pocas alteraciones en el sueño NMOR (Toth, 1994). Estos datos indican que el incremento del sueño asociado con la infección por influenza ocurre en algunas, pero no en todas las cepas de ratones y puede deberse a la capacidad del animal para producir el interferón (IFN) en respuesta al virus: de hecho la producción de IFN durante la infección viral es mayor en el ratón C57BL/6 que en el BALB/c (De Maeyer, 1979). El IFN es otra citocina somnógena, lo que proporciona evidencia adicional sobre el rol de las citocinas en la mediación de la respuesta somnógena a la infección viral.

Paralelamente, manipulaciones farmacológicas de las concentraciones de IL-1, proteína producida continuamente durante un proceso infeccioso, tanto por macrófagos como por monocitos activos, así como por células gliales, han permitido observar que los compuestos que incrementan la concentración de IL-1 incrementan a su vez la cantidad de sueño, mientras que aquellos que inhiben su producción lo disminuyen, como es el caso del antagonista IL-1ra (Opp, 1992).

Tal parece que la IL-1 es tan sólo una parte de una orquestación de eventos moleculares involucrados en la regulación del sueño, y que además muestra una dependencia del estado del sistema al momento de la inyección o de su incremento, es decir, de las fluctuaciones circadianas de las concentraciones de CRF, la hormona que modula los efectos de la IL-1. Cuando la CRF disminuye, la administración de IL-1 incrementa el estado de vigilancia, mientras que si la CRF se incrementa, también se incrementa el tiempo de sueño. También observaron que el IL-1 induce un aumento de la concentración de CRF al doble, muy similar al que ocurre después de un estresor, por lo que sugieren que la secreción de glucocorticoides es incrementada paralelamente a la intensidad de la respuesta inmune. Muy recientemente, se ha sugerido que la activación del sistema serotoninérgico del área preóptica media, podría mediar los efectos de la IL-1 sobre el sueño (Gemma, 1997).

Aun con tales datos, nuestro conocimiento acerca de los efectos de la activación de las defensas del huésped sobre el sueño en humanos es mucho más escaso que en animales y la evidencia viable sugiere considerables diferencias entre especies, lo que no facilita las extrapolaciones (Revisión: Pollmacher, 1995). El rol de los productos microbianos y citocinas endógenas en la regulación del sueño normal continúa en debate (Toth y Krueger, 1990).

3.2.6 Procesos Cognitivos

Estudios en ratas jóvenes y gatitos en un "medio ambiente enriquecido" (McGinty, 1969; Tagney, 1972) mostraron más sueño y, en el gato, más sueño MOR que los animales control en un "medio empobrecido".

3.2.7 —Otras Condiciones

Boland (1971) ha reportado un incremento de sueño lento después de la saciedad sexual en la rata, que parece no estar relacionada con las modificaciones generadas por el ejercicio que se realiza durante el patrón copulatorio. En un estudio sobre estrés por privación de alimento se encontraron disminuciones en el tiempo total de sueño e incremento en la vigilia, el decremento en la cantidad de sueño involucro tanto disminución de SMOR como de sueño de ondas lentas (Jacobs & McGinty, 1971).

3.2.8 Estrés crónico

Como hemos visto, existen pocos estudios sobre los efectos del estrés agudo sobre el sueño en animales de laboratorio y muchos menos sobre el estrés a largo plazo. En esa última dirección, Kant y cols. (1995), utilizaron el paradigma (around-the-clock) con choques eléctricos intermitentes, en el cual, un grupo de ratas podía jalar una cadena para evitar y escapar de los choques mientras que otro grupo de ratas no podía evitarlos. Los registros fueron obtenidos por telemetría durante las 24 h/día durante dos días preestrés, los días 1,2,3,7 del estrés crónico y 3 días postestrés. Observaron que al primer día el estrés disminuyó el sueño total, especialmente el sueño MOR en los dos grupos. Mientras que al día 2 de estrés, solamente disminuyó el sueño MOR en el grupo que podía evitar los choques. El sueño MOR recuperó sus niveles preestrés hasta el día 7. La recuperación de la cantidad de sueño se obtuvo por un incremento del sueño durante la etapa oscura debida posiblemente a una disrupción a largo plazo del patrón circadiano de sueño normal. Utilizando este paradigma también se han encontrado disminuciones en el consumo de alimento, pérdida de peso o disminución de la ganancia en peso, incrementos de los niveles plasmáticos de prolactina y corticosterona, incrementos en los niveles de prolactina hipofisiaria y de RNAm para propiomelanocortina, alteraciones en el número de receptores a CRF y adenosina y disrupciones de los ritmos circadianos de temperatura corporal (Anderson, 1987; 1988; 1993; Bauman, 1991; 1992; Kant, 1987; 1991; 1992; 1993)

Adrien y cols. (1991) midieron el sueño de ratas después de una tarea de evitación (shuttle avoidance task), un grupo de ratas sufrió previamente de una sola serie de choques inescapables en las patas (grupo de desamparo aprendido) mientras que otro no lo recibió (grupo control). Ambos grupos, sin embargo, experimentaron el estrés asociado con el día de la tarea de evitación. El grupo de ratas expuestas solo a la sesión de choques inescapables en la mañana, mostró una pérdida de sueño MOR en la tarde. Por otro lado los ciclos de sueño-vigilia de ambos grupos de ratas durante las siguientes dos semanas fue muy similar. Los mayores cambios encontrados fueron decrementos en el sueño MOR en la etapa oscura durante la segunda semana del estudio (después de tres sesiones de la prueba de evitación), generalmente acompañado por un incremento del sueño MOR durante el período de luz. Así pues, la ritmicidad del sueño MOR diurno fue más afectada que la cantidad de sueño REM total.

Por otro lado, se ha determinado que la exposición a estrés crónico impredecible produce anhedonia en ratas, mientras que sus mayores efectos sobre la arquitectura del sueño se manifiestan hasta el día 21 de estrés, observándose disminuciones en la vigilia activa y en el sueño profundo, así como interrupciones del sueño MOR, incluyendo incrementos en la duración y reducción en su latencia, efectos muy similares a los observados en pacientes con depresión endógena (Cheeta, 1997).

3.3 TEMPERATURA Y SUEÑO.

Se ha observado que el sueño se inicia la mayoría de las veces en el pico mínimo de la curva de la temperatura, mientras que el pico máximo de vigilia coincide con el máximo de la temperatura (Czeisler, 1980). Esto sugiere que el pico máximo de probabilidad de dormir o presentar somnolencia a lo largo de las 24 h no depende de la hora del día y tampoco exclusivamente de un factor homeostático como el cansancio o la cantidad de vigilia acumulada, sino que está acoplado al ciclo circadiano de temperatura. En ocasiones se desfasan ambos ciclos y los sujetos eligen dormirse en diferentes puntos del ciclo de la temperatura. Cuando el sueño se inicia cerca del máximo de la temperatura, la cantidad de horas de sueño se prolonga y viceversa, cuando se duermen cerca del pico mínimo, la duración del episodio es menor (Czeisler, 1980). El incremento de la temperatura corporal debida al ejercicio (Horne, 1985), a la inmersión en agua caliente (Horne, 1987), por elevación de la temperatura ambiental (Obal, 1995) y por calentamiento del hipotálamo (Benedek, 1982) inducen sueño de ondas lentas en humanos y otros mamíferos, muchos otros tratamientos estresantes que alteran el SL, como los procesos infecciosos, también alteran la temperatura corporal. De hecho, la termosensibilidad hipotálmica se reduce al inicio del SL generando una disminución de la producción de calor, incrementando su disipación y declinando la temperatura corporal (Heller, 1977). El área preóptica hipotálmica es la involucrada directamente en este proceso termoregulador (Glotsbach, 1976). El núcleo preóptico/cerebro anterior basal también ha sido implicado en la inducción de sueño, por estimulación eléctrica (Sterman, 1962), química (Meyers, 1974) o térmica (Roberts, 1978). En suma, estos efectos pueden

ser debidos a una alteración temporal o transitoria en el acoplamiento de ambos ciclos. Se ha propuesto que la inducción de sueño por calentamiento moderado periférico y central es una respuesta termoregulatoria activa para prevenir una hipertermia (Obal, 1984). Sin entrar mucho en detalles sobre el fenómeno de la termoregulación, estudios recientes han determinado que los adrenoreceptores α -2 del área preóptica lateral están predominantemente involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia, mientras que los adrenoreceptores α -1 son más efectivos en la termoregulación, es decir que la acción adrenérgica tiene un efecto disociativo sobre los dos, la temperatura y el ciclo sueño-vigilia (Alam, 1994). Inclusive se ha sugerido también, una regulación colinérgica mediada a través de receptores muscarínicos en el área preóptica medial (Mallick, 1997). Con todo ello, la inducción de SL por alta temperatura corporal puede explicarse en términos de las teorías termoregulatorias y de la conservación de energía como funciones del SL, esto es, cuando la energía almacenada declina, la energía es conservada disminuyendo la temperatura corporal proporcionalmente durante el sueño o por incremento de la duración diaria de sueño (Berger, 1995).

La somnolencia excesiva y la fiebre son síntomas constitutivos asociados con infecciones sistémicas. Como se mencionó en apartados anteriores, la inoculación de animales con bacterias, virus, protozoos y hongos genera una compleja respuesta de sueño dependiente del agente microbiano y de la ruta de administración. El patrón general es caracterizado por un robusto incremento inicial de SL seguido de un periodo de inhibición, mientras que el sueño MOR es inhibido después de la demanda infecciosa. Se ha sugerido que la inducción de sueño y fiebre puede ser benéfico para la defensa del hospedero, sin embargo, esta área ha sido poco investigada. Los productos microbianos probablemente son los responsables de las respuestas somnogénicas y pirogenas, incluyendo los muramil péptidos, las endotoxinas y el RNA de doble hebra viral (Krueger, 1994). Estas sustancias producen sueño y fiebre en modelos animales y también tienen la capacidad de inducir la producción de citocinas. Las citocinas como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral, el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y el interferón-alfa, como se mencionó arriba, son somnogénicas. Mientras que otras carecen de esta actividad (por ejemplo: interleucina-2, interleucina-6, interferón-beta y el factor de crecimiento de fibroblastos básico). Se ha propuesto que las acciones de las citocinas probablemente involucren a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y al óxido nítrico (NO). Esto se sustenta en el hecho de que compuestos anti-GHRH o inhibidores de la producción de NO inhiben el sueño normal y el sueño inducido por IL-1. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que sustancias con estructuras tan diversas producen estas respuestas son desconocidos.

A pesar de que el ritmo sueño-vigilia y el ritmo de temperatura están acoplados y de que luego de un proceso infeccioso, la respuesta de sueño va acompañada por fiebre, los dos ritmos y las dos respuestas, parecen ser independientes, al menos en relación a la temperatura cerebral (Alam, 1994; Gemma, 1997; Imeri

1993; Krueger, 1994; Krueger, 1997; Shoham, 1989). Lo anterior se sustenta en el hecho de que las lesiones del área preóptica de conejos produce hipertermia, sin embargo, estas no alteran los cambios de la temperatura cerebral acoplados al sueño, pero reducen el SL, el sueño MOR y la amplitud de las ondas lentas durante el SL (Shoham, 1989). Por otro lado, se ha observado que la inyección i.c.v. de antagonistas para el receptor de IL-1, atenuan la respuesta del sueño inducida por IL-1 y tiene poco efecto sobre la respuesta febril inducida por muramíl péptidos (Imeri, 1993).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen, como hemos visto, pocos estudios sobre los efectos del estrés sobre el sueño en animales de laboratorio y ninguno de ellos ha sido capaz de establecer en que medida se altera éste durante el estrés a corto y a largo plazo, y mucho menos sobre los posibles mecanismos que median tales efectos.

Por otro lado, aún no ha sido determinada la función del sueño, pero tal parece que su cantidad y calidad son importantes para la salud y el bienestar de los humanos. Hay un consenso importante sobre su papel en la recuperación del SNC y sobre su regulación a través de las interacciones entre mecanismos neurales y bioquímicos. Existen varias razones por las que el sueño, como cualquier conducta, puede ser usado como un modelo para determinar las respuestas a una gran variedad de estresores. Primero, el sueño es una conducta definible y cuantificable por criterios establecidos y segundo, el sueño, al igual que otras conductas, representa la suma de múltiples sistemas. Estos sistemas pueden ser diferencialmente alterados en respuesta a los estresores. El grado en el cual la conducta de sueño-vigilia es alterada en respuesta a un estresor particular puede ser un indicador de la "magnitud" del estresor, de manera similar a la actividad del eje HHA (incremento en la concentración plasmática de ACTH y de glucocorticoides) que clásicamente ha sido usado para definir la respuesta al estrés. Finalmente, como el sueño es la suma de múltiples sistemas, cada uno puede verse como contribuidor, pero no esencial. Similarmente, las respuestas de los múltiples sistemas a los estresores pueden diferir de las alteraciones inducidas por el estresor sobre el ciclo sueño-vigilia determinadas por la naturaleza intrínseca del mismo, es decir por factores como el "tipo" de estresor y el tiempo de aplicación, por ejemplo. También es importante considerar el significado del estresor y la capacidad del individuo para tolerarlo.

El sueño, como una conducta, es susceptible a una gran variedad de estresores que lo alteran, sin embargo, los mecanismos precisos por los que tales alteraciones ocurren son desconocidos. A pesar de ello, una idea muy sugestiva, pero no evaluada aún, es que los efectos sobre el sueño podrían ser parte de la respuesta de estrés para compensar las demandas del estresor, es decir, el sueño podría cumplir un papel restaurador. Los estresores que alteran al sueño pueden ser caracterizados como resultado de grandes deman-

1993; Krueger, 1994; Krueger, 1997; Shoham, 1989). Lo anterior se sustenta en el hecho de que las lesiones del área preóptica de conejos produce hipertermia, sin embargo, estas no alteran los cambios de la temperatura cerebral acoplados al sueño, pero reducen el SL, el sueño MOR y la amplitud de las ondas lentas durante el SL (Shoham, 1989). Por otro lado, se ha observado que la inyección i.c.v. de antagonistas para el receptor de IL-1, atenúan la respuesta del sueño inducida por IL-1 y tiene poco efecto sobre la respuesta febril inducida por muramyl péptidos (Imeri, 1993).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen, como hemos visto, pocos estudios sobre los efectos del estrés sobre el sueño en animales de laboratorio y ninguno de ellos ha sido capaz de establecer en que medida se altera éste durante el estrés a corto y a largo plazo, y mucho menos sobre los posibles mecanismos que median tales efectos.

Por otro lado, aún no ha sido determinada la función del sueño, pero tal parece que su cantidad y calidad son importantes para la salud y el bienestar de los humanos. Hay un consenso importante sobre su papel en la recuperación del SNC y sobre su regulación a través de las interacciones entre mecanismos neurales y bioquímicos. Existen varias razones por las que el sueño, como cualquier conducta, puede ser usado como un modelo para determinar las respuestas a una gran variedad de estresores. Primero, el sueño es una conducta definible y cuantificable por criterios establecidos y segundo, el sueño, al igual que otras conductas, representa la suma de múltiples sistemas. Estos sistemas pueden ser diferencialmente alterados en respuesta a los estresores. El grado en el cual la conducta de sueño-vigilia es alterada en respuesta a un estresor particular puede ser un indicador de la "magnitud" del estresor, de manera similar a la actividad del eje HHA (incremento en la concentración plasmática de ACTH y de glucocorticoides) que clásicamente ha sido usado para definir la respuesta al estrés. Finalmente, como el sueño es la suma de múltiples sistemas, cada uno puede verse como contribuidor, pero no esencial. Similarmente, las respuestas de los múltiples sistemas a los estresores pueden diferir de las alteraciones inducidas por el estresor sobre el ciclo sueño-vigilia determinadas por la naturaleza intrínseca del mismo, es decir por factores como el "tipo" de estresor y el tiempo de aplicación, por ejemplo. También es importante considerar el significado del estresor y la capacidad del individuo para tolerarlo.

El sueño, como una conducta, es susceptible a una gran variedad de estresores que lo alteran, sin embargo, los mecanismos precisos por los que tales alteraciones ocurren son desconocidos. A pesar de ello, una idea muy sugestiva, pero no evaluada aún, es que los efectos sobre el sueño podrían ser parte de la respuesta de estrés para compensar las demandas del estresor, es decir, el sueño podría cumplir un papel restaurador. Los estresores que alteran al sueño pueden ser caracterizados como resultado de grandes deman-

das físicas (p.e. daño tisular, trauma, procesos infecciosos, ejercicio, cirugía mayor, frío, etc.) o psicológicas (p.e. combate, inmovilización, privación de sueño, eventos de la vida, duelo, amenaza perceptible, desastres, etc.) (Fig. 2). Como se había anteriormente, las respuestas psicofisiológicas del organismo ante los estresores pueden ser de relativamente corta (agudo) o prolongada duración (crónico)(Fig.2), no obstante, independientemente de si el estresor es físico o psicológico las alteraciones asociadas con el sueño pueden ser agudas o crónicas. Esto es de interés en términos de los mecanismos de mantenimiento y generación del sueño y pueden ser relevantes clínicamente en estudios de diversas patologías del sueño que contemplan al estrés como alguno de sus generadores (Hartmann, 1973).

A pesar de considerarse al estrés como uno de los principales desencadenantes de diversos trastornos del dormir (Healey, 1981; Kales, 1984; Cernovsky, 1984), e inclusive su manejo clínico como medida terapéutica general (Gillin, 1990), la investigación de sus efectos sobre el sueño ha sido aislada, muy dispersa e inclusive, los pocos estudios que hemos citado en el presente trabajo, no consideran a los tratamientos utilizados como estresores. La experiencia subjetiva, sufrida por casi todos, sugiere que el estrés de alguna manera altera el sueño, tanto en humanos como en otros mamíferos. De hecho, después de una situación estresante mostramos dificultades para conciliar el sueño, despertares recurrentes, insomnio, terminación temprana del sueño, fatiga, sensación de sueño no reconfortante, etc. La mayor cantidad de estudios sobre el binomio sueño-estrés se han dirigido principalmente hacia los efectos de diversas condiciones estresantes sobre las ensoñaciones (Corsi, 1994; Wright, 1987). Sin embargo, existe una importante cantidad de información acerca del efecto del estrés por privación de sueño sobre diversos aspectos del fenómeno del sueño, de hecho este tipo de estresor ha sido el más profusamente investigado, con el fin de determinar los métodos más adecuados de privación del sueño, sea total o selectiva, que involucren a la privación como único estresor y no mezclado con otras condiciones (Vogel, 1975; Rechtschaffen, 1989). Así, el estrés por privación de sueño produce un fenómeno de rebote caracterizado por un aumento en la duración total del sueño, aumentos en la duración promedio de cada uno de los episodios del SMOR, aumento moderado del número de episodios de SMOR, aumento en la eficiencia del sueño (menor número de despertares y latencia de sueño corta) y aumento del sueño delta en sus estadios III y IV.

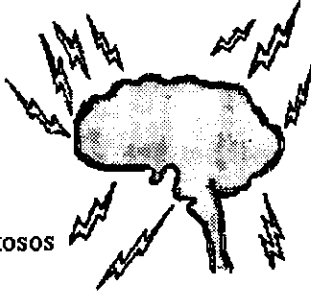
Aunque este campo ha sido poco explorado aún, representa una nueva aproximación al problema de la función del sueño e inclusive una aproximación más integrativa, debido simplemente a que los efectos del estrés, como hemos visto, involucren a todo el organismo. En este caso, los estímulos psicológicos y fisiológicos estresantes son usados como variables independientes y el patrón de sueño es investigado como variable dependiente o respuesta, es decir, se estudian las modificaciones o alteraciones que sufre el sueño y sus estadios, tanto cuantitativa como cualitativamente, como respuesta a los cambios ocurridos durante el período de vigilia precedente (Corsi, 1983).

ESTRESORES

INTENSIDAD
DURACION
CONTEXTO

FISICOS

INMOVILIZACION
CHOQUES
ELECTRICOS
EJERCICIO
DAÑO TISULAR
TRAUMA
PROCESOS INFECCIOSOS
CIRUGIA MAYOR
FRIO
CALOR
LUZ INTERMITENTE
LUZ CONTINUA
INMERSION



PSICOLOGICOS

EVENTOS DE LA VIDA
COMBATE (DERROTA)
PRIVACION DE SUEÑO
PRIVACION DE ALIMENTO
PRIVACION DE AGUA
DESASTRES
AMENAZAS PERCEPTIBLES
DUELO
SEPARACION

Fig. 2 Tipos de estresores y sus características. La presente clasificación tiene un alto grado de arbitraria si tomamos en cuenta que, en general, todos los estresores tienen un componente físico y uno psicológico o emocional. Sin embargo, para fines prácticos, podemos darle mayor peso a alguno de ellos y clasificarlo en cualquiera de los dos tipos.

Como se ha descrito arriba, los estímulos estresantes inducen un amplio rango de complejas alteraciones fisiológicas incluyendo incrementos de la actividad cerebral, debida al incremento del metabolismo neuronal (Benington, 1995) y reflejada en la utilización de glucosa en varias regiones cerebrales (De Bruin, 1990; Duncan, 1993), todo lo anterior nos permite hipotetizar lo siguiente.

5. HIPOTESIS

Si la exposición aguda a los estresores produce modificaciones en el organismo tanto a nivel central como a nivel periférico a través de la respuesta de estrés, entonces tanto la arquitectura como el ritmo circádico del ciclo sueño-vigilia serán posiblemente alterados por cada una de las condiciones estresantes. La dirección, magnitud y, en general, las características de dichas alteraciones dependerán de la naturaleza del estresor aplicado, así como por los efectos de la administración subcutánea de corticosterona, el producto final de la activación del eje HHA.

6. METODOLOGIA

Para responder a lo anterior, se evaluó el efecto de dos de los estresores más utilizados en estudios de estrés agudo (choques eléctricos en las patas e inmovilización por 2h), con la intención de determinar sus posibles efectos sobre el patrón de sueño-vigilia, tratando de correlacionarlos con los efectos de la corticosterona, considerada clásicamente como marcador principal de la actividad del sistema de estrés.

Los experimentos fueron realizados en ratas Wistar con peso de 350-500 g obtenidas del bioterio de la UAM-Iztapalapa. Los animales fueron colocados en un cuarto con temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), ciclo de luz-obscuridad 12:12 (la luz se prende a las 9:00 a.m. y se apaga a las 21:00 p.m.) agua y alimento estándar ad libitum. Se utilizaron 12 ratas adultas macho Wistar tomadas al azar que fueron implantadas crónicamente con un conjunto de electrodos para registro convencional de sueño bajo anestesia profunda con un cocktail de ketamina-xilacina-propiopromazina (imalgen-rompum-combelen) por vía intraperitoneal. Posterior a la asepsia de la cabeza se realizó una incisión de 2 cm aprox. en dirección antero-posterior a través de la región fronto-parietal, retirando los músculos fascia epicraneal y el periostio. Se fijaron 5 tornillos de acero inoxidable en la región fronto-parietal del cráneo. Con la siguiente distribución estereotáxica: dos bilaterales sobre las coordenadas del hipocampo, (desde bregma posterior 4 mm, lateral ± 3.2 mm), dos más, anteriores a bregma (anterior 2 mm y lateral ± 2.5 mm) y uno más en la región interparietal (Krieg, 1946; Timon-Laria, 1970). Se insertaron también alambres de acero inoxidable para registro del ECoG y alambres flexibles de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello para registro del EMG. Todos los electrodos fueron unidos a un conector de 9 entradas (5 cráneo- 4 músculo) que se fijó al cráneo con acrílico dental (ver Fig. 4).

Como se ha descrito arriba, los estímulos estresantes inducen un amplio rango de complejas alteraciones fisiológicas incluyendo incrementos de la actividad cerebral, debida al incremento del metabolismo neuronal (Benington, 1995) y reflejada en la utilización de glucosa en varias regiones cerebrales (De Bruin, 1990; Duncan, 1993), todo lo anterior nos permite hipotetizar lo siguiente.

5. HIPOTESIS

Si la exposición aguda a los estresores produce modificaciones en el organismo tanto a nivel central como a nivel periférico a través de la respuesta de estrés, entonces tanto la arquitectura como el ritmo circádico del ciclo sueño-vigilia serán posiblemente alterados por cada una de las condiciones estresantes. La dirección, magnitud y, en general, las características de dichas alteraciones dependerán de la naturaleza del estresor aplicado, así como por los efectos de la administración subcutánea de corticosterona, el producto final de la activación del eje HHA.

6. METODOLOGIA

Para responder a lo anterior, se evaluó el efecto de dos de los estresores más utilizados en estudios de estrés agudo (choques eléctricos en las patas e inmovilización por 2h), con la intención de determinar sus posibles efectos sobre el patrón de sueño-vigilia, tratando de correlacionarlos con los efectos de la corticosterona, considerada clásicamente como marcador principal de la actividad del sistema de estrés.

Los experimentos fueron realizados en ratas Wistar con peso de 350-500 g obtenidas del bioterio de la UAM-Iztapalapa. Los animales fueron colocados en un cuarto con temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), ciclo de luz-obscuridad 12:12 (la luz se prende a las 9:00 a.m. y se apaga a las 21:00 p.m.) agua y alimento estándar ad libitum. Se utilizaron 12 ratas adultas macho Wistar tomadas al azar que fueron implantadas crónicamente con un conjunto de electrodos para registro convencional de sueño bajo anestesia profunda con un cocktail de ketamina-xilacina-propiopromazina (inalgen-rompum-combelen) por vía intraperitoneal. Posterior a la asepsia de la cabeza se realizó una incisión de 2 cm aprox. en dirección antero-posterior a través de la región fronto-parietal, retirando los músculos fascia epicraneal y el periostio. Se fijaron 5 tornillos de acero inoxidable en la región fronto-parietal del cráneo. Con la siguiente distribución estereotáxica: dos bilaterales sobre las coordenadas del hipocampo, (desde bregma posterior 4 mm, lateral ± 3.2 mm), dos más, anteriores a bregma (anterior 2 mm y lateral ± 2.5 mm) y uno más en la región interparietal (Krieg, 1946; Timon-Laria, 1970). Se insertaron también alambres de acero inoxidable para registro del ECoG y alambres flexibles de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello para registro del EMG. Todos los electrodos fueron unidos a un conector de 9 entradas (5 cráneo- 4 músculo) que se fijó al cráneo con acrílico dental (ver Fig. 4).

Como se ha descrito arriba, los estímulos estresantes inducen un amplio rango de complejas alteraciones fisiológicas incluyendo incrementos de la actividad cerebral, debida al incremento del metabolismo neuronal (Benington, 1995) y reflejada en la utilización de glucosa en varias regiones cerebrales (De Bruin, 1990; Duncan, 1993), todo lo anterior nos permite hipotetizar lo siguiente.

5. HIPOTESIS

Si la exposición aguda a los estresores produce modificaciones en el organismo tanto a nivel central como a nivel periférico a través de la respuesta de estrés, entonces tanto la arquitectura como el ritmo circádico del ciclo sueño-vigilia serán posiblemente alterados por cada una de las condiciones estresantes. La dirección, magnitud y, en general, las características de dichas alteraciones dependerán de la naturaleza del estresor aplicado, así como por los efectos de la administración subcutánea de corticosterona, el producto final de la activación del eje HHA.

6. METODOLOGIA

Para responder a lo anterior, se evaluó el efecto de dos de los estresores más utilizados en estudios de estrés agudo (choques eléctricos en las patas e inmovilización por 2h), con la intención de determinar sus posibles efectos sobre el patrón de sueño-vigilia, tratando de correlacionarlos con los efectos de la corticosterona, considerada clásicamente como marcador principal de la actividad del sistema de estrés.

Los experimentos fueron realizados en ratas Wistar con peso de 350-500 g obtenidas del bioterio de la UAM-Iztapalapa. Los animales fueron colocados en un cuarto con temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), ciclo de luz-obscuridad 12:12 (la luz se prende a las 9:00 a.m. y se apaga a las 21:00 p.m.) agua y alimento estándar ad libitum. Se utilizaron 12 ratas adultas macho Wistar tomadas al azar que fueron implantadas crónicamente con un conjunto de electrodos para registro convencional de sueño bajo anestesia profunda con un cocktail de ketamina-xilacina-propiopromazina (imalgen-rompun-combelen) por vía intraperitoneal. Posterior a la asepsia de la cabeza se realizó una incisión de 2 cm aprox. en dirección antero-posterior a través de la región fronto-parietal, retirando los músculos fascia epicraneal y el periostio. Se fijaron 5 tornillos de acero inoxidable en la región fronto-parietal del cráneo. Con la siguiente distribución estereotáxica: dos bilaterales sobre las coordenadas del hipocampo, (desde bregma posterior 4 mm, lateral ± 3.2 mm), dos más, anteriores a bregma (anterior 2 mm y lateral ± 2.5 mm) y uno más en la región interparietal (Krieg, 1946; Timolaria, 1970). Se insertaron también alambres de acero inoxidable para registro del ECoG y alambres flexibles de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello para registro del EMG. Todos los electrodos fueron unidos a un conector de 9 entradas (5 cráneo- 4 músculo) que se fijó al cráneo con acrílico dental (ver Fig. 4).

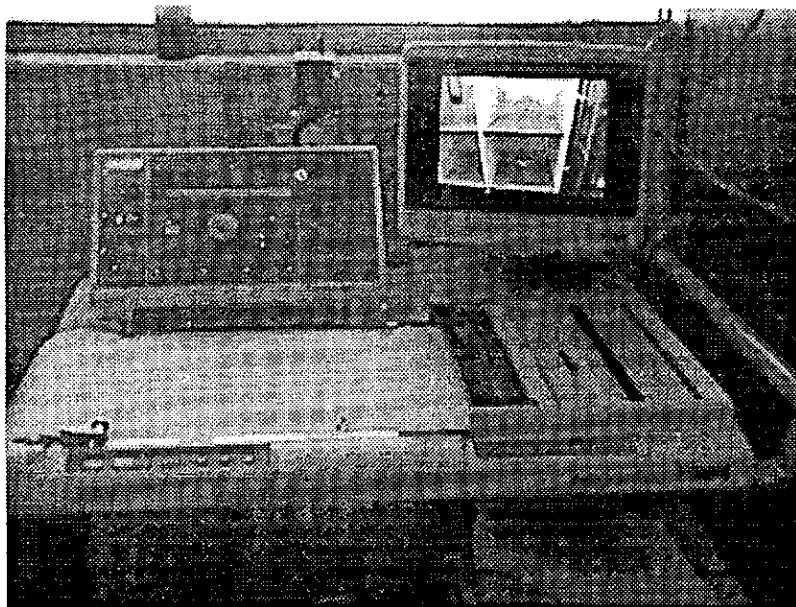


Fig. 3 Polígrafo para registro convencional de sueño.

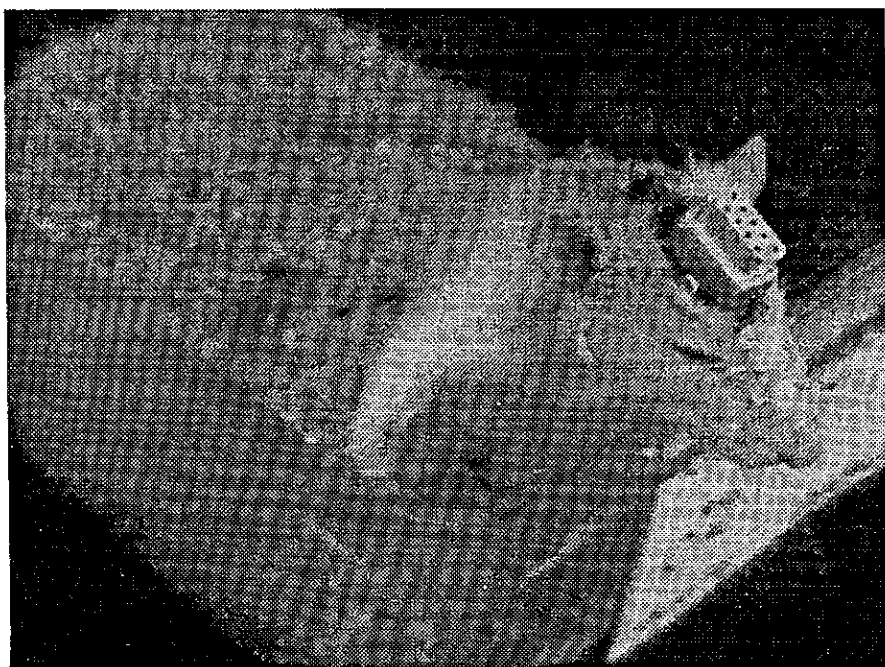


Fig. 4 Rata Wistar implantada para registro convencional de sueño.

Los animales permanecieron en recuperación postcirugía por al menos una semana en cajas de registro individuales (36X24X15 cm). Posteriormente se aplicó otra semana de habituación a las condiciones de manejo, que consistieron en la manipulación del animal y de registro por lo menos una hora al día, y en conectarlo al polígrafo (Neurofax Nihon Kohden modelo 4417A/K, ver Fig.3) al menos durante 24 h, a través de cables flexibles que comunican los electrodos y permiten el libre movimiento y acceso ilimitado a agua y comida. En el lapso de estas 24 h se realizaron tanto la selección de canales como los registros de prueba.

Procedimientos de registro

Posteriormente a la habituación se obtuvo un registro continuo de sueño basal de 24 h (control), iniciando al principio del periodo de luz (09:00 a.m.) y terminando al final de la fase de oscuridad del siguiente día (09:00 a.m.). Días después se les aplicó el siguiente conjunto de tratamientos en el mismo orden, cada uno de ellos al final del periodo de oscuridad, con un lapso de al menos 10 días entre cada uno de ellos, para inmediatamente después obtener los registros continuos de sueño de 24 h, iniciando y terminando de la misma manera que los registros basales. Los tratamientos experimentales consistieron en lo siguiente:

- 1) **CHOQUES ELECTRICOS EN LAS PATAS (CEP):** Se colocó cada rata en una cámara con piso electrificado (Fig. 7) y se les aplicaron choques eléctricos en las patas que los animales no pudieron evitar durante cinco minutos (aproximadamente 300 choques de intensidad 3 mA, duración 20 ms, frecuencia de 1/s).
- 2) **ADMINISTRACION DE CORTICOSTERONA (COR):** Se les inyectó corticosterona (0.2 mg/Kg en un volumen de 0.5 ml de aceite vegetal) subcutáneamente.
- 3) **INMOVILIZACION (IMV):** Se introdujo a la rata en un cilindro de plexiglas de 5 cm de diámetro y 16 cm de largo y con perforaciones de 0.5 cm de diámetro a todo lo largo de sus paredes, impidiéndole cualquier movimiento al bloquearse ambos extremos con malla de alambre (ver Figs. 5 y 6). En uno de los extremos, la malla tiene un orificio en el centro de manera que permite que la cola del animal salga por él. Cada animal permaneció en estas condiciones por un periodo de 2 horas.

Inmediatamente después de cada tratamiento experimental se iniciaron los registros de sueño durante 24 h, iniciando, como los registros basales, a las 9:00 a.m. y finalizando a la misma hora del día anterior.

Los registros se realizaron con una velocidad del papel de 3 mm/s y fueron evaluados visualmente en épocas de 10 s en un diseño ciego simple para cuantificar vigilia, sueño de ondas lentas I (SL I), sueño de ondas lentas II (SL II) y sueño MOR (SMOR) bajo los siguientes criterios electrofisiológicos (Fig. 8 B): La vigilia fue determinada por las oscilaciones electrográficas desincronizadas en la corteza y presencia de tono

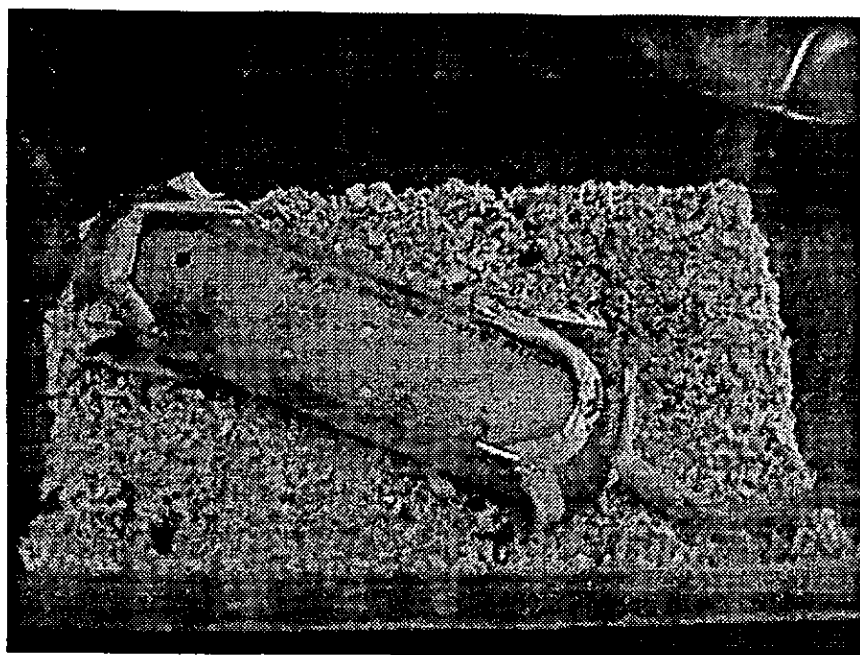


Fig. 5 Método de inmovilización a través del cilindro de plexiglas.

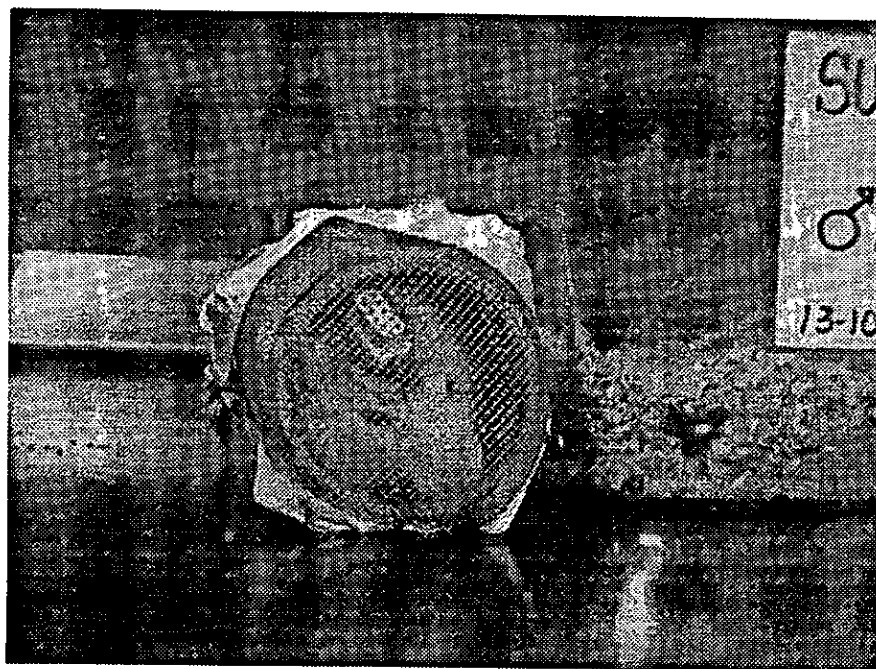


Fig. 6 Método de inmovilización a través del cilindro de plexiglas (vista frontal)

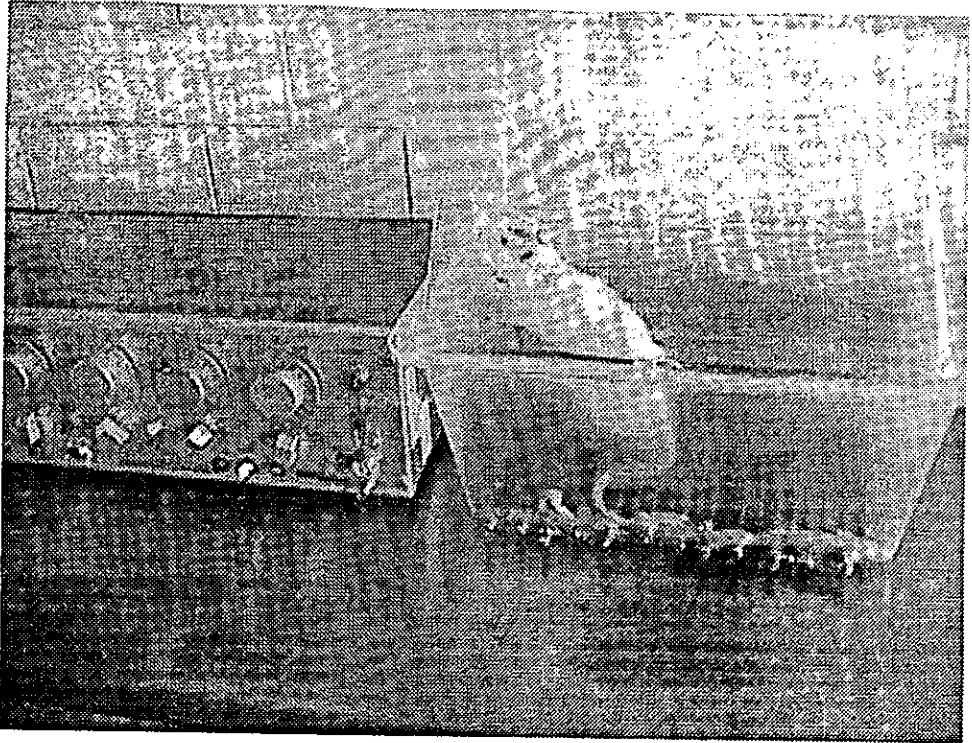


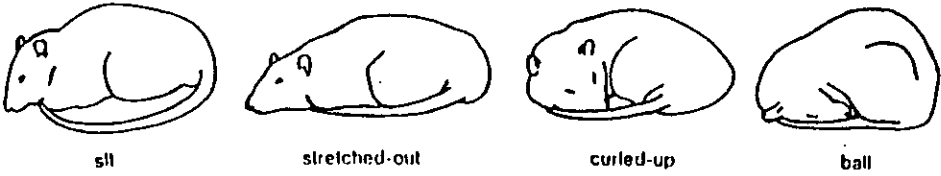
Fig. 7 Cámara con piso eléctricado utilizada para la aplicación de choques eléctricos en las patas.

muscular en el cuello. El SL I se determinó por la presencia de ondas lentas de alto voltaje con atenuación del tono muscular en relación a la vigilia y que correspondió a una condición de somnolencia. El SL II se determinó por la presencia de husos de sueño acompañados por ondas lentas constantes de alto voltaje en la corteza y atenuación o desaparición del tono muscular con relación a la vigilia, correspondiendo al sueño de ondas lentas profundo. El SMOR se caracterizó por la presencia de desincronización en el ECoG y por ausencia de tono muscular. El criterio mínimo para definir un cambio de estado, fue que el animal permaneciera en alguno de los cuatro estados electrofisiológicos anteriores por un período igual o mayor de 10 segundos. De tales registros se obtuvieron los siguientes parámetros:

- Tiempo total de sueño: tiempo en que el animal pasa dormido.
- Despertares intermitentes: número de despertares desde el inicio del registro hasta presentar el primer ciclo de sueño completo (hasta alcanzar el SMOR) con el fin de determinar dificultades para iniciar el sueño.
- Tiempo total de cada etapa: tiempo en que se permanece en vigilia, SL I, SL II o SMOR.
- Longitud promedio de los ciclos completos: Tiempo transcurrido desde el inicio de la etapa de SL I o II y el fin de la etapa de SMOR sin interrupción,
- Número de ciclos completos: número de ciclos que inician con un episodio de SL I o II y terminan en un episodio de SMOR sin interrupción
- Porcentajes por estadio: proporciones relativas de vigilia, SL I, SL II y SMOR expresado en porcentajes del tiempo total.
- Duración promedio de cada episodio de vigilia, SL I, SL II y SMOR.
- Número total de fases de cada etapa.
- Número total de cambios de etapa (transiciones), con el fin de determinar el nivel de fragmentación del sueño.
- Porcentajes por cada 3 h de cada etapa.
- Tiempo total de cada etapa por cada 3 h.
- Latencia de SL I: tiempo transcurrido desde el inicio del registro hasta la aparición del primer episodio de SLI.
- Latencia de SL II: tiempo transcurrido desde el inicio del SL I hasta la aparición del primer episodio de SL II.
- Latencia de SMOR: tiempo transcurrido desde el inicio del SL I hasta la aparición del primer episodio de sueño MOR.

Con los datos obtenidos de la evaluación de los registros en papel, se realizó el análisis estadístico mediante una ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis para determinar la posible significancia de las diferentes condiciones experimentales, cuando se encontraron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Dunn (post hoc) para determinar entre que tratamientos ocurrieron cambios significativos con respecto al grupo control (Zar, 1984).

A



B

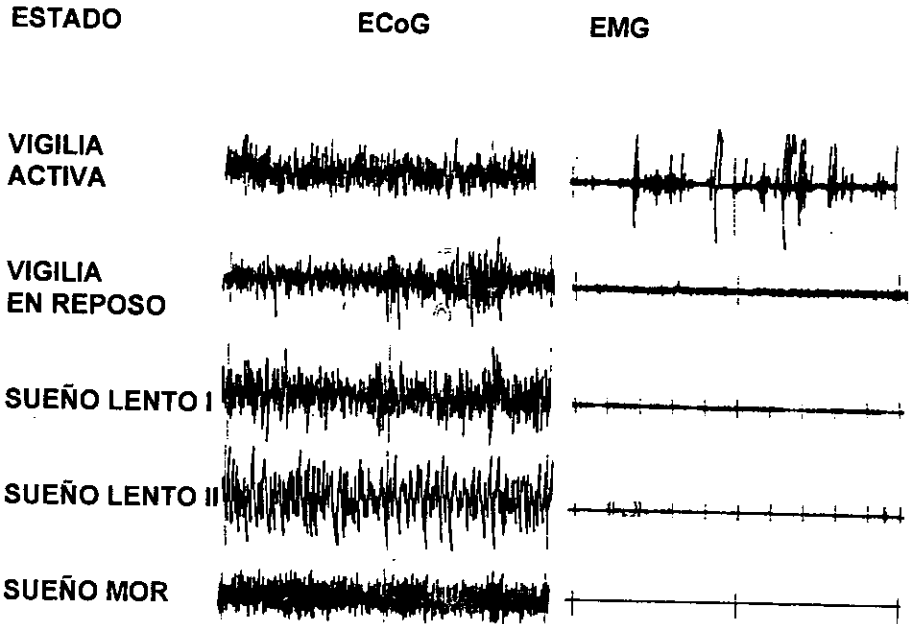


Fig. 8 A. Posturas conductuales características del sueño de la rata. B. Registro electrocorticográfico (ECoG) y electromiográfico (EMG) típico de los cinco estados del ciclo sueño-vigilia en la rata: vigilia (activa y en reposo), sueño de ondas lentas ligero o somnolencia (SL I), sueño de ondas lentas profundo (SL II) y sueño MOR o sueño paradójico (SMOR).

7. RESULTADOS

La distribución de los estados de vigilia muestran cantidades similares en los controles basales a las encontradas anteriormente en diversos estudios. Así, las ratas control mostraron un promedio de vigilia cercano al 40% y un 60% de sueño total. Otros investigadores han encontrado valores de sueño total que van de 76.8% (Hooldstock, 1971), 64.2% (Takeuchi, 1970) y 57.7% (Matsumoto, 1967). Por etapa, nosotros encontramos un 46 % de SLII, otros autores han encontrado 67% (Clancy, 1978), 47% (Takeuchi, 1970) y 49.6% (Matsumoto, 1967) para registros de 24 hrs. Las discrepancias parecen deberse a las cantidades de SL I. Para el SLI se han encontrado porcentajes de 13% (Clancy, 1978) y 14.9% (Takeuchi, 1970) y en nuestro caso 8%. El tiempo de SMOR fue de 7% similar al 8.1 (Matsumoto, 1967), 9% (Clancy, 1978), pero mucho menor que el 17.2% (Takeuchi, 1970). Tales diferencias pueden deberse a que en dichos estudios los registros se llevaron a cabo con luz continua, periodos de adaptación muy cortos u observaciones en periodos muy tempranos de la mañana, mientras que en nuestro caso, el ciclo fue de 12 luz-12 oscuridad y las ratas estuvieron completamente habituadas ya que se registraron en su misma caja y viviendo prácticamente en el cuarto de registro.

Los resultados de los tres tratamientos se encuentran resumidos en la Tabla 1 y muestran diferencias, sobre todo entre el tratamiento con corticosterona y los choques eléctricos en las patas con respecto a la inmovilización. Todas las comparaciones que se mencionan a continuación están en relación a los registros basales control:

TRANSICIONES: los tres tratamientos muestran incrementos significativos en el número de cambios de una etapa a otra cualquiera, lo que implica una mayor fragmentación del sueño (Fig. 9).

DESPERTARES: el número de despertares antes de completar un ciclo de sueño (hasta alcanzar un episodio de SMOR), se incrementa significativamente hasta en un 100% en el caso de los CEP y la COR, mientras que la IMV no altera significativamente este parámetro (Fig 10).

LATENCIAS: el grupo tratado con CEP mostró un retardo significativo en la aparición del SL I, mientras que en los otros casos no hubo cambios significativos. Con respecto a la aparición del SL II, solo el grupo tratado con COR mostró un incremento significativo. La latencia de sueño MOR se incremento significativamente hasta en un 100% en el caso del tratamiento con CEP y de cerca del 50 % en el caso de la COR. Ninguno de estos parámetros se ve alterado por la IMV (Fig. 11).

NUMERO DE FASES: ningún tratamiento altera el número de episodios ni de vigilia ni de SLI, mientras que solo la IMV incrementa ligera, pero de manera significativa, los episodios de SL II. Los periodos de SMOR muestran ligeros incrementos significativos con los CEP y hasta en un 25% con la IMV (Fig.12).

PORCENTAJES PROMEDIO POR ETAPA Y PORCENTAJE DE CAMBIO: la cantidad relativa de vigilia no se altera por el estrés con CEP, mientras que con la COR muestra una disminución moderada pero significativa (aprox. 20%) y más marcada con la IMV (35%). En relación al SL I, se manifiesta un ligero incremento significativo (aprox. 20%) con los CEP, sin alteración alguna con los demás tratamientos. El por-

TABLA 1. Efectos sobre el ciclo sueño-vigilia inducidos por: choques eléctricos en las patas (CEP); tratamiento con corticosterona (COR) y 2 h de inmovilización (IMV). Los valores se expresan como las medias \pm D.S. para cada grupo, n= número de animales. Kruskal-Wallis seguida de Dunn *P< 0.05 **P< 0.01 ***P<0.005.

| ESTADO | PARAMETROS | CON | CEP | COR | IMV |
|--------------|------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| V | PORCENTAJE TOTAL | 40 \pm 1.15 | 37.5 \pm 4.43 | 33.8 \pm 3.62* | 27.13 \pm 4.44** |
| | No. DE FASES (PH) | 91.33 \pm 10.9 | 86.9 \pm 14.6 | 96 \pm 13.3 | 75.83 \pm 11.76* |
| | DURACION MEDIA/PH(min) | 6.87 \pm 3.18 | 6.62 \pm 1.92 | 5.88 \pm 1.15 | 5.35 \pm 0.69 |
| SL I | PORCENTAJE TOTAL | 7.55 \pm 1.1 | 9.34 \pm 1.05** | 8.24 \pm 1.11 | 7.27 \pm 1.8 |
| | No. DE FASES (PH) | 58.33 \pm 17.3 | 71.2 \pm 8.96 | 68.22 \pm 25.3 | 57.33 \pm 17.14 |
| | DURACION MEDIA/PH(min) | 1.95 \pm 0.36 | 1.9 \pm 0.28 | 1.87 \pm 0.27 | 1.89 \pm 0.24 |
| | LATENCIA(min) | 13.48 \pm 3.59 | 22 \pm 3.78*** | 23.45 \pm 19.42 | 18.02 \pm 9.23 |
| SL II | PORCENTAJE TOTAL | 46.41 \pm 1.6 | 45.48 \pm 3.85 | 49.89 \pm 2.42 | 54.5 \pm 4.94* |
| | No. DE FASES (PH) | 96.58 \pm 10.29 | 105 \pm 14.5 | 101.33 \pm 8.21 | 114.33 \pm 6.25** |
| | DURACION MEDIA/PH(min) | 6.79 \pm 1.18 | 6.52 \pm 0.84 | 6.54 \pm 0.88 | 7.54 \pm 2.25 |
| | LATENCIA (min) | 35.19 \pm 9.41 | 48.43 \pm 22.01 | 62.5 \pm 14.7*** | 36.02 \pm 14.62 |
| SMOR | PORCENTAJE TOTAL | 6.04 \pm 0.8 | 7.68 \pm 0.56* | 7.27 \pm 0.76 | 11.1 \pm 0.85** |
| | No. DE FASES (PH) | 60.41 \pm 4.9 | 72.27 \pm 7.64* | 64.66 \pm 8.44 | 86.66 \pm 7.76** |
| | DURACION MEDIA/PH(min) | 1.6 \pm 0.029 | 1.67 \pm 0.23 | 1.54 \pm 0.17 | 1.67 \pm 0.12 |
| | LATENCIA (min) | 72.6 \pm 17.7 | 150.95 \pm 50.8*** | 126.55 \pm 21.2*** | 92.33 \pm 68.8 |
| TRANSICIONES | | 276.18 \pm 26.04 | 338.36 \pm 23.17*** | 331.5 \pm 19.73*** | 324.83 \pm 18*** |
| DESPERTARES | | 4.917 \pm 1.22 | 10.09 \pm 2.5*** | 11 \pm 2.6*** | 6.50 \pm 3.51 |
| MUESTRA | | n=12 | n=12 | n=9 | n=8 |

TRANSICIONES

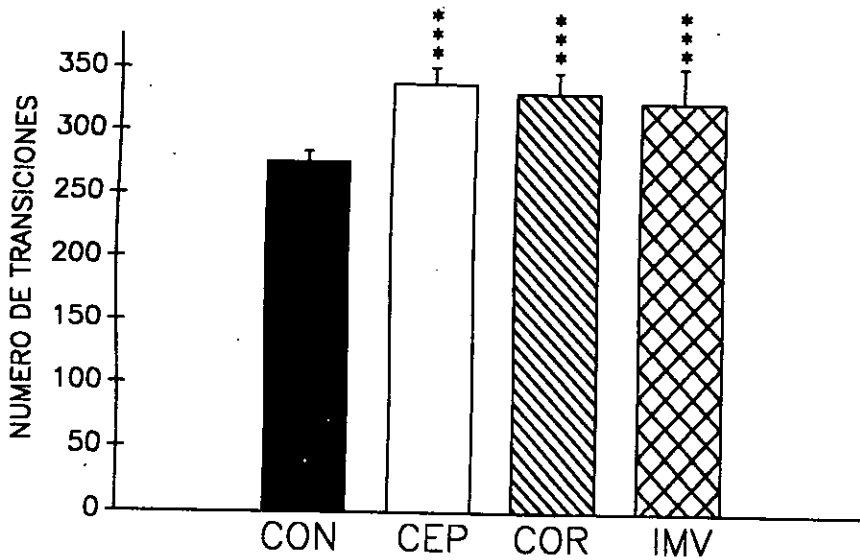


Fig. 9 Comparación del número del número de transiciones totales de una a otra etapa cualquiera durante las 24 h de registro. Cada barra representa la media \pm E.E.M. de cada grupo. CON= Control (n=12), CEP= Choques eléctricos en las patas (n=12), COR= corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, ***p < 0.005. Notese un incremento significativo en los tres tratamientos para este parámetro en relación al control.

DESPERTARES ANTES DEL PRIMER SMOR

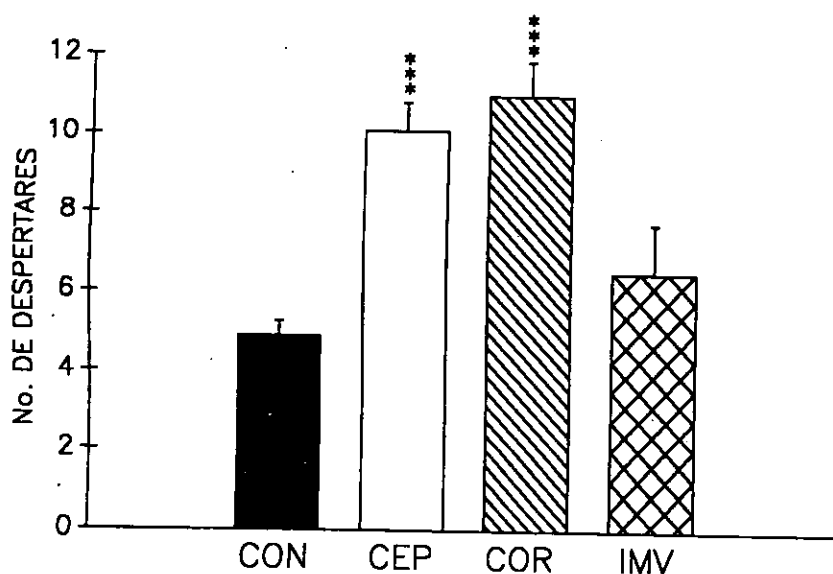


Fig. 10 Comparación del número de despertares antes de la aparición del primer sueño MOR. Cada barra representa la media \pm E.E.M. para cada grupo. CON= Control (n=12), CEP= Choques eléctricos en las patas (n=12), COR= corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, ***p < 0.005. Notese un incremento significativo de hasta 100% en los grupos CEP y COR para este parámetro en relación al grupo control.

LATENCIAS DE SUEÑO

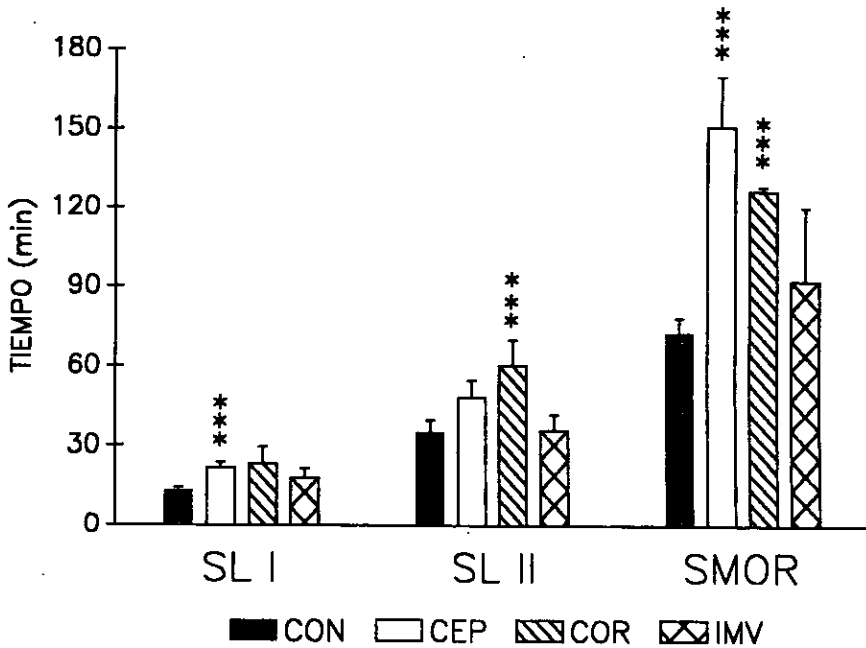


Fig. 11 Comparación de las latencias de SL I, SL II y SMOR. Cada barra representa el tiempo promedio \pm E.E.M. para cada grupo. CON= Control (n=12), CEP= Choques eléctricos en las patas (n=12), COR= corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, ***p < 0.005. Note se un incremento significativo en la latencia tanto de SL I como de SMOR, de hasta 100% en este último caso, para el grupo CEP. Mientras que el grupo COR muestra incrementos significativos en la latencia de SL II y SMOR, de hasta 50% para este último caso, todo ello en relación al control basal.

NUMERO DE FASES

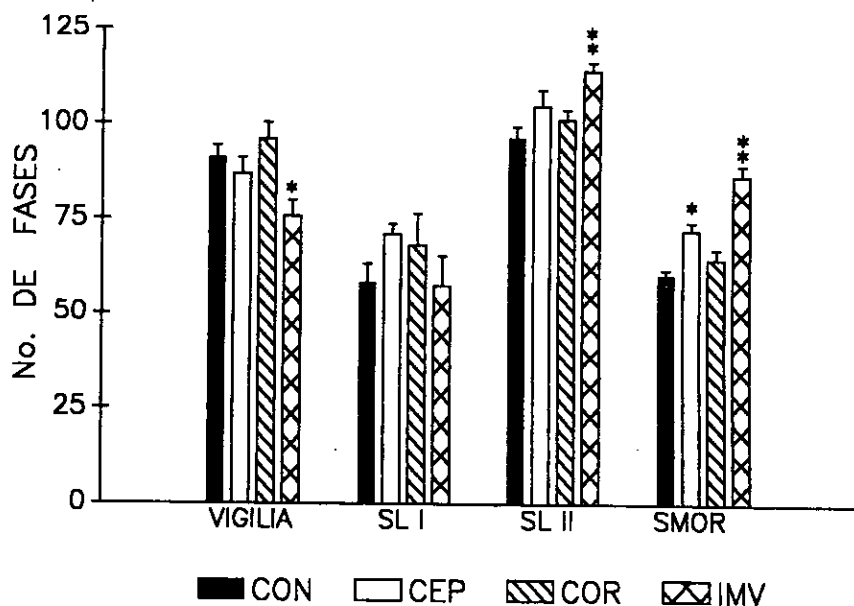


Fig. 12 Comparación del número de fases totales para cada etapa durante el registro de 24 h. Cada barra representa la media \pm E.E.M. de cada grupo. CON= Control (n=12), CEP= Choques eléctricos en las patas (n=12), COR= corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, *p < 0.05, **p < 0.005. Notese un decremento significativo del número de fases de vigilia y de incrementos significativos tanto en el número de episodios de SL II como en el de SMOR en el grupo IMV. En este último parámetro el grupo CEP también muestra un incremento, aunque moderado.

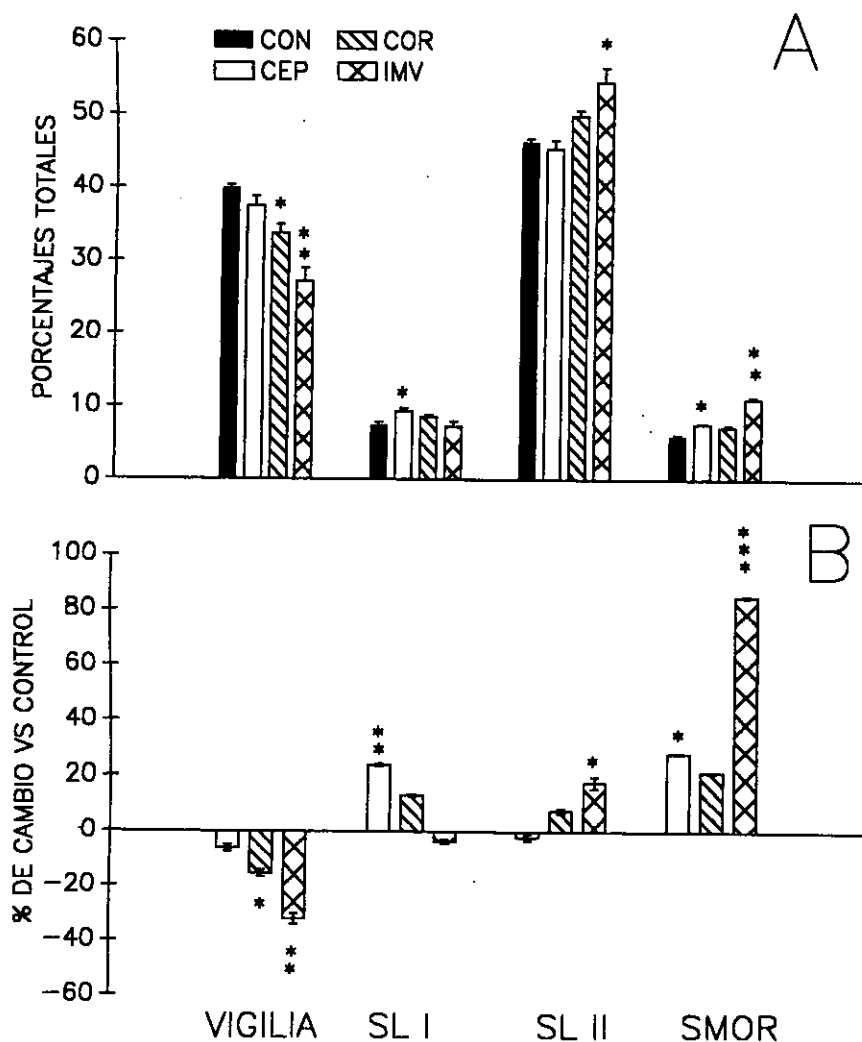


Fig. 13 Panel A: comparación de los porcentajes totales por etapa durante el registro de 24 h. Panel B: comparación de los porcentajes de cambio en relación al control. Cada barra representa la media \pm E.E.M. de cada grupo. CON= Control (n=12), CEP= Choques eléctricos en las patas (n=12), COR= corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$. Note la disminución de cerca de 20 y 35% en la cantidad relativa de vigilia para los grupos COR e IMV respectivamente. Los incrementos cercanos al 20% en los porcentajes de SL I y SMOR en el grupo CEP y los aumentos en el SL II (cerca del 30%) y SMOR (80%) en el grupo IMV.

centaje de SL II aumenta cerca del 30% con la IMV, mientras que el SMOR se incrementa en cerca del 80% y ligeramente (cerca del 20%), pero de manera significativa, con los CEP (Fig. 13 A y B).

EVOLUCION DE CADA ETAPA POR PERIODOS DE 3 h: durante las primeras 3 h la vigilia no se vio alterada, sin embargo, en las siguientes 3 h se observa un ligero incremento de esta etapa con la COR y una ligera disminución con la IMV, en este último caso, se establecen decrementos, siempre cercanos al 50% en relación al control, con una importante continuidad desde las 12 hrs después del tratamiento hasta las 24 h totales de registro de registro (Fig. 14). La evolución del SLI no muestra alteraciones significativas para ningún tratamiento salvo una disminución significativa en el grupo IMV luego de 6 h de registro (Fig. 15).

Para el caso del SL II, se observaron importantes modificaciones bien establecidas durante prácticamente las 24 h de registro. El SL II muestra aumentos significativos durante las siguientes 21 h después del estrés por IMV, alcanzando hasta un 65% de incremento en las primeras 6 hrs de la etapa oscura. La COR produjo ligeras fluctuaciones significativas, con una disminución a las 6 h y un incremento a las 12 h después del tratamiento (Fig. 16).

El desarrollo del SMOR se alteró en todos los grupos durante las primeras 3 h después de cada tratamiento, mostrando una disminución del porcentaje de esta etapa durante las primeras 9 h, y un rebote de SMOR solo significativo, cerca del 30 %, a las 18 h de registro. La COR solo incremento el porcentaje de SMOR durante las primeras 3 h, cerca del 100% mientras que con la IMV hay un ligero decremento. Desde las siguientes 6h hasta las 24 h se observa un importante rebote del SMOR que se mantiene y alcanza significancia desde la 9 a las 21 h de registro, sobresaliendo estos efectos en las primeras 9 h del periodo de oscuridad, alcanzando incrementos entre 100 y 120% (Fig. 17).

Estas alteraciones circádicas se observan con mayor claridad en las Figs. 18 y 19. Donde observamos disminución del tiempo de vigilia por efecto de la IMV tanto en la etapa de luz como en la oscuridad, mientras que los CEP solo tienen este efecto durante la oscuridad (Fig. 18A). El SL I no se ve afectado por ninguno de los tratamientos, sin embargo existe una tendencia a incrementarse por efecto de los CEP (Fig. 18B). En el caso del tiempo de SL II, este muestra incrementos en la luz y la oscuridad a efecto de la IMV sin alterarse por los otros tratamientos (Fig. 19A). El tiempo de SMOR aumento con la IMV tanto en la luz como en la oscuridad (Fig. 19B), mientras que los CEP lo disminuyen moderadamente durante la luz para incrementarse posteriormente durante la oscuridad, también de manera moderada, aparentemente a efecto como un rebote tardío (Fig 19B).

VIGILIA

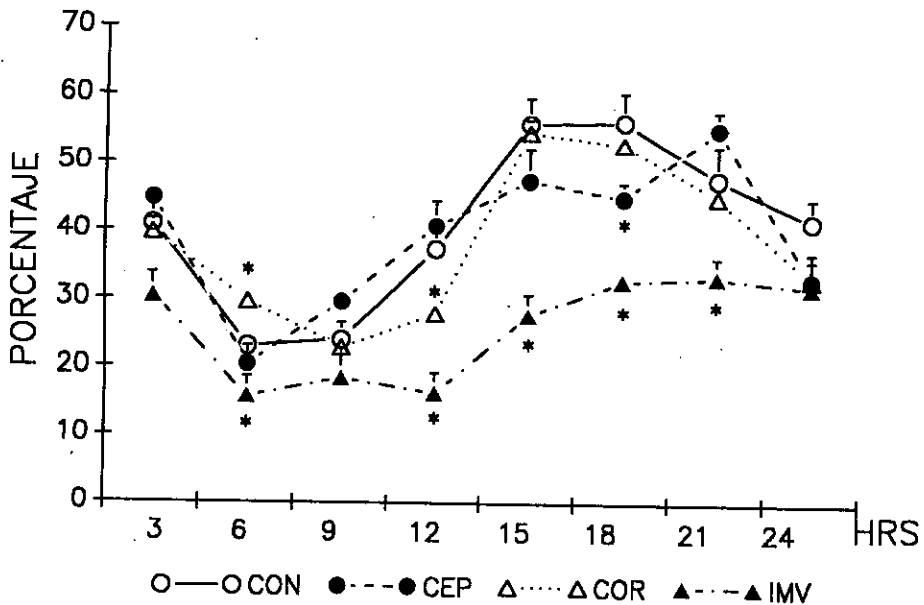


Fig.14 Desarrollo de la vigilia durante las 24 h de registro. Cada punto representa el porcentaje promedio \pm E.E.M. de cada grupo por periodos de 3 h. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, *p<0.05. Notese el aplanamiento de la curva debido a la disminucion constante de la vigilia en el grupo IMV.

SL I

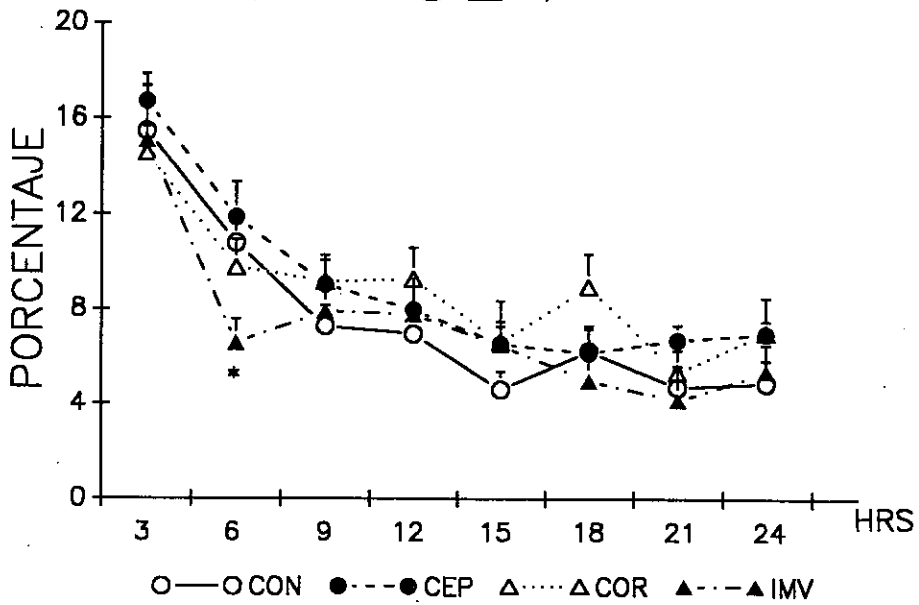


Fig. 15 Desarrollo del SL I durante las 24 h de registro. Cada punto representa el porcentaje promedio \pm E.E.M. de cada grupo por periodos de 3 h. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, * $p < 0.05$.

SL II

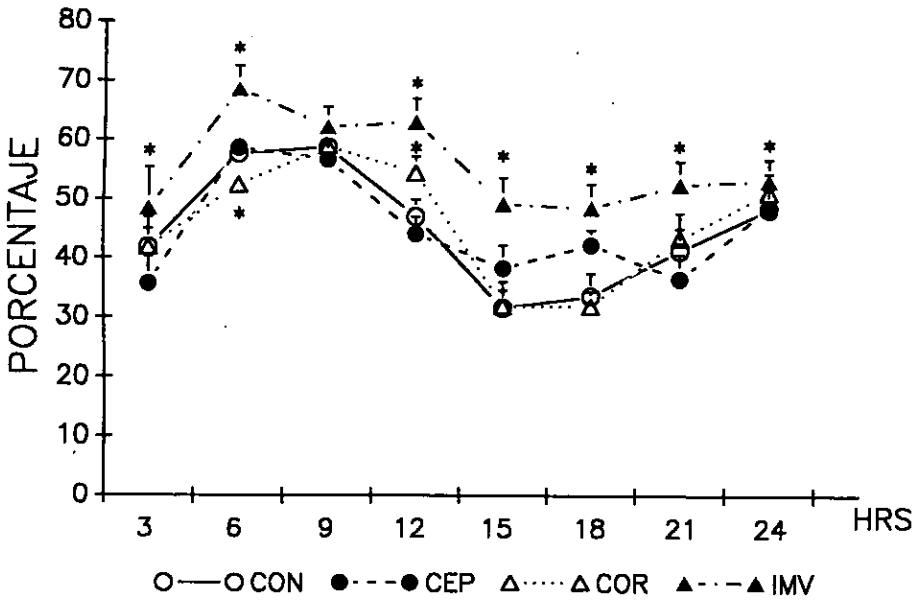


Fig. 16 Desarrollo del SL II durante las 24 h de registro. Cada punto representa el porcentaje promedio \pm E.E.M. de cada grupo por periodos de 3 h. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, * $p < 0.05$. Notese el incremento constante del SL II en el grupo IMV.

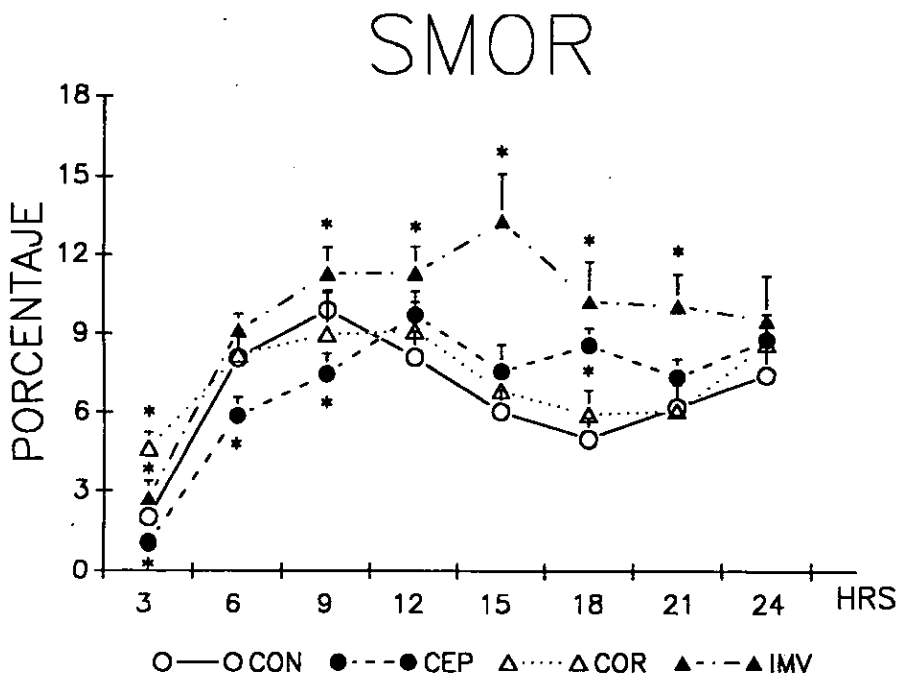


Fig. 17 Desarrollo del SMOR durante las 24 h de registro. Cada punto representa el porcentaje promedio \pm E.E.M. de cada grupo por periodos de 3 h. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, * $p < 0.05$. Note se un aumento en la amplitud de la curva debido al incremento continuo del SMOR en el grupo IMV durante las 24 h de registro y el rebote de SMOR en el periodo de oscuridad después de su disminución inicial en el grupo CEP.

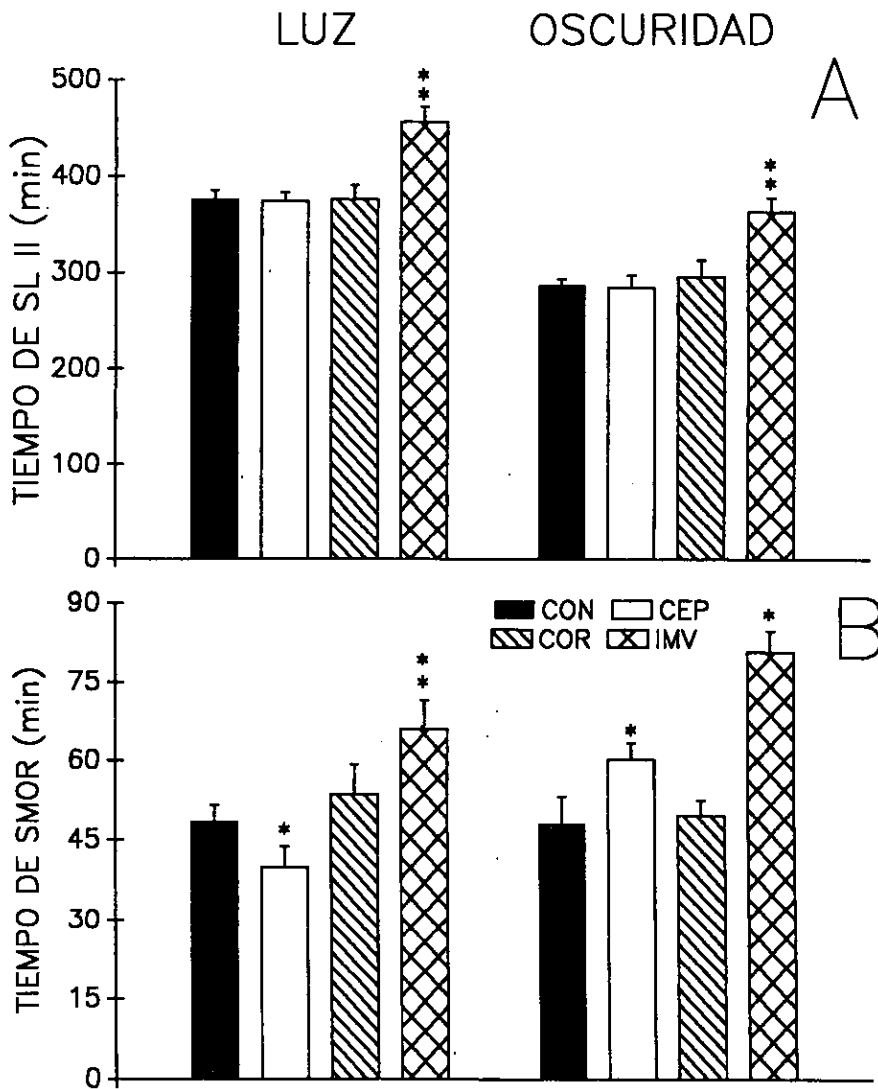


Fig. 19 Tiempo total de: SL II (panel A) y SMOR (panel B) durante los periodos de luz-oscuridad. Cada barra representa el tiempo promedio en minutos \pm E.E.M. de cada grupo. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, *p<0.05, **p<0.01. Notense los incrementos del SL II y de SMOR tanto en la etapa de luz como en la etapa de oscuridad en el grupo IMV, así como la moderada disminución del SMOR durante la etapa de luz en el grupo CEP y un posterior incremento en la etapa de oscuridad y de mayor actividad para la rata.

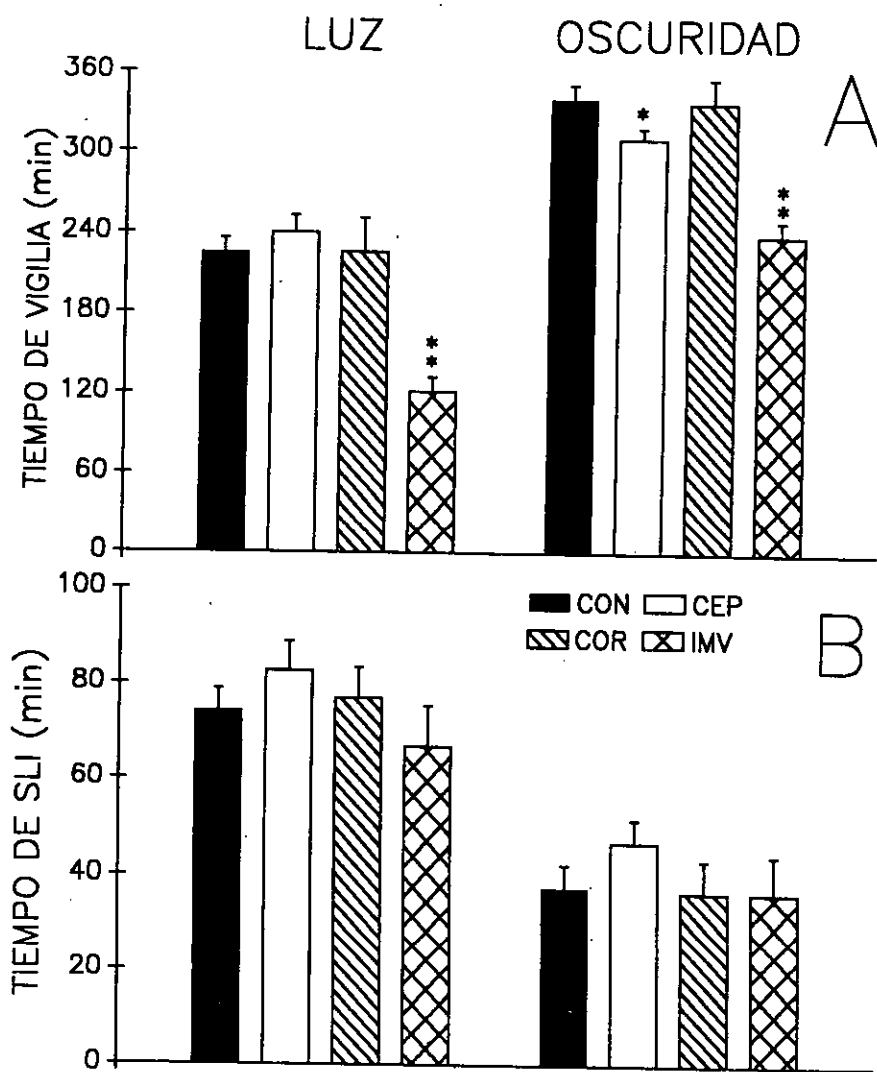


Fig. 18 Tiempo total de: vigilia (panel A) y SL I (panel B) durante los periodos de luz-oscuridad. Cada barra representa el tiempo promedio en minutos \pm E.E.M. de cada grupo. CON=control (n=12), CEP=choques eléctricos en las patas (n=12), COR=corticosterona (n=9), IMV= inmovilización 2 h (n=8). Kruskal-Wallis seguida de Dunn, *p<0.05, **p<0.01. Notese una disminución moderada de la vigilia en el grupo CEP durante la etapa de oscuridad y de mayor actividad para la rata y una disminución de la vigilia tanto en la etapa de luz como en la etapa de oscuridad en el grupo IMV. Así como una tendencia a incrementarse el SL I en el grupo CEP tanto en la etapa de luz como en la etapa de oscuridad sin alcanzar significancia.

8. DISCUSION

En resumen, los resultados en relación al estrés por IMV aplicado al final de la fase oscura, indican menores porcentajes de vigilia, sin modificación alguna en el número de despertares e incrementos consistentes tanto en los porcentajes de SL II como del SMOR, sobre todo en la fase oscura, en donde la rata presenta su mayor actividad, sin embargo, también se observa una mayor fragmentación, al aumentar el número de transiciones, debidas principalmente a la aparición de una cantidad significativamente mayor de episodios de SL II con la misma duración promedio. En el caso del estrés por CEP, los resultados corroboran la información anecdótica. La estructura del sueño de las ratas estresadas con CEP muestra un sueño de relativamente menor calidad, debido a los incrementos en los despertares, en las latencias del SLI y de SMOR, así como un mayor porcentaje del sueño ligero (SLI) y un retraso en la distribución circadiana del SMOR durante las siguientes 9 hrs después de la presentación del estresor, es importante notar que los efectos de privación parcial del SMOR inducido por los CEP producen un rebote durante la fase oscura, luego de su disminución inicial durante las primeras 9 h de registro. Por otro lado, la corticosterona muestra ligeros efectos sobre el sueño, reflejados en un decremento en la vigilia que se dispersa en incrementos no significativos tanto de SLII como de SMOR, también se observan incrementos en el número de despertares, en el número de transiciones y en las latencias tanto de SLII como de SMOR, lo que indicaría una fragmentación y por lo tanto, una menor calidad del sueño.

En general, los resultados del presente trabajo son consistentes con los efectos inespecíficos del estrés que se han observado en otros fenómenos. De ello se corrobora nuestra hipótesis y se desprende que los efectos del estrés dependen de la naturaleza del estresor, de ahí, que mientras que la inmovilización por 2 h incrementa los porcentajes tanto del SL II y del SMOR (18 y 80% respectivamente) a costa de una disminución de la vigilia del 46.5%, los choques eléctricos en las patas incrementan modestamente el SL I y el SMOR (23 y 28% respectivamente) sin alterar significativamente a la vigilia y al SL II. Por otro lado, los efectos de la administración de corticosterona sobre el sueño solamente disminuye a la vigilia en un 29%, sin tener impacto significativo sobre las diferentes etapas del sueño.

La experiencia cotidiana sugiere que el estrés produce dificultades para conciliar el sueño, despertares frecuentes, terminación temprana del sueño y sensación de cansancio al despertar. Los dos primeros parámetros pueden ser compatibles con las latencias y los despertares antes del primer SMOR en la rata y coinciden únicamente con los efectos producidos por los choques eléctricos y la administración de corticosterona. En este sentido, en el caso de los CEP, se incrementan las latencias de SLI y de SMOR en un porcentaje del 63 y del 108% respectivamente. Además de un incremento de más del 100% en el número de despertares antes de completar un ciclo de sueño. Por otra parte, la administración de corticosterona incrementa las latencia de SLII y de SMOR en cerca del 78 y 75% respectivamente, mientras que los despertares antes del primer SMOR se incrementan hasta en un 124%. Así, mientras que el estrés por IMV

puede considerarse como inductor del sueño, los CEP y la COR lo alteran en sentido negativo. Sin embargo, en el caso de la IMV, existen ciertos matices, si bien se ha sugerido que tiene efectos somnógenicos (Cespuglio, 1995), esto no puede hacerse extensivo a otros estresores, como lo demuestran los CEP. Además, los efectos de la IMV se hacen más notables durante la etapa de oscuridad, cuando naturalmente la rata esta en su mayor actividad, esto implica el abandono de esta actividad por la necesidad de dormir inducida por la IMV. Si bien, en la rata lo anterior no modificaría en gran medida su vida diaria, ya que nada la forza a cumplir su actividad y puede continuar dormida a efecto de la IMV, en el caso del humano, si dicho efecto se produjese, las presiones sociales y de trabajo no permitirían continuar durmiendo, lo que posiblemente generaría somnolencia diurna, alterando sus capacidades y habilidades durante su labores cotidianas. Así, en un sentido o en otro, a partir de nuestros resultados, puede concluirse que el estrés agudo altera el ciclo sueño-vigilia de manera negativa, por un lado incrementa sobremanera la necesidad del sueño y por otra disminuye su calidad.

A pesar de que la función del sueño todavía no ha terminado de ser entendida, parece ser que la cantidad y la calidad adecuadas del sueño son importantes para la salud y el bienestar tanto del humano como de otros animales. Estos resultados hacen evidentes que el ciclo sueño-vigilia, tanto en su cantidad como en su calidad, pueden ser modificados diferencialmente por las diversas condiciones de estrés sufridas durante la vigilia, posiblemente a través de las interacciones recíprocas entre los múltiples sistemas involucrados en todo el proceso, como se ha observado en otro tipo de estudios (Shephard, 1997), además y de acuerdo a nuestros resultados, estas modificaciones no son mediadas totalmente por la corticosterona y posiblemente dependan no solo de la naturaleza del estresor sino también del estado fisiológico del organismo al momento de enfrentarse al mismo. Como se mencionó al principio, actualmente el estado de salud (o el mantenimiento de la homeostasis) es visualizado como el resultado tanto de una correcta reactividad ante diferentes estresores internos o ambientales como de una armónica secuencia y manifestación de los ritmos en las funciones fisiológicas (Cardinali, 1994; Dijk, 1995; Moore-Ede, 1983). Nuestros resultados permiten suponer que si las condiciones de estrés agudo llegan a convertirse en condiciones de estrés crónico, sea porque permanezcan de manera continua o intermitentemente, sus efectos sobre el sueño, tanto en la arquitectura como en la ritmicidad del ciclo sueño-vigilia, también pueden establecerse y llegar a generar trastornos reconocidos, sobre todo dentro del grupo de las disomnias, en sus tres divisiones (trastornos intrínsecos, extrínsecos y del ritmo circadiano). Así las características de dichos trastornos dependerán no solo de las características de cada estresor sino también de la capacidad fisiológica del individuo en términos de una adecuada reactividad y de una apropiada plasticidad de los ritmos de sus funciones fisiológicas. Los mecanismos que generan estas modificaciones han sido poco estudiados, lo que abre una amplio campo de estudio para su investigación básica y clínica, sobre todo por considerarse al estrés como un importante generador de los trastornos del sueño (Fig.20).

El común denominador por el cual varios aspectos de la vigilia, entre ellos el estrés, pueden incrementar la deuda de sueño, podría ser el incremento del metabolismo neuronal (Benington, 1995) reflejado en la utilización de glucosa (De Bruin, 1990; Duncan, 1993) y en la expresión de c-Fos en varias regiones cerebrales (Duncan, 1993). En ese sentido, como se mencionó anteriormente, las situaciones de estrés inducen una amplia variedad de cambios a nivel sistémico y central (Gray, 1991) y particularmente sobre la expresión génica del núcleo paraventricular parvocelular (Young, 1992), dichos cambios muy posiblemente modifican la interacción tanto de los neurotransmisores como de los neuromoduladores que participan en la fisiología del sueño para finalmente alterarlo. En los últimos años la relación entre los diferentes componentes del eje HHA y el sueño ha empezado a generar un gran interés (Friess, 1995).

Por otro lado, el ritmo sueño-vigilia es un ritmo circadiano persistente en condiciones constantes en humanos (Czeisler, 1980; Murphy, 1996) y en no-humanos (Van Gool, 1987). En este ritmo, la sincronización de los estados de sueño también muestran un patrón circadiano (Van Gool, 1987; Weitzman, 1980). La propensión del SL (Van Gool, 1987) y del SREM (Weitzman, 1980) exhiben una periodicidad circadiana: el SL es más prominente durante la tarde mientras que el SREM lo es en el sueño de la mañana.

Los componentes que generan y mantienen estos ritmos circádicos, son sincronizados por periodicidades geofísicas, fundamentalmente el ciclo diario de luz-oscuridad (Murphy, 1996; Wever, 1989). Este efecto del ciclo luz-oscuridad es ejecutado a través de complejas conexiones neuroanatómicas mediadas por factores neuroquímicos. Actualmente, solo conocemos los rudimentos de estos circuitos neurales. Los más importantes componentes que generan y mantienen los ritmos circádicos en mamíferos son el núcleo supraquiasmático (NSQ)(Klein, 1991; Murphy, 1996; Ralph, 1990) y la glándula pineal (Klein, 1991). De hecho, diversos trabajos sugieren que mientras el NSQ podría ser el generador de los ritmos circádicos de los mamíferos, la glándula pineal podría ser responsable de la comunicación de la señal de sincronización al resto del organismo vía melatonina (MEL)(Reiter, 1991, Cassone, 1993) que se ha propuesto como una hormona promotora aguda de sueño (Zhdanova, 1997) y que al parecer corrige las anomalías de la fase circadiana (Sack, 1997). Los dos sitios están neuralmente conectados por vías eferentes polisinápticas que corren hasta el ganglio cervical superior (Klein, 1991), las fibras simpáticas noradrenérgicas de este último inervan el pinealocito, donde las enzimas limitantes en el metabolismo de la MEL son reguladas por receptores α y β -adrenérgicos a través de la regulación de las concentraciones de AMPc (Reiter, 1993a) y comunicados a través de una gran densidad de receptores a MEL en el NSQ (Reppert, 1988; Weaver, 1993) y en la pars tuberalis de la glándula pineal (Weaver, 1993). Varios neurotransmisores pineales putativos modulan la síntesis y secreción de la MEL, particularmente el sistema colinérgico pineal, en donde se ha demostrado la presencia de colín-acetil transferasa, colinesterasa y receptores tanto muscarínicos como nicotínicos (Laitinen, 1995). La estimulación *in vitro* de la glándula pineal y de cultivos primarios de pinealocitos, con agonistas

colinérgicos como el carbacol, incrementan la secreción de MEL de manera dosis dependiente, aunque es necesaria la interacción célula a célula de una glándula pineal intacta (Laitinen, 1995). Los receptores de la MEL, muestran a su vez un ritmo circádico, con una menor densidad de receptores durante la noche que en el día (Gauer, 1994a; Gauer 1994b). Hay que advertir que no todos los sitios de unión son receptores funcionales (Kennaway, 1992), sin embargo, esta distinción entre sitios de unión y receptores parece no ser importante ya que la MEL, por su naturaleza lipofílica difunde pasivamente a través de las membranas celulares y penetra al núcleo de cada célula del organismo con cierta facilidad (Reiter, 1991; Reiter, 1993b).

Diversos autores han sugerido que las alteraciones cronobiológicas en este sistema circádico podrían ser útiles como indicadores viables del estado de estrés en animales (Harper, 1996; Meerlo, 1993; Miczek, 1991; Van Cauter, 1990; Wollnick 1989) y posiblemente en humanos (Van Cauter, 1990). En este sentido, se han observado alteraciones en la amplitud de diversos ciclos, definida como la diferencia entre el valor medio de la variable estudiada y el valor máximo alcanzado por dicha variable durante un intervalo de tiempo entre dos acontecimientos idénticos, es decir, en la duración de un ciclo completo. La amplitud de una variable, si bien es muy importante para la fisiología clásica, no está relacionada a la periodicidad de un ritmo biológico. Los cambios en amplitud tienen importancia en situaciones de desincronización, como la adaptación a turnos de trabajo rotatorios o en el debilitamiento de los ritmos biológicos con la edad (Brock, 1991; Cardinali, 1994; Czeisler, 1991; Richardson, 1990). En esta dirección, también se ha encontrado que las situaciones estresantes, como los choques eléctricos, el estrés social, la restricción de comida y la cirugía, entre otros, tienen fuertes efectos sobre diversos ritmos circádicos como la temperatura, la tasa cardíaca y la actividad locomotora, entre otros. Estos efectos se manifiestan en despuntes de la amplitud de sus ritmos, es decir, disminuir su valor máximo, este es el principal efecto de estos estresores en los ritmos mencionados (Bauman, 1991; Harper, 1996; Hastings, 1993; Honma, 1983; Kant, 1991; Meerlo, 1993; Meerlo, 1996; Stewart, 1990; Van Cauter, 1990; Wollnick 1989). De acuerdo a lo anterior, estos cambios pueden sugerir el inicio de una desincronización o de un debilitamiento de estos ritmos biológicos con sus consecuentes alteraciones del estado de salud, y mayormente si dichas condiciones de estrés continúan, como se ha observado en la depresión humana (Stupfel, 1990).

Nuestros hallazgos, también muestran alteraciones en la distribución circadiana de las fases del ciclo sueño-vigilia a efecto del estrés, sin embargo hay que enfatizar que mientras los CEP produjeron una privación inicial de sueño, la inmovilización incrementó la amplitud del ciclo de SL II y de SMOR, esto último es relevante en el sentido de que la mayoría de los efectos del estrés sobre los diversos ritmos estudiados tienden a disminuir la amplitud y no a incrementarla. Lo anterior muestra, finalmente, que la relación entre los ritmos circádicos y el enfrentamiento al estrés son importantes, posiblemente porque la plas-

tividad de la ritmicidad circádica esta asociada a la capacidad de adaptación del organismo a un medio ambiente cambiante (Stewart, 1990) (Fig. 20).

En este mismo sentido, la propia capacidad de respuesta al estrés del eje HHA muestra modificaciones circádicas (Dallman, 1992). En la rata, los niveles de corticosterona alcanzan un pico cercano a los 750 nM al inicio del periodo oscuro de actividad, mientras que se deprimen hasta menos de 25 nM al inicio del periodo de luz de inactividad (Dunn, 1972). Esta corticosterona circulante se une a una globulina específica con una alta afinidad. Impuesto sobre esta variación circadiana, el estrés produce un ascenso en la concentración de la corticosterona plasmática, de hasta 1 000 nM, lo cual excede la saturación de su unión a las globulinas dando como resultado un incremento exponencial en los niveles de su forma libre (Joels, 1995). Las variaciones neuroendocrinas diurnas de otros de los componentes del eje HHA, como el RNAm POMC (Fuchs, 1987; Millington, 1986), ACTH, (β -endorfinas, corticosterona, prolactina y AMPc hipofisiario (Kant, 1986) e inclusive sobre la respuesta de analgesia inducida por el estrés (Puglisi-Allegra, 1982) y sobre la sensibilidad misma de la glándula adrenal (Kaneko, 1981) también sufren modificaciones circádicas. En este sentido, se ha demostrado que el NSQ transmite la información relacionada a la secreción de corticosteroides vía interneuronas, en/y alrededor del núcleo paraventricular (NPV), a las neuronas que contienen CRF (Buijs, 1993). Todo lo anterior debe considerarse, aunado a los propios ritmos circádicos de los receptores y de la liberación de diversos neurotransmisores en diferentes estructuras, algunas relacionadas directamente con el ciclo sueño-vigilia como el núcleo del rafe, el locus coeruleus e inclusive el mismo NSQ (Kafka, 1983; Semba, 1984), para poder determinar el posible efecto de un estresor sobre cualquier fenómeno medible y específicamente sobre el ciclo sueño-vigilia.

En relación a los efectos específicos del estrés sobre los componentes del sistema circadiano, se ha observado que diversas condiciones estresantes lo alteran, tanto a nivel del NSQ como a nivel de la glándula pineal. Se ha encontrado, por ejemplo, una marcada variación diurna en la alta afinidad de la unión de MEL marcada radiactivamente con ^{125}I en rebanadas de cerebro de rata que contienen al NSQ, encontrándose una mayor unión en la fase de luz y una menor en la oscuridad, en correlación inversa al ritmo de la MEL, sugiriendo dos estados del receptor a MEL, mientras que, por otra parte, el estrés agudo por inmersión incrementa los niveles séricos de la MEL (Tenn, 1993) y su síntesis a nivel pineal (Oxenkrug, 1985) y disminuye la densidad de unión de la MEL marcada en el NSQ (Tenn, 1993). La relación inversa entre los niveles de MEL circulante y su unión al receptor indican que esta hormona esta involucrada en la regulación de sus propios receptores en el NSQ aún bajo condiciones de estrés (Tenn, 1993).

Por otra parte, es posible la existencia de una interacción recíproca entre el sistema del estrés y la glándula pineal (Arushanian, 1996; Lynch, 1986; Stankov, 1989; Vaughan, 1979). Se ha determinado que el

estrés por inmovilización disminuye el número de receptores β -adrenérgicos, la actividad intracelular de serotonina-N-acetiltransferasa (la enzima limitante en la síntesis de la MEL) (Illnerová, 1976; Yocca, 1984) y la concentración de la N-acetilserotonina (intermediario principal en la síntesis de MEL) y de la melatonina misma en la glándula pineal en la fase oscura, inclusive después de 10 h de la aplicación del estresor (Yocca, 1984). Por otro lado, parece ser que la pineal puede responder diferencialmente ante varios procedimientos estresantes (Golombek, 1992) e inclusive ser capaz de modular la propia respuesta al estrés (Khan, 1990), por lo que se presume una interacción entre el eje HHA y la secreción de la MEL en la pineal (Kellner, 1997). Esta idea se sustenta, no solo por los trabajos anteriores, sino desde los estudios pioneros de Wurtman y cols. (1959), en donde encontraron que la pinealectomía produce hipertrofia tanto en la hipófisis como en las adrenales de la rata; pero principalmente en relación al CRF, el cual disminuye el contenido y la liberación de MEL en la glándula pineal *in vitro* (Vacas, 1987) e inhibe la secreción pineal de MEL en humanos (Kellner, 1997), mientras que, por otro lado, la ACTH o la corticosterona no tienen ningún efecto en este sentido (Bauer, 1989). En dirección opuesta, la MEL inhibe la secreción de glucocorticoides tanto a nivel hipotálamo/hipófisis como a nivel adrenal (Relkin, 1983).

También se ha encontrado una relación importante entre los patrones circádicos de la MEL y la corticosterona en ratas (Persengiev, 1991b) y de la MEL y el cortisol en humanos (Monteleone, 1992) ante el estrés. Existe posiblemente una comunicación directa entre las glándulas adrenales y la glándula pineal (Persengiev, 1991a), mediada probablemente por un mecanismo opiodérgico (Maestroni, 1988). Esta interacción recíproca entre todos estos sistemas podría explicar, de algún modo, las modificaciones sufridas en la ritmicidad circádica del ciclo sueño-vigilia ante los dos estresores. Sin embargo, el nivel al que el estrés afecta estos sistemas permanece como un amplio campo de investigación para el futuro.

Los resultados en relación al estrés por IMV aplicado al final de la fase oscura, indican menores porcentajes de vigilia, sin modificación alguna en el número de despertares e incrementos consistentes tanto del SL II como del SMOR tanto en la luz como en la fase oscura, en donde la rata presenta su mayor actividad, sin embargo, también se observa una mayor fragmentación, al aumentar el número de transiciones, debidas principalmente a la aparición de una cantidad significativamente mayor de episodios de SL II con la misma duración promedio. Rampin y cols. (1991) observaron que el sueño de ondas lentas se afectaba pobremente con incrementos significativos unicamente a las 7 y 9 horas, después de aplicar el estrés por IMV al inicio del periodo de oscuridad. Este efecto se mantenía durante las 10 h consecutivas en que se realizaron los registros, en contraste con nuestros resultados, donde hay incrementos en el SLII a las 3 y 6 h, sin embargo, se observa un rebote importante a partir del inicio de la fase oscura que se mantiene inclusive hasta las 21 h después del estrés. En el caso del sueño MOR, Rampin y cols. (1991), observaron un rebote significativo y sostenido entre la 4a. y 10a. h. Cuando aplicaron 1 h de inmovilización observaron incremen-

tos más acentuados en la duración del SL de 41% y de SMOR hasta de 80%, también en registros de 10 h de duración. Nuestros resultados muestran dos rebotes de SMOR, uno desde la 3a. y hasta la 6a. h de registro y un segundo rebote sostenido desde el inicio de la fase oscura (12 h) y en las subsiguientes 9 h. Así, la ritmicidad diurna del SMOR fue tan afectada como el porcentaje total del mismo. Esto corrobora el efecto somnogénico, con las salvedades comentadas arriba, de esta condición estresante, que, sin embargo, muestra características diferentes en su distribución en relación al momento en que se aplica la inmovilización, acentuándose estos efectos si el estresor se aplica al final del periodo de oscuridad en que la rata muestra mayor actividad. Es probable que, de la misma manera, se acentuen los efectos con la inmovilización por 1h.

Este supuesto efecto de rebote de sueño, que posiblemente se deba a un incremento en la amplitud del ciclo, ha sido atribuido a un complejo circuito de retroalimentación, donde se han involucrado a la 5-HT, Ach, NA y el sistema de la POMC (ACTH, MSH, LPH y CLIP), las cuales además de modular el sueño, han sido también involucradas en la respuesta al estrés (Akil, 1985; Cespuglio, 1995; Young, 1985). Cabe recordar que los neurotransmisores pueden distinguirse en base a su velocidad, duración de la acción y rango de actividad. En este caso, la acetilcolina, por ejemplo, involucrada en el mantenimiento del SMOR, produce respuestas lentas pero más durables, mientras que los neuropéptidos producen también respuestas lentas que tienden a ser más amplias y de largo plazo. Por otro lado, el que el ciclo sueño-vigilia, y específicamente el SMOR, se modifique con el estrés, pone de relieve a diversos sistemas peptidérgicos vinculados con los mecanismos de generación y/o regulación del ciclo sueño-vigilia pero también con el sistema del estrés, ya que su liberación y efecto sobre el sueño podría estar mediada por situaciones estresantes.

El sistema nervioso central no solamente organiza la respuesta al estrés, también sirve como el principal blanco de los esteroides adrenales. Los corticosteroides y el estrés incrementan la producción total de 5-HT en el sistema rafé-hipocampal (Van Loon, 1981; De Kloet, 1982) lo que genera una regulación hacia arriba del receptor 5-HT₁ (Biegon, 1985; De Kloet, 1991) y especialmente del tipo 5-HT_{1A} en el hipocampo (Mendelson, 1992). Los esteroides también disminuyen la expresión del RNAm del receptor 5-HT_{1A} (Chalmers, 1993; Meijer, 1994). En este sentido, se ha demostrado que durante el estrés por inmovilización, ocurre un aumento en la liberación de 5-HT en el hipotálamo basal (Cespuglio, 1995). Estos resultados han sugerido que posiblemente la 5-HT participa, de manera secundaria, en el rebote de sueño posterior a la maniobra de inmovilización, regulando la síntesis y/o la liberación de algunas sustancias hipnogénicas sobre todo de la familia de la POMC (Cespuglio, 1995), sin excluir, sin embargo, a otras sustancias, como veremos adelante. La formación de POMC en el lóbulo intermedio es regulada principalmente por dopamina y 5-HT mientras que en los lóbulos anteriores es regulado por glucocorticoides y CRF (Roberts, 1982; Vale, 1983). Cabe señalar que la POMC es igual en el lóbulo anterior, intermedio y en las neuronas hipotálamicas, la formación de hormonas activas depende del procesamiento enzimático post-transduccional en cada sitio.

Por otra parte, también el receptor 5-HT_{2A} ha sido implicado en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Dugovic, 1989a). Se ha demostrado que la MEL modula la sensibilidad del receptor 5-HT_{2A} a los agentes 5-HT_{2A} en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Dugovic, 1989b). Estos autores sugieren que la modificación de las hormonas hipotalámicas inducida por la melatonina podría alterar la respuesta de sueño inducida por 5-HT_{2A} (Dugovic, 1989b).

Nuestros resultados, en el caso de los dos estresores, también pueden ser explicados parcialmente, por los incrementos observados en la actividad de la colín-acetil-transferasa, enzima de síntesis de Ach, observados en la médula oblonga, hipotálamo, hipocampo y cerebelo en diferentes condiciones de estrés agudo y crónico (inmovilización, frío a 4°C, manipulación y privación de sueño) (Fathanska, 1989; Tucek, 1989; Kalen, 1990; Wahba & Sohman, 1992), estos incrementos podrían traducirse en una mayor disponibilidad de acetilcolina y probablemente una mayor liberación del neurotransmisor. Esto sugiere que el estrés induce un incremento en los niveles netos de Ach, lo que explicaría también la reducción del número de receptores y la alteración de la sensibilidad de los mecanismos muscarínicos centrales observados durante el estrés (Dilsaver, 1988; Mizukawa, 1989; Pullia, 1996). Se ha encontrado, por ejemplo, que el estrés agudo por inmovilización incrementa la afinidad de los sitios de unión muscarínicos (González y Pazos, 1992a), mientras que la capacidad de unión se incrementa durante el estrés crónico (González y Pazos, 1992a). El incremento en la afinidad de unión muscarínica después del estrés podría potenciar la unión de la Ach e incrementar el tiempo de duración de sus efectos.

Por otra parte, se ha determinado también, que si se pretrata a las ratas con N-(2 cloroetil)-N-etil-2-bromobenzilamina (DSP-4), agente neurotóxico específico de las neuronas noradrenérgicas, el rebote inducido por la inmovilización disminuye prácticamente a los niveles del grupo control (31%), esta reducción es reflejo principalmente de la reducción en el número de episodios de SMOR sin que se afecte la duración media total. También la cantidad de SL disminuye hasta un 9% debido principalmente a un incremento en la duración de la vigilia durante la primera hora después del estrés (González, 1995). El locus coeruleus participa de manera importante, en la respuesta al estrés (Brady, 1994) y en el rebote de sueño producido por 10 h de privación por el método del tanque, en el que una sola inyección de DSP-4 también disminuye este rebote de sueño (Gonzalez, 1995). Este mismo grupo ha observado que los antagonistas a CRF abolén el rebote de SREM producido por la inmovilización mientras que disminuyen hasta un 71% el rebote producido por la privación selectiva de SREM (Gonzalez, 1997). En este sentido se ha observado que el CRF activa al locus coeruleus dependiendo de la naturaleza del estresor (Singewald, 1996). Se ha determinado también que la actividad del locus coeruleus es modulada por neuronas serotoninérgicas durante condiciones de estrés (Philippu, 1997). Se ha sugerido además, que esta estructura es el sitio de integración de la respuesta del CRF y de la NA ante condiciones estresantes (Valentino, 1993).

El CLIP (péptido similar a la corticotropina del lóbulo intermedio, ACTH-18-39) es otro neuropéptido de la familia de la POMC, involucrado en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Borbely, 1989; Chastrette, 1985). Muy recientemente se ha determinado que tanto el CLIP como otros péptidos similares son inductores de sueño (Chastrette, 1990) y que se incrementan hasta en un 95% en el núcleo del rafo dorsal y un 37% en el núcleo arcuato después de 1 h de inmovilización, alcanzando un pico máximo hasta las 4 h después, justo en el máximo del incremento de SREM. Mientras que la corticosterona se incrementa un 56% después de la inmovilización y retorna a sus niveles basales 4 h más tarde. (Bonnet, 1997). Esto podría sugerir una posible interacción entre el eje HHA y el CLIP.

En el caso del estrés por CEP, los resultados corroboran la información anecdótica. La estructura del sueño de las ratas estresadas con CEP muestran un sueño de relativamente menor calidad, debido a los incrementos en los despertares, en las latencias del SLI y de SMOR, así como una mayor cantidad del sueño ligero (SLI) y un retraso en la distribución circadiana del SMOR durante las siguientes 9 hrs después de la presentación del estresor, es importante notar que los efectos de los CEP sobre el SMOR producen un rebote durante la fase oscura después de una disminución inicial durante las primeras 9 h de registro. Uno de los pocos antecedentes sobre este estresor es el trabajo de Kant y cols. (1987) en donde determinaron los efectos del estrés crónico por CEP sobre el sueño en ratas utilizando un paradigma con choques intermitentes en los que un grupo podía evitar los choques mientras que para el otro eran inevitables. Los resultados del efecto en el primer día, que son los de nuestro interés, mostraron disminuciones notorias del tiempo total de sueño y especialmente del SMOR en los dos grupos en relación a las condiciones preestrés, de 58.5% en el periodo de luz a 21.3% y de 33.3% a 29.6% en el periodo de oscuridad, respectivamente, con periodos tanto de SNMOR como de SMOR más cortos. En contraparte nosotros observamos ligeros, pero significativos incrementos en la cantidad de períodos de SMOR que se reflejan en un incremento discreto del porcentaje del mismo. Las diferencias pueden deberse a las características del estresor aplicado y a las diferencias entre los dos paradigmas. En otros estudios del mismo grupo, con el mismo paradigma (Kant, 1987; Kant, 1992; Anderson, 1993), encontraron incrementos en los niveles de prolactina y corticosterona plasmática e incrementos en los niveles hipofisarios de prolactina y de RNAm para POMC, ambos neuropéptidos o sus derivados, vinculados con la regulación del ciclo de sueño (Chastrette, 1985; Borbely, 1989). Diversos trabajos han determinado que el estrés por CEP incrementa el metabolismo de 5-HT en varias regiones cerebrales, algunas relacionadas con los mecanismos de generación del sueño, entre ellas el núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo lateral (Adell, 1988; Curzon, 1969; Dunn, 1988; Inoue, 1993; Kennet, 1981; Kennet, 1986; Inoue, 1994), este efecto puede estar relacionado con la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Como se había señalado arriba, se ha sugerido que posiblemente la 5-HT participa, de manera secundaria, en el rebote de sueño posterior al estrés, regulando la síntesis y/o la liberación de algunas sustancias hipnogénicas, sobre todo de la familia de la POMC (Cespuoglio, 1995), sin

excluir, sin embargo, a otro tipo de sustancias. En este sentido, el patrón regional de activación de 5-HT parece ser diferente durante el estrés psicológico que durante el estrés físico (Inoue, 1992; Rittenhouse, 1992). Además, se ha observado que los CEP incrementan los niveles del péptido vasoactivo intestinal (VIP) en la corteza, la hipófisis, el hipotálamo, el estriado y el hipocampo (Emenc-Sauval, 1986), involucrado en la regulación del sueño MOR (Borbely, 1989), como detallaremos más adelante.

Se sabe que el CRF no solo participa de manera relevante en la respuesta al estrés a través de sus circuitos neuroendocrinos que se ubican en el hipotálamo, en la porción parvocelular del núcleo paraventricular y que terminan en la capa externa de la eminencia media, y que activan al eje HHA; sino también en otro tipo de conductas relacionadas con el alertamiento, la regulación autónoma, el procesamiento de información, la memoria y el aprendizaje entre otras, a través de circuitos difusos no endocrinos que se ubican fuera de la zona neuroendocrina del hipotálamo y la hipófisis (Sakanata, 1987). En general, los circuitos neuronales no endocrinos que responden al CRF, que podrían disparar la activación de otras sustancias, están localizados preferencialmente en el hipotálamo, áreas límbicas, neocorticales y del tallo cerebral, que a su vez son activadas por el estrés. En general, el sistema - CRF endocrino funciona primariamente para mediar las respuestas periféricas del organismo ante el estrés, mientras que el sistema-CRF no endocrino media las respuestas centrales del organismo (Lenz, 1987; Valentino, 1988). Ambos circuitos, endocrino y no endocrino, se complementan para activar mecanismos homeostáticos compensadores ante amenazas reales o ante la percepción de ellas por parte del organismo.

Parece ser que solo el circuito endocrino es sensible a cambios en los niveles circulantes de corticosteroides. La adrenalectomía (Aguilera, 1986) y la administración crónica de corticosteroides (Hauger, 1987) regulan selectivamente hacia abajo a los receptores a CRF ubicados en otros sitios cerebrales. La adrenalectomía favorece la transcripción, síntesis y liberación de CRF a nivel hipotálamico, pero no en los circuitos neuronales no endocrinos (Imaki, 1991). Dentro de los circuitos no endocrinos el CRF está funcionando como neurotransmisor al menos entre el núcleo dorsolateral pontino y el núcleo magnocelular (Lai, 1992). La respuesta al estrés puede mimetizarse con la administración central de CRF, de manera opuesta, el antisuero para CRF o sus antagonistas, revierten los efectos de algunas situaciones estresantes (Revisión: Dunn, 1990). Por otra parte, el CRF produce supresión de tono muscular de manera dosis-dependiente, lo que sugiere una interacción entre el glutamato y la Ach en la generación de la atonía muscular durante el SREM, inclusive se ha sugerido al CRF como un transmisor potencial entre el núcleo dorsolateral pontino y el núcleo magnocelular. (Lai, 1992). Sin embargo, este no es el efecto más interesante del CRF sobre el fenómeno del sueño. Se ha encontrado que la administración intracerebroventricular de CRF a ratas después de 72 h de privación de SREM, pospone el inicio del sueño, disminuye el SL y prolonga la duración de los episodios de SREM. Identificándose como un compuesto capaz de prolongar el SREM en una con-

dición de privación de SREM, donde este de por sí está incrementado (Marrosu, 1990). Por otro lado, si se administra periféricamente, el CRF, no muestra ninguna influencia intrínseca sobre el sueño (Born, 1989). También se sabe que su efecto se potencia por diversas sustancias endógenas como AVP, oxitocina, epinefrina, NA, VIP y angiotensina II (Emenc-Sauval, 1986), muchas de ellas consideradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Las neuronas-CRF reciben señales regulatorias de muchas partes del cerebro. Entradas excitatorias del NSQ, la amígdala y el núcleo del rafe (Maran, 1978) posiblemente colinérgicas, serotoninérgicas o noradrenérgicas (Jones, 1976) y entradas inhibitorias noradrenérgicas del hipocampo y del locus coeruleus del cerebro medio (Ward, 1978; Al-Damluji, 1988) quedaría, sin embargo, por explicar la relación del CRF con los diferentes sistemas de neurotransmisión que, definitivamente están involucrados no solo en la respuesta al estrés, sino también en la regulación de los ritmos circadianos y en la modulación del ciclo sueño-vigilia.

Los pocos estudios sobre la fisiología de las sustancias promotoras del sueño, han empezado a dar información fundamental sobre los posibles mecanismos que alteran el ciclo sueño-vigilia por el estrés. Se sabe, por ejemplo, que el nonapéptido DSIP como su nombre lo indica, incrementa el sueño delta (Graf & Kastin, 1984; Borbély & Tobler, 1989) sin alterar al SMOR y modifica el padrón circadiano del ciclo sueño-vigilia, de hecho el insomnio inducido por el tratamiento crónico con nicotina en un modelo de insomnio, es contrarrestado por el pretratamiento con DSIP (30 nmol/kg iv) en conejos (Scherschlicht, 1981; Scherschlicht, 1984).

En ratas y en humanos las concentraciones plasmáticas de DSIP muestran un ritmo circadiano tal, que existe un pico al final de la tarde y una disminución al inicio de la mañana (Fischman, 1984; Kastin, 1981; Kato 1985)

Después de esos primeros estudios la relación entre el DSIP, el sueño y el estrés ha seguido siendo explorada, proporcionando importante información relacionada con el estrés (Sudakov, 1983), donde se involucra directamente a las estructuras relacionadas con el sueño (Malyschenko, 1993). Por ejemplo, Salieva y cols. (1988), determinaron el contenido de DSIP después de 1.5 h de estrés emocional agudo, encontrando incrementos tanto en la sangre como en el hipotálamo de ratas Wistar, tanto en ratas "estables" como en ratas "predispuestas" (clasificadas de este modo acorde a sus reacciones cardiovasculares). Luego de 3 h el contenido incrementado del DSIP en el hipotálamo se mantenía, mientras que decrecían los niveles en la sangre de los dos grupos. Estos datos sugieren que el DSIP junto con otros oligopéptidos es uno de los factores que determinan la resistencia individual al estrés emocional, lo cual es apoyado por los incrementos significativos que se muestran en el hipotálamo en las ratas estables (Salieva, 1988). También encontraron que

el contenido de β -endorfinas y DSIP es mayor en ratas Wistar, consideradas más resistentes al estrés emocional, que en ratas August, con mayor predisposición al mismo. Lo anterior indicaría diferencias de cepa en la respuesta al estrés acorde a las concentraciones del péptido (Salieva, 1989). Se ha propuesto que esta acción protectora contra el estrés del DSIP esta vinculada con el sistema hipotálamo-hipofisis-adrenales (Iukhananov, 1990), ya que se han descubierto, a través de RIA, incrementos en el contenido de corticosterona, ACTH y β -endorfinas en diferentes regiones cerebrales después de 6 horas de inmovilización y que la inyección de DSIP (0.1 mg/kg, ip) es capaz de bloquear parcialmente solo la elevación de la corticosterona. También se ha determinado un efecto inhibitorio del DSIP sobre la secreción de ACTH en la hipófisis en humanos (Bjartell, 1989; Spath-Schwalbe, 1995).

Otro estudio mostró que la cantidad de adrenalina cerebral, hepática y adrenal es regulada por este péptido ante el estrés por frío, incrementándose entre 314, 500 y 56% respectivamente comparadas con el control (Bondarenko, 1990). Una sola administración DSIP a animales intactos incrementó el contenido de adrenalina cerebral 1, 3, 6 y 24 h después del tratamiento (Bondarenko, 1990). Las cantidades de adrenalina hepática de los mismos animales se incrementaron 1, 3, 6 h y 1, 2, y 3 días después de la administración del DSIP. (Bondarenko, 1990). Cabe mencionar que la adrenalina ha sido vinculada al impacto emocional del estrés desde los trabajos pioneros de Cannon (1911).

Otros estudios han sugerido que el efecto contra el estrés del DSIP depende de cambios considerables en los niveles de otros oligopéptidos y hormonas inducidas por él. Evidentemente, el DSIP dispara estos procesos induciendo una cascada de reacciones moleculares interrelacionadas y radicalmente diferentes en animales con diferente resistencia al estrés emocional. Como lo indican las diferencias entre las ratas Wistar y las August ante la administración de DSIP, mostrando que el DSIP estimula menormente los mecanismos de resistencia en las ratas August que en las Wistar (Sudakov, 1995). Otro aspecto interesante es la colocalización del DSIP y del CLIP, otra sustancia hipnagénica, en células de la hipófisis anterior y en el lóbulo intermedio en humanos (Vallet, 1988). En suma, los efectos del DSIP sobre el ciclo sueño-vigilia podrían ser secundarios o colaterales al mencionado efecto protector contra el estrés. En este sentido se ha propuesto que el DSIP podría promover la preparación fisiológica periférica de los mecanismos asociados con el inicio del sueño (Yehuda, 1988).

Lo anterior explicaría parcialmente los ligeros efectos de la corticosterona sobre el sueño, reflejados en un decremento en la vigilia cuyo efecto se dispersa en incrementos no significativos tanto de SLII como de SMOR, también se observan incrementos en el número de despertares, en el número de transiciones y en las latencias tanto de SLII como de SMOR, lo que indicaría una fragmentación y por lo tanto, una menor calidad del sueño. En conclusión, la inyección de corticosterona no es suficiente para generar, por sí sola, grandes alteraciones cuantitativas sobre el ciclo sueño-vigilia de la rata. Lo anterior contrasta con los resultados

obtenidos por Gillin y cols (1972) en humanos, donde encuentran una reducción de SMOR sin ninguna modificación del SL. A pesar de ello existen otros trabajos que sugieren un incremento importante del SL (Friess, 1994; 1995). Estas diferencias, incluidos nuestros resultados, parecen tener su origen en las diversas formas de administración.

Otro péptido involucrado en el ciclo sueño-vigilia y en la respuesta al estrés, ha sido el nonapéptido AVP, de la que se conoce menos (Pavel, 1977). La AVP coexiste con el CRF en cerca de la mitad de las células parvocelulares y paraventriculares que contienen CRF (Whitnall, 1985) y participa junto con esta, en la regulación del eje HHA, sobre todo a través de efectos sinérgicos sobre la liberación de ACTH (Liu, 1983), solo durante la activación por estrés pero no en condiciones basales (Nowak, 1994). En este caso el estrés activa selectivamente al subgrupo de neuronas que contienen CRF y AVP (Whitnall, 1989). Además, al menos en la rata, no todas las células hipofisarias que responden al CRF responden a la AVP (Jia, 1991), debido principalmente a que no comparten el mismo mecanismo de segundo mensajero para producir su efecto, ya que el CRF utiliza el sistema de adenilato-ciclasa-AMPC y la AVP el sistema de fosfatidil inositol-diacilglicerol (DAG)-proteína cinasa C (Antoni, 1986, Oki, 1990). La AVP ha sido involucrada también, en el control de los ritmos circádicos (Reghunandan, 1991), ya que se ha observado que incrementa la activación en el periodo oscuro generando a su vez un incremento en la amplitud del ritmo circádico del ciclo sueño-vigilia, correlacionándose con sus niveles en el líquido cefalorraquídeo, mientras que sus antagonistas producen efectos opuestos (Kruisbrink, 1987). También en este sentido la Ach, y varios neuropéptidos y endorfinas, estimulan directamente la liberación de AVP y de oxitocina en las neuronas neurohipofisarias (Hayward, 1977; Sladek, 1985).

Otros péptidos más, involucrados tanto con el estrés como con el sueño, son la prolactina (PRL) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Reichlin, 1988). Se ha determinado que la liberación aguda de PRL es mediada por el VIP (Reichlin, 1985) inclusive se ha sugerido como un factor liberador de la PRL (Abe, 1985), y modulada por control serotoninérgico vía proyecciones del núcleo del raquí (Reichlin, 1988). También se ha determinado que el VIP y la Ach coexisten en las mismas terminales (para revisión: Whittaker, 1989), modulando su liberación recíprocamente, inclusive se ha determinado que el VIP puede incrementar la síntesis de Ach en estructuras como el hipocampo (Luini, 1984). La liberación de VIP es realizada por una subpoblación de células paraventriculares en el sistema tuberoinfundibular (Reichlin, 1988). Parece que el VIP puede tener efecto de avance de fase en los ciclos de sueño y en la secreción de cortisol posiblemente a través de acciones que involucran al NSQ en humanos (Murck, 1996).

Por otro lado, en 1979, Rotenberg y Arshavsky propusieron que los cambios en el sueño no eran producidos por el estrés per se, sino por el tipo de reacción conductual que este generaba. Esto es, las conduc-

tas que incluyen componentes de actividad de búsqueda dirigidos a cambiar la situación, van acompañados por una reducción del tiempo de SMOR, sin embargo, la renuncia a la búsqueda, como en el caso de la evitación pasiva, la ansiedad neurótica y la depresión, es seguida por un incremento en los requerimientos de SMOR. Presumiblemente, sugieren, la función del SMOR es compensar la renuncia de la búsqueda durante la vigilia. Esto viene a colación debido a que no ha sido posible determinar si la respuesta del sueño ante el estrés es una respuesta pasiva o dinámica. En este último caso, el sueño se estructuraría de tal manera que pudiera disminuir los efectos del estrés de acuerdo a todo el conjunto de reacciones e interacciones neurofisiológicas y neuroquímicas producidas durante la respuesta al mismo. De este modo la arquitectura del sueño dependería tanto de la naturaleza del estresor, en cuanto a la respuesta fisiológica que produjera, como del momento en que se aplicará el estrés, es decir, el estado fisiológico del organismo al momento en que se enfrenta al estresor, en relación a los ritmos circadianos de actividad de los diferentes sistemas involucrados. Lo anterior sugeriría un sólo fenómeno, el sueño, con una gran plasticidad, que respondería a las características de la respuesta al estrés ante las múltiples condiciones estresantes que ocurrieran en el transcurso de la vigilia, posiblemente con la intención de disminuir sus efectos y permitir una mejor adaptación del organismo. En este sentido se ha sugerido que el sueño cumple un papel restitutivo y protector contra los efectos del estrés, sobre todo en el caso del estrés psicológico crónico (Becker-Carus, 1996).

Aparentemente, el estrés tiene un efecto dual sobre los procesos de regulación del sueño. El estado de activación fisiológica, asociado con la activación y la alerta por un lado, inhibe la aparición del sueño, como en el caso de los CEP y, por otro lado, por la intensificación de la vigilia, acelera al mismo tiempo el reforzamiento de la acumulación de la deuda de sueño, incrementando así la necesidad de él, como en el caso de la IMV.

Nosotros creemos, al igual que otros investigadores, que el estrés asociado a la vigilia puede involucrar un incremento en la actividad cerebral y una subsecuente deuda de sueño (Meerlo & Daan, 1996). El incremento de la cantidad de sueño después del estrés indicaría que el sueño puede funcionar para compensar la carga mental y fisiológica en el cerebro durante la vigilia (Meerlo & Daan, 1996).

En conclusión, no es posible explicar los efectos del estrés sobre el sueño como efectos unifactoriales, que involucren solamente a una o a pocas sustancias, debemos empezar a considerar interacciones aún más complejas de lo se esperaba y de lo que se ha estudiado hasta ahora. La interacción entre múltiples sistemas neuronales y numerosos componentes neuroquímicos deben ser consideradas para dilucidar los posibles mecanismos en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, estas interacciones

entre los diferentes sistemas de neurotransmisión, el sistema circadiano, el sistema del estrés y el ciclo sueño-vigilia permanecen poco conocidas y generan la necesidad de profundizar en el estudio de todas sus posibles relaciones. A partir de estos estudios, nuevas interrogantes y nuevas líneas de investigación se deberán abrir en el futuro.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS

- ABE, H., ENGLER, D., MOLITCH, M.E., BOLLINGER-GRUBER, J. & REICHLIN, S. Vasoactive-intestinal peptide is a physiological mediator of prolactin release in the rat. *Endocrinology* (1985) 116(4): 1383-1390.
- ABERCROMBIE, E.D. & JACOBS, B.L. Single unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. *J. Neurosci.* (1987) 7:2837-2843.
- ABERCROMBIE, E.D., KEEFE, K.A. DiFRISHIA, D.S. & SIGMOND, M.J. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *J. Neurochem.* (1989) 52: 1655-1658.
- ACKERMAN, S.H., HOFER, M.A. & WEINER, H. Early maternal separation increases ulcer risk in rats by producing a latent thermoregulatory disturbances. *Science* (1978) 201: 373-376.
- ADELL, A., TRULLAS, R. & GELPI, E. Time course of changes in serotonin and noradrenaline in rat brain after predictable or unpredictable shock. *Brain Res.* (1988) 459: 54-59.
- ADELL, A., GARCIA-MARQUEZ, C., ARMARIO, A. & GELPI, E. Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their responses to a further acute stress. *J. Neurochem.* (1988) 50: 1678-1681.
- ADRIEN, J. , DUGOVIC, C. & MARTIN, P. Sleep-wakefulness patterns in the helpless rat. *Physiol. & Behav.* (1991) 49:257-262.
- AGNEW, H.W., WEBB, W.B. & WILLIAMS, R.L. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiol.* (1966) 2:263-266.
- AGUILERA, G., WYNN, P.C. & HARWOOD, J.P. Receptor mediated actions of corticotropin releasing factor in pituitary gland and nervous system. *Neuroendocrinology* (1986) 43: 79-88.
- AKERSTED, T. Sleep and stress. En: *Sleep-related disorders and internal disease.* Peter. J.H., Podzus, T.y Von Wichert, P. (Eds), Springer-Verlag, Berlin. 1988. pp 183- 191.
- AKIL, H., SHIMO, H. & MATTHEWS, J. Induction of the intermediate pituitary by stress: synthesis and release of nonopioid form of beta-endorphin. *Science* (1985) 227: 424-426, 1985.
- ALAM, M.N. & MALLICK, B.N. Role of lateral preoptic area alpha-1 and alpha-2 adrenoreceptors in sleep-wakefulness and body temperature regulation. *Brain Res. Bull.* (1994) 35(2): 171- 177.
- ALAM, M.N. & MALLICK, B.N. Differential influence of medial and lateral preoptic areas on body temperature in conscious and unconscious rats. *Brain Res.* (1991) 566 (1-2): 303-307.
- ALAM, M.N., McGINTY, D. & SZYMUSIAK, H. Preoptic/anterior hypothalamic neurons: thermosensitivity in rapid eye movement sleep. *Am. J. Physiol.* (1995)269: 1250-1257.
- AL- DAMLUJI, S. Adrenergic mechanisms in the control of corticotropin secretion. *J. Endocrinol.* (1988) 119: 5-14.
- ALTMAN, J.L., WHITEHEAD, W.F. & RECHTSCHAFFEN, A. Effects of five hours of restraint stress on subsequent sleep in the rat. *Psychonom. Sci.* (1972) 26: 152-154.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. 3rd rev. edn. Washington, DC.
- ANDERSON, S.M., LEU, J.R. & KANT, G.J. Effects of stress on [3H] cycloadenosine binding to rat brain membranes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1987) 26: 829-833.
- ANDERSON, S.M., LEU, J.R. & KANT, G.J. Chronic stress increases the binding of the A1 adenosine receptor agonist [³H] cycloadenosine, to rat hypothalamus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1988) 30: 169-175.
- ANDERSON, S.M., KANT, G.J. & DESOUZA, E.B. Effects of chronic stress on anterior pituitary and brain corticotropin-releasing factor receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1993) 44: 755-761.
- ANISMAN, H. Neurochemical changes elicited by stress: behavioral correlates. En: H. Anisman & Bignani, G. (eds.) *Psychopharmacology of aversively motivated behavior.* Lenum Press, New York, 1978.
- ANTELMAN, S.M., KNOPF, S., KOCAN, D. One stressful event blocks multiple actions of diazepam for up to at least a month. *Brain Res.* (1988) 445: 380-385.
- ANTONI, F.A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocr. Rev.* (1986) 7: 351- 375.

- ARUSHANIAN, E.B. The participation of the epiphysis in the anti-stress protection of the brain. *Usp. Fiziol. Nowk.* (1996) 27(3): 31-50.
- ASALA, S.A., OKANO, Y., HONDA, K., INOUE, E. Effects of medial preoptic area lesions on sleep and wakefulness in unrestrained rats. *Neurosci. Lett.* (1990) 114(3): 300-304.
- ASCHOFF, J. A survey on biological rhythms. En: Aschoff, J. (Ed.) *Handbook of behavioral neurobiology*, vol. 4. Biological rhythms. Plenum Press, New York, 1981. pp 10 -18.
- ASERINSKY, E. & KLEITMAN, N. Regulatory occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* (1953) 11: 273-274.
- AX, A.F. The physiological differentiation between fear and anger in humans. *Psychosom. Med.* (1953) 15: 433-442.
- BAEKELAND, F. Exercise deprivation: sleep and psychological reactions. *Arch. of Gen. Psych.* (1970) 22:365-369.
- BAEKELAND, F., KOULACK, D. & LASKY, R. Effects of a stressful presleep experience on electroencephalograph-recorded sleep. *Psychophysiol.* (1968) 4: 436-443.
- BAEKELAND, F. & LASKY, R. Exercise and sleep patterns in college athletes. *Percep. & Motil Skills* (1966) 23: 1203-1207.
- BAGHDOYAN, H.A. Location and quantification of muscarinic receptor subtypes in rat pons: implications for REM sleep generation. *Amer. J. Physiol.- Regul. Integr.* (1997) C42 (3): R896-R904.
- BAGHDOYAN , H. A., LIDYC, R., CALLAWAY, C.W. & HOBSON, J.A. The carbachol-induced enhancement of desynchronized sleep signs is dose dependent and antagonized by centrally administered atropine. *Neuropsychopharmacol.* (1989) 2: 67-79.
- BAGHDOYAN , H., McCARLEY, R. & HOBSON, A. Cholinergic manipulation of brainstem reticular system: effects on desynchronized sleep generation. En: Wauquier, A., Monti, J., Gailliard, M. & Radulovacki, M.(Eds.). *Sleep, neurotransmitters and neuromodulators*. Raven Press, New York, 1985. pp. 15-28.
- BAGHDOYAN , H., MONACO, A., RODRIGO-ANGULO, M., ASSEN, J., McCARLEY, R. & HOBSON, A. Microinjections of neostigmine in to the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs. *Brain Res.* (1987) 414: 245-261.
- BAGHDOYAN , H., RODRIGO-ANGULO, M., McCARLEY, R. & HOBSON, A. A site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res.* (1984) 306: 39-52.
- BAGHDOYAN , H., RODRIGO-ANGULO, M., McCARLEY, R. & HOBSON, A. A neuroanatomical gradient in pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res.* (1987) 414: 245-261.
- BALWIN, D.M. & SAWYER, C.H. Effects of dexamethasone on LH release and ovulation in the cyclic rat. *Endocrinology* (1974) 94:1397-1403.
- BARNHILL, J.G., MILLER, L.G. & GREENBLATT, D.J. Benzodiazepine receptor binding response to acute and chronic stress is increased in aging animals. *Pharmacol.* (1991) 42: 181-187.
- BAUER, M.S., POLAND, R.E., WHYBROW, P.C. & FRAZER, A. Pituitary-adrenal and thyroid effects on melatonin content of the rat pineal gland. *Psychoneuroendocrinology*, (1989) 14: 165-175.
- BAUMAN, R.A. & KANT, G.J. Circadian effects of escapable and inescapable shock on the food intake and wheel running of rats. *Physiol. & Behav.* (1991) 51: 167-174.
- BAUMAN, R.A. & KANT, G.J. Escapable and inescapable shock disrupt delayed alternation in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* (1992)18: 351
- BECKER-CARUS, C., RENTZING-BLAMKERTS, C. & MULLER T. Restitutive effect of sleep on chronic performance stress. *Bals-Pratsch M. Wien. Med. Wochenschr* (1996) 146(13-14): 276-279.
- BENEDEK, G., OBAL, F. Jr., LELKES, Z. & OBAL, F. Thermal and chemical stimulations of the hypothalamic heat detectors: the effects on the EEG. *Acta Physiol. Acad. Scient. Hungaricae* (1982) 60: 27-35.

- BENINGTON, J.H. & HELLER, H.C. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progr. Neurobiol.* (1995a) 45: 347-360.
- BENINGTON, J.H. & HELLER, H.C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Res.* (1995b) 681: 141-146.
- BERGER, H. Uber das elektroenkephalogramm des Menschen II. *J. Physiol. Neurol.* (1930) 40: 60-179.
- BERGER, R.J. & PHILLIPS, N.H. Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.* (1995) 69(1-2): 65-73.
- BERNARD, C. *Les phenomenes de la vie*. Vol. 1. Libraire J.B: Bailliere et fils, Paris, 1878. pp. 879.
- BERNARDINI, R., CALOGERO, A.E., EHRLICH, Y.H., BRUCKE, T., CHROUSOS, G.P. & GOLD, P.W. The alkyl-ether phospholipid platelet-activating factor is a stimulator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology* (1989) 126: 2876-2881.
- BERTOLUCCI-D'ANGIO, M., SERRANO, A. & SCATTON, B. Mesocortical dopaminergic systems and emotional states. *J. Neurosci. Meth.* (1990) 34:135-142.
- BIEGON, A., RAINBOW, T.C. & McEWEN, B.S. Corticosterone modulation of neurotransmitter receptors in rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* (1985) 332: 309-311.
- BIER, M.J. & McCARLEY, R.W. Effect of adrenergic agents infused into the medial pontine reticular formation on REM sleep in the freely moving cat. *Sleep Res.* (1991) 20: 12
- BIER, M.J. & McCARLEY, R.W. REM-enhancing effects of the adrenergic antagonist idazoxan infused into the medial pontine reticular formation of the freely moving cat. *Brain Res.* (1994) 94: 199-218.
- BIGGIO, G., CONCAS, A., MELE, S. & CORDE, M.G. Changes in GABAergic transmission induced by stress, anxiogenic and anxiolytic beta-carbolines. *Brain Res. Bull.* (1987) 19: 301-308.
- BJARTELL, A., EKMAN, R., BERGQUIST, S. & SWIDERBR, E. Reduction of immunoreactive ACTH in plasma following intravenous injection of delta-sleep-inducing peptide in man. *Psychoneuroendocrinology* (1989) 14(5): 347-355.
- BLOIS, R., DEBILLY, G. & MOURET, J. Daytime noise and its subsequent sleep effects. En : Tobias, J.V., Jansen G. & Ward, W.D. *Noise as a Public Health Problem*. Rockville: ASHA Reports, 1980, 10: 425-432.
- BOLAND, B.D. & DEWSBURY, D.A. Characteristics of sleep following sexual activity and wheel running in male rats. *Physiol. & Behav.* (1971) 6: 145-149.
- BOHUS, B., DE KLOET, E. & VELDHIJS, H. Adrenal steroids and behavioral adaptation: relationships to brain corticoid receptors. En: Ganten, R. & Pfaff, D. (eds.) *Progress in neuroendocrinology*. Vol. 2. Springer-Verlag, Berlin, 1983. p. 1.
- BOLLES, R.C. Reinforcement, expectancy and learning. *Psychological Rev.* (1972) 79: 394-409.
- BONNET, C., LEGER, L., BAUBET, V., DEBILLY, G. & CESPUGLIO, R. Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH18-39, Ph-ACTH18-39) brain contents in the rat. *Brain Res.* (1997) 751(1): 54-63.
- BONNET, M.H. Performance and sleepiness is a function of frequency and placement of sleep disruption. *Psychopharmacol.* (Berlin) (1986) 23: 262-271.
- BORBELY, A. A. & NEUHAUS, H.U. Sleep-deprivation on sleep and EEG in the rat. *J. Comp. Physiol.* (1980): 133: 71-87.
- BORBELY, A.A. & TOBLER, I. Homeostatic and circadian principles in sleep regulation in the rat. En: McGinty, D., Drucker-Colin, R., Morrison, A. & Parmeggiani, P. (Eds.). *Brain mechanisms of sleep*. Raven Press, New York. 1985. pp. 35-44.
- BORBELY, A.A. & TOBLER, I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Am. J. Physiol.* (1989) 69: 605-670.
- BORN, J., SPATH-SCHWALBE, E., SCHWAKENHOFER, H., KERN, W., & FEHM, H.L. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin and cortisol on sleep normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1989) 68(5): 904-911.
- BOUYER, J.J., DEMIERE, J.M., MOYO, W. & LEMOAL, M. Inter-individual differences in the effects of acute stress on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Neurosci. Lett.* (1997) 11:354-357.

- BRADY, L. Stress, antidepressant drugs and the locus coeruleus. *Brain Res. Bull.* (1994) 5/6: 545-556.
- BREMER, F. Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *C.R.Soc. Biol.(Paris)* (1935) 118: 1235-1241.
- BRITON, D.R., KOOB, G.F., RIVIER, J. & VALE, W. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci.* (1982) 31: 363-367.
- BRITON, D.R., LEE, J., DANNA, R., RISCH, S.C. & KOOB, G.F. Activating and "anxiogenic" effects of corticotropin-releasing factor are not inhibited by blockade of the pituitary-adrenal system with dexamethasone. *Life Sci.* (1986) 39: 1281-1286.
- BROCK, M.A. Chronobiology and aging. *J. Am. Gerontol. Soc.* (1991) 39: 39-91.
- BROWN, M.R., FISHER, L.A., SPIESS, J., RIVIER, J., RIVIER, C. & VALE, W. Corticotropin releasing factor: actions of the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology* (1982) 111: 928-931.
- BUIJS, E.M., MARKMAN, M., NUNES-CARDOSO, B., HOU, Y. X. & SHINN, S. Projections of the suprachiasmatic nucleus to stress-related in the rat hypothalamus: a light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* (1993) 335(1): 42-45.
- CALOGERO, A.E., GALLUCI, W.T., GOLD, P.W. & CHROUSOS, G.P. Multiple feedback regulatory loops upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion. *J. Clin. Invest.* (1988) 82: 767-774.
- CANNON, W.B. & DE LA PAZ, D. Emotional stimulation of adrenal secretion. *Am. J. Physiol.* (1911) 28: 64-70.
- CANNON, W.B. The wisdom of the body. *Physiol. Rev.* (1929) 9:399-431.
- CAPECE, M.L., MBUA NGALE EFANGE, S. & LYDIC, R. Vesicular acetylcholine transport inhibitor suppresses REM sleep. *Neuro Report* (1997) 8(2): 481-484.
- CARDINALI, D.P., JORDA CATALA, J.J., SANCHEZ BARCELO, E.J. *Introducción a la cronobiología: fisiología de los ritmos biológicos.* Ed. Universidad de Cantabria, Caja Cantabria, Santander, 1994.
- CASSENS, G., ROFFMAN, M., KURUC, A., ORSULAK, P.J. & SCHILDKRAUT, J.J. Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock. *Science* (1980) 209: 1138-1139.
- CASSONE, V.M., WARREN, W.S., BROOKS, D.S. & LU, J. Melatonin, the pineal gland and circadian rhythms. *J. Biol. Rhythms* (1993) 8 Suppl. : S73-S81,
- CELESIA, G. & JASPER, H. Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation. *Neurology* (1966) 16: 1053-1063.
- CERNOVSKY, Z.Z. Life stress measures and reported frequency of sleep disorders. *Percept. Mot. Skills* (1984) 58(1): 39-49.
- CESPUGLIO, R., CHASTRETTE, N., PREVANTEL, H. & JOUVET, M. Functional relationship for sleep induction: Endogenous sleep factor. En: Inoué, S. & Krueger, J. (Eds.) *Endogenous sleep factors.* SPB Academic Publishing, Raven Press, 1990. pp. 87-98.
- CESPUGLIO, R., CHASTRETTE, N. & JOUVET, M. Opposite variations of 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) extracellular concentrations measured with voltammetry either in the axonal nerve endings or in the cell bodies of the nucleus raphe dorsalis, throughout the sleep-waking cycle. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* (1988) 307: 817- 823.
- CESPUGLIO, R., GOMEZ, M., FARADJI, H. & JOUVET, M. Alterations in the sleep- waking cycle induced by cooling of the locus coeruleus area. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1982) 54: 570-578.
- CESPUGLIO, R., MARINESCO, S., BAUBET, V., BONNET, C. & EL KAFI, B. Evidence for a sleep-promoting influence of stress. *Adv. Neuroimmunol.* (1995) 5(2): 145 -154.
- CESPUGLIO, R., SARDA, N., GHARIB, A., HOUDOUIN, F., RAMPIN, C., JOUVET, M. Voltametric detection of the release of 5-hydroxyindole compounds throughout the sleep-waking cycle of the rat. *Expl. Brain Res.* (1990) 80: 121-128.
- CHALMERS, D.T., KWAK, S.P., MANSOUR, A., AKIL, H., WATSON, S.J. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT1 A receptor mRNA expression. *J. Neurosci.* (1993) 13(3):914-918.

- CHASE, M.H. & MORALES, F.R. The control of motoneurons during sleep. En: Kryger, M.H., Roth, T. & Dement, W.C. (Eds.) Principles and practice of sleep medicine. Saunders, W.B., Philadelphia, 1994. pp. 163-175.
- CHASTRETTE, N. & CESPUGLIO, R. Influence of proopiomelanocortin-derived peptides on the sleep-waking cycle of the rat. *Neurosc. Lett.* (1985) 62: 365-370.
- CHASTRETTE, N., CESPUGLIO, R. & JOUVET, M. Propiomelanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat, part 1: Hypnogenic properties of ACTH-derivates. *Neuropeptides* (1990) 15(2): 61-74.
- CHEETA, S., RUIGT, G., VAN PROOSDIJ, J. & WILLNER, P. Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol. Psychiatry* (1997) 41(4): 419-427.
- CHROUSOS, G.P., LORIAUX, D.L. & GOLD, P.W. (Eds). Mechanisms of physical and emotional stress. Plenum Press, New York, N.Y., *Adv. Exp. Med. & Biol.* (1988) 245: 347-364.
- CHROUSOS, G.P. & GOLD, P.W. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *J.A.M.A.* (1992) 267(9): 1244-1252.
- CHROUSOS, G.P., SCHULTE, H.M., OLDFIELD, E.H., LORIAUX, D.L., CUTLER, G.B., KELLNER, C.H. & GOLD, P.W. Hypothalamic hormones in neuropsychiatric disease. *Psychopharmacol. Bull.* (1985) 19: 416-421.
- CLANCY, J.J., CALDWELL, D.F., VILLENEUVE, M.J. & SANGIAH, H.S. Daytime sleep-wake cycle in the rat. *Physiol. Behav.* (1979) 21: 457-459.
- COOVER, G.D., MURISON, R., SUNDBERG, H. Plasma corticosterone and meal expectancy in rats: effects of low probability cues, *Physiol. Behav.* (1984) 33: 179-184.
- COOVER, G.D., URSIN, H. & MURISON, R. Sustained activation and psychiatric illness. En Ursin, H. & Murison, R. (eds.) Biological and psychological basis of psychosomatic disease. Pergamon Press, Oxford, 1983.
- CORSI CABRERA, M. Psicofisiología del sueño. Ed. Trillas, México, 1983. pp.266-269.
- CORSI CABRERA, M. El cerebro, el órgano de las ensoñaciones. *Rev. Latina Pensam. Leng.* (1994-1995) 3(2): 197-225.
- CUMMINGS, S., ELDE, R., ELL, J. & LENDALL, A. Corticotropin-releasing factor immunoreactivity is widely distributed within the central nervous system of the rat: an immunohistochemical study. *J. Neurosci.* (1983) 3: 1355-1368.
- CUMMINGS, S. & KING, J.S. Coexistence of corticotropin releasing factor and enkephalin in cerebellar afferent systems. *Synapse* (1990) 5: 167-174.
- CURRO-DOSSI, R., PARE, D. & STERIADE, M. Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *J. Neurophysiol.* (1991) 65: 393-406.
- CURTIS, A.L., DROLET, G. & VALENTINO, R.J. Hemodynamic stress activates locus coeruleus neurons of unanesthetized rats. *Brain Res. Bull.* (1993) 31: 737-744.
- CURZON, G. & GREEN, A.R. Effects of immobilization on rat liver tryptophan pyrrolase and brain 5-hydroxytryptamine metabolism. *Br. J. Pharmacol.* (1969) 37: 689-697.
- CZEISLER, C.A., CHIASERA, A.J., DUFFY, J.F. Research on sleep, circadian rhythms and aging: applications to manned space flight. *Exp. Gerontol.* (1991) 26: 217-232.
- CZEISLER, C.A., ZIMMERMAN, J.C., RONDA, J.M., MOORE-EDE, M.C. & WEITZMAN, E.D. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* (1980) 2(3): 329-346, 1980.
- DAAN, S., BEERSMA, D.G.M. & BORBELY, A.A. Timing of sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.* (1990) 259: R773-779.
- DALLMAN, M.F., AKANA, S.F., SCRIBNER, K.A. Stress, feedback and facilitation in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.* (1992) 4: 517-526.
- DANTZER, R. & MORMEDE, P. Stress in domestic animals: a psychoneuroendocrine approach. En: G.P. Moberg (Ed.) Animal stress. American Physiology Society, Bethesda, 1985.

- DARWAJ, B. SMYK, K. & CZOCHRA, T. Effect of stress on sleep characteristics in humans. *Neurol. Neurochir. Pol.* (1977) 11(2): 145-151.
- DARKO, D.F., MITLER, M.M. & HENRIKSEN, S.J. Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Advan. Neuroimmunol.* (1995) 5: 57-77.
- DARKO, D.F., MITLER, M.M., PROSPERO-GARCIA, O. & HENRIKSEN S.J. Sleep and lentivirus infection parallel observations obtained from human and animal studies. *SRS Bull.* (1996) 2(3): 43-51.
- DATTA, S., CALVO, J.M., QUATTROCHI, J. & HOBSON, A. Long-term enhancement of REM sleep following cholinergic stimulation. *Neuroreport* (1991) 2: 619-622.
- DAVIDSON, L.M., FLEMING, R. & BAUM, A. Chronic stress, catecholamines and sleep disturbances at Three Mile Island. *J.Human Stress* (1987) 13(2): 75-83.
- DEAKIN, J.F.W., GRAEFF, F.G. & GUIMARAES, F.S. 5-HT receptors subtypes and the modulation of aversion. En: Marsden, C.A. & Heal, D.J. (Eds.) *Central serotonin receptors and psychotropic drugs.* Blackwell Scientific, Oxford, 1982.
- DE BRUIN, L.A., SCHASFOORT E.M.C., STEFFENS A.B. & KORF, J. Effects of stress and exercise on rat hippocampus and striatum extracellular lactate. *Am. J. Physiol.* (1990) 259: R773-R779.
- DE KLOET, E.R. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front. Neuroendocrinol.* (1991) 12: 95-164.
- DE KLOET, E.R. KOVACS, G.L., SZABO, G., TELEGDY, G., BOHUS, B. & VERSTEEG, D.H.G. Decreased serotonin turnover in the dorsal hippocampus of rat brain shortly after adrenalectomy: selective normalization after corticosterone substitution. *Brain Res.* (1982) 239: 659-666.
- DE KLOET, E.R. & SYBESMA, H.M. Selective control by corticosterone of serotonin1 receptor capacity in raphe-hippocampal system. *Neuroendocrinology* (1986) 42: 513-516.
- DE KONINCK, J.M. & KOULACK, D. Dream content and adaptation to a stressful situation. *J. Abnorm. Psychol.* (1975) 84: 250-260.
- DELORME, F., JEANNEROID, M. & JOUVET, M. Effects remarquables de la reserpine sur l'activite EEG phasique pontogeniculooccipitale. *C.R. Soc. Biol.* (1965) 159: 900-903.
- DEMENT, C., HENRIKSEN, S. & FERGUSON, J. The effect of the chronic administration of paraclorophenylalanine (PCPA) on sleep parameters in the cat. En: Brarchas, J. & Usdin, E. (Eds.) *Serotonin and behavior.* Academic Press, New York, 1973. pp 414-424.
- DE MAEYER, E., HOYEZ, M.C., DE MAEYER-GUIGNARD, J. & BAILEY, D.W. Effect of mouse genotype on interferon production. *Immunogenetics* (1979) 8: 257-263.
- DE SOUZA, E.B., INSEL, T.R., PERRIN, M.H., RIVIER, J., VALE, W.W. & KUCHAR, M.J. Corticotropin-releasing factor receptors are widely distributed within the rat central nervous system: an autoradiographic study. *J.Neurosci.* (1985) 5: 3189-3203.
- DE TURK, K.H. & VOGEL, W.H. Factors influencing plasma catecholamine levels in rats during immobilization. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1980) 13: 129-131.
- DEUTCH, A.Y. & ROTH, R.H. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Prog. Brain Res.* (1990) 85: 367-403.
- DE WIED, D. Pituitary-adrenal system hormones and behavior. En: Selye, H. (ed.) *Selye's guide to stress research*, Vol. 1, Ed. Van Nostrand Reinhold, New York, 1980. pp. 252-279.
- DE WIED, D. Pituitary-adrenal system hormones and behavior. En: Schmitt, F.G. & Gorden, F.G. (eds.) *The neurosciences. Third study program.* Ed. MIT press. Cambridge. 1974. pp. 653-666.
- DIJK, D.J., CZEISLER, C.A. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves and sleep spindle activity in humans. *J. Neurosci.* (1995) 15: 3526-3533.
- DILSAVER S.C. Cholinergic mechanisms in affective disorders: future directions for investigation. *Acta Psychiatr. Scand.* (1986a) 74: 312-334.
- DILSAVER S.C. Pathophysiology of "cholinoceptor supersensitivity" in affective disorders. *Biol. Psychiatry* (1986b) 21: 813-829.
- DILSAVER S.C. Cholinergic-monoaminergic systems, depression and panic. *Biol. Psychiatry* (1986c) 21: 571-572.

- DILSAVER S.C. Effects of stress on muscarinic mechanisms. *Neurosci. & Biobehav. Rev.* (1988) 12: 23-28.
- DOMINO, E. & STAWISKI, M. Effect of cholinergic antisynthesis agent HC-3 on the awake-sleep cycle of the cat. *Psychophysiol.* (1970) 7: 107-144.
- DRIVER, H.S., ROGERS, G.G., MITCHELL, D., BORROW, S.J., ALLEN, M., LUUS, H.G. & SHAPIRO, C.M. Prolonged endurance exercise and sleep disruption. *Med. Sci. Sports Exerc.* (1994) 26(7): 903-907.
- DRUGAN, R.C., MORROW, A.L. & WEIZMAN, R. Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptors in the rat. *Brain Res.* (1989) 487: 45-51.
- DUGOVIC, C., WAUQUER, A., LEYSEN, J.E., MARRANNES, R. & JANSSEN, P.A.J. Funcional role of 5-HT₂ receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacol.* (1989a) 97: 436-442.
- DUGOVIC, C., LEYSEN, J.E. & WAUQUER, A. Melatonin modulates the sensivity of 5-HT₂ receptor mediated sleep-wakefulness regulation in the rat. *Neurosci. Lett.* (1989b) 104: 320-325.
- DUNCAN, G.E., JHONSON K.B. & BREESE, G.R. Topographic patterns of brain activity in response to swim stress: assessment by 2-deoxyglucose uptake and expression of Fos-like immunoreactivity. *J. Neurosci.* (1993) 13: 3932-3943.
- DUNN, A.J. Changes in plasma and brain tryptophan and serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid after footshock stress. *Life Sci.* (1988) 42: 1847-1853.
- DUNN, A.J. Stress-related changes in cerebral catecholamine and indolamine metabolism: lack of effect of adrenalectomy and corticosterone. *J. Neurochem.* (1988b) 51: 406-412.
- DUNN, A.J. & BERRIDGE, C.W. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res. Rev.* (1990) 15: 71-100.
- DUNN, A.J., SCHERVING, L. & MILLET, P. Circadian variation in stress-evoked increases in plasma corticosterone. *Amer. J. Physiol.* (1972) 222: 402-406.
- DUSAN-PEYRETHON, D. & FROMENT, J. Effets du disulfiram sur les états de sommeil chez le chat. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* (1968) 162: 2144-2145.
- EMDE, R.M., HAMON, R.J., METCALF, D.R, KOENING, K.L. & WAGONFELD, S. Effects of stress on neonatal sleep. *Psychophysiol.* (1970) 7: 340- 352
- EMENC-SAUVAL, E. Corticotropin-releasing factor (CRF): a review. *Psichoneuroendocrinology* (1986) 11(3): 277-294.
- FANG, J.C., SANBORN, C.K., MAJDE, J.A. & KRUEGER, J.M. Sleep changes induced by influenza virus infection in mice. *Sleep Res.* (1994) 23: 358 (abstract).
- FARADJI, H., CESPUGLIO, R., VALATX, J-L & JOUVET, M. Effets du jéûne sur le phénomènes phasiques du sommeil paradoxal de la souris. *Physiol. Bahav.* (1979) 23: 539-546.
- FATRANSKA, M., BUDAL, D., GULYA, K. & KVETNANSKY, R. Changes in acetylcholine content, release and muscarinic receptors in rat hippocampus under cold stress. *Life Sci.* (1989) 45(2): 143-149.
- FEINBERG, I. & CAMPBELL, I.G. Ketamine administration during waking increases delta EEG intensity in rat sleep. *Neuropsychopharmacol.* (1993) 9: 41-48.
- FISCHMAN, A.J., KASTIN, A.J. & GRAF, M. Circadian variation of DSIP-like material in rat plasma. *Life Sci.* (1984) 35: 2079-2084.
- FISHER, L.A., RIVIER, J., RIVIER, C., SPEISS, J., VALE, W. & BROWN, M.R. Corticotropin-releasing factor (CRF): central effects on mean arterial pressure and heart rate in rats. *Endocrinology* (1982) 110: 2222-2224.
- FRIEDHOFF, A.J., ROSENGARTEN, H. & STONE, E.A. Increase in D2 receptor density in rat brain after repeated stress. *Soc. Neurosci. Abs.* (1986) 12: 192.

- FRIESS, E., BARDELEBEN, U., WIEDEMANN, K., LAUER, C., HOLSBOER, F. Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. *J. Sleep* (1994) 3: 73-79.
- FRIESS, E., WIEDEMANN, K., STEIGER, A., & HOLSBOER, F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. *Adv. Neuroimmunol.* (1995) 5(2): 111-125.
- FROMENT, L., PETITJEAN, F., BERTRAND, N. & JOUVET, M. Effects de l'injection intracérébrale de 5,6- hydroxitriptamine sur les monoamines cérébrales et les états de sommeil du chat. *Brain Res.* (1974) 67: 405-409.
- FRUHSTORFER, B., FRUHSTORFER H, GRASS, P., MILERSKY H.G., STURM, G., WESEMANN, W. & WIESEL D. Daytime noise stress and subsequent night sleep: interferences with sleep patterns, endocrine and neuroendocrine functions. *Intern. J. Neurosci.* (1985) 26: 301-310.
- FRUHSTORFER, B., FRUHSTORFER, H. & GRASS, P. Daytime noise and subsequent night sleep in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* (1984) 53: 159-163.
- FUCHS, E., FLUGGE, G. & HUTZELMEYER, H.D. Response of rats to the presence of stressed conspecifics as a function of time of day. *Horm. Behav.* (1987) 21: 245-252.
- GADEA-CIRIA, M., STADLER, H., LLOYD, K. & BARTHOLINI, G. Acetylcholine release within the rat striatum during the sleep wakefulness cycle. *Nature* (1973) 243: 518-520.
- GANONG, W.F. The stress response: a dynamical overview. *Hosp. Pract.* (1988) 93: 155-171.
- GARCIA-ARRARAS, J.E., PAPPENHEIMER, L.R. Site of action of sleep-inducing muramyl peptide isolated from human urine: microinjection studies in rabbit brains. *J. Neurophysiol.* (1983) 49: 528-533.
- GARDINER, S.M., COMPTON, A.M. & BENNET, T. Cardiovascular instability induced by intracerebroventricular administration of vasopressin or corticotropin-releasing factor in conscious Long Evans and Brattleboro rats. *J. Neuroendocrinol.* (1990) 2: 39-43.
- GAUER, F., MASSON-PEVET, M. & PEVET, P. Differential regulation of melatonin receptors by short-versus long-term pinealectomy in the rat suprachiasmatic nuclei and pars tuberalis. *J. Pineal Res.* (1994a) 16(2): 73-76.
- GAUER, F., MASSON-PEVET, M., STEHLE, J. & PEVET, P. Daily variations in melatonin receptor density of rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei are distinctly regulated. *Brain Res.* (1994b) 641(1): 92-98.
- GEMMA, C., IMERI, L. DE SIMONI, M.G. & MANCIA, M. Interleukin-1 induces changes in sleep, brain temperature and serotonergic metabolism. *Am. J. Physiol.* (1997) 272(2)part 2: R601-R606.
- GIACOBINI, E. & DRUCKER-COLIN, R. Piperidin: an endogenous hypnogenic amine. En : *Neurobiology of sleep and memory.* Drucker-Colin & McLaugh J.L. (Eds). Academic Press, London. 1977. pp 281-293.
- GILAD, G.M., MAHON, B.D., FINKELSTEIN, Y., KOFFLER, B. & GILAD, U.H. Stress-induced activation of the hippocampal cholinergic system and the pituitary adrenal axis. *Brain Res.* (1985) 347: 404-408.
- GILLIN, J.C., JACOBS, L.S., FRAM, D.H., SNYDER, F. Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature* (1972) 237: 398-399.
- GILLIN, J.C., & BYERLEY, W.F. The diagnosis and management of insomnia. *N. England J. Med.* (1990) 322: 239-248.
- GILLIN, J.C., SALIN-PASCUAL R., VELAZQUEZ-MOCTEZUMA, J., SHIROMANI, P. & ZOLTOSKI, R., Cholinergic receptor subtypes and REM sleep in animals and normal controls. *Progress Brain Res.* (1993) chapter 46, 98:379-387.
- GIPSEN, W.H., VAN DER POEL, A. & VAN WIMERSMA-GREIDANUS, T.B. Pituitary adrenal influences on behavior. Responses to test situations with or without electric footshock. *Physiol. Behav.* (1973) 10: 345-350.
- GLOBUS, G., FRIEDMAN, J. & COHEN, H. The effects of aircraft noise on sleep electrophysiology as recorded in the home. *Proceedings of International Congress on Noise as a Public health Problem, Washington, D.C. p 587.*

- GLOTZBACH, S.F. & HELLER, H.C. Central nervous regulation of body temperature during sleep. *Science* (1976) 194: 537-539.
- GNADT, J. & PEGRAM, G. Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat. *Brain Res.* (1986) 384: 29-91.
- GOLD, P.W., GOODWIN, F.K. & CHROUSOS, G.P. Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress, part 1. *N. Engl. J. Med.* (1988a) 319: 348-353.
- GOLD, P.W., GOODWIN, F.K. & CHROUSOS, G.P. Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress, part 2. *N. Engl. J. Med.* (1988b) 319: 413-420.
- GOLOMBEK, D.A., BURIN, L. & CARDINALI, D.P. Time-dependency for the effect of different stressors on rat pineal melatonin content. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* (1992) 42(1): 35-42.
- GONZALEZ, A.M. & PAZOS, A. Modification of muscarinic acetylcholine receptors in the brain following chronic immobilization stress: an autoradiographic study. *Eur. J. Pharmacol.* (1992) 223: 25-31.
- GONZALEZ, M.M. DEL C., DEBILLY, G., VALATX, J.L. & JOUVET, M. Sleep increase after immobilization stress: role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. *Neurosci. Lett.* (1995) 202: 5-8.
- GONZALEZ, M.M. DEL C. & VALATX, J.L. Participation of CRF in paradoxical sleep increase induced by stress or sleep deprivation. *Sleep Res.* (1997) 26: 194.
- GOTTESMANN, C. Introduction to the neurophysiological study of sleep: central regulation of skeletal and ocular activities. *Arch. Ital. Biol.* (1997) 135(3): 279-314.
- GRAF, M.V. & KASTIN, A.J. Delta-sleep-inducing peptide (DSIP): A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* (1984) 8:83-93.
- GRAY, T. Amygdala: role in autonomic and neuroendocrine responses to stress. En: McCubbin, J.A., Kaufmann, P.G., & Nemeroff, C.B. (Eds.). *Stress, neuropeptides and system disease.* Academic Press, 1991. pp. 37-53.
- HAAN, N. *Coping and defending.* Academic Press, New York, 1978.
- HAMILTON, V., BOWER, G.H. & FRYDA, N.H. (eds.) *Cognition, motivation and affect: a cognitive science view.* Nijhoff, Dordrecht, 1987.
- HARTMAN, E. The 90 minute sleep dream. *Arch. Gen. Psychiat.* (1968) 18: 280-286.
- HARPER, D.G., TORNATZKY, W. & MICZEK, K.A. Stress induced disorganization of circadian and ultradian rhythms: comparisons of effects of surgery and social stress. *Physiol. Behav.* (1996) 59(3): 409-419.
- HARRIS, G.W. Control neural of the pituitary gland. *Physiol. Rev.* (1948) 28: 134-179.
- HASTINGS, J., RUSAK, B. & BOULOS, Z. Circadian rhythms: the physiology of biological timing. En: *Neural Integrative Animal Physiology.* Prosser, C.L. (Eds.) New York: Wiley-Liss (1993) 435-546.
- HAUGER, R.L., MILLAN, M.A., CATT, K.J. & AGUILERA, G. Differential regulation of brain and pituitary corticotropin-releasing factor receptors by corticosterone. *Endocrinology* (1987) 120: 1527-1533.
- HAURI, P. Effects of evening activity on early night sleep. *Psychophysiol.* (1968) 4: 267-277.
- HAYWARD, J. N. Funcional and morphological aspects of hypothalamic neurons. *Physiol. Rev.* (1977) 57: 574-658.
- HAZRA, J. Effects of hemicholium-3 on slow wave and paradoxical sleep of cat. *Eur. J. Pharmacol.* (1970) 11: 395-397.
- HEALEY, E.S. KALES, A. & MONROE, L.J. Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom. Med.* (1981) 45: 341-356.
- HEDGE, C.A. & DeWIED. Corticotropin and vasopresin secretion after hypothalamic implantation of atropine. *Endocrinology* (1971) 88: 1257-1259.
- HEDGE, G.A. & SMELIK, P.G. Corticotropin release: inhibition by intrahypothalamic implantation of atropine. *Science* (1968) 159: 891-892.
- HEFEZ, A., METZ, L. & LAVIE, P. Long-term effects of extreme situational stress on sleep and dreaming. *Am. J. Psychiatry* (1987) 144(3): 344-347.

- HELLER, H.C. & GLOTZBACH, S.F. Thermoregulation during sleep and hibernation. En: Robertshaw, D.(Ed.). *Environmental Physiology II*, Vol. 15, Univ. Park, Baltimore MD, 1977. pp. 147-188.
- HERNANDEZ-PEON, R. & CHAVEZ- IBARRA, G. Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1963) 24: 188-198.
- HERNANDEZ-PEON, R. Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. En: Akert, K., Bally, C. & Schade, J.P. (Eds.) *Progress in brain research*. Elsevier Press, Amsterdam, 1965. pp 116-117.
- HILAKIVI, Y. The role of beta and alpha adrenoreceptors in the regulation of the stages of sleep-waking cycle in the cat. *Brain Res.* (1983) 277: 109-118.
- HILAKIVI, Y. & LEPPAVOURI, A. Effect of methoxamine, an alpha-1 adrenoceptor agonist, and prazosin, an alpha-1 antagonist, on the stages of the sleep-waking cycle in the rat. *Acta Physiol. Scand.* (1984).
- HILHOUSE, E.W. & MILTON, N.G.N. Effect of noradrenaline and GABA on the secretion of CRF-41 and AVP from rat hypothalamus in vitro. *J. Physiol.* (1989) 122: 719-723.
- HOBSON, J.A. Sleep as a response II: temperature as a possible agent of fatigue-induced somnolence. *Psychophysiol.* (1968a) 5: 225
- HOBSON, J.A. Sleep after exercise. *Science* (1968b) 162: 1503-1505.
- HOBSON, J.A. GOLDBERG, M., VIVALDI, E. & RIEW, D. Enhancement of desynchronized sleep signs after pontine microinjection of the muscarinic agonist bethanecol. *Brain Res.* (1983) 275: 127-136.
- HOBSON, J.A., LYDIC, R. & BAGHDOYAN, H.A. Evolving concepts of sleep cycle generation: from brain centers to neuronal populations (with commentaries). *Behav. Brain Sci.* (1986) 9: 371-448.
- HOBSON, J.A. & McCARLEY, R.W. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* (1975) 189: 55-58.
- HOCKEY, G.R.J. A state control theory of adaptation to stress and individual differences in stress management. En: Hockey, G.R.J., Gaillard, A.W.K. & Coles, M.G.H. (eds.) *Energetics and human information processing*, Nijhoff, Dordrecht, 1986. pp 285-298.
- HOLSTOCK, T.L. & FRANKS, P.E. Some aspects of paradoxical sleep in the laboratory rat. *Psychol. Africana* (1971)14: 38-44.
- HONMA, K., VON GOETZ, C. & ASCHOFF, J. Effects of restricted daily feeding on freerunning circadian rhythms in rats. *Physiol. Behav.* (1983) 30: 905-913.
- HORNE, J.A. Restitution and human sleep: a critical review. *Physiol. & Psychol.* (1979) 7: 115-125.
- HORNE, J.A. Why we sleep ? The functions of sleep in humans and other mammals. Oxford University Press, Oxford. 1988. p.319.
- HORNE, J.A. & MOORE, V.J. Sleep EEG effects of exercise with and without additional body cooling. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1985) 60: 33-38.
- HORNE, J.A. & PORTER, J.M. Exercise and human sleep. *Nature* (1975) 256: 573-575.
- HORNE, J.A. & SHACKELL, B.S. Slow wave sleep elevations after body heating: proximity to sleep and effects of aspirin. *Sleep* (1987) 10: 383-392.
- HORNE, J.A. & WALMSLEY, B. Daytime visual load and the effects upon human sleep. *Psychophysiol.* (1976) 13: 115-120.
- HOUDOUIN, F., CESPUGLIO, R. & JOUVET, M. Effects induced by the electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compounds and sleep parameters in the rat. *Brain Res.* (1991) 565: 48-56.
- HOUDOUIN, F., CESPUGLIO, R., GHARIB, A. & JOUVET, M. Detection of the release of 5-hydroxyindole compounds in the hypothalamus and n. raphe dorsalis throughout the sleep-waking cycle and during stressful situations in the rat: a polygraphic and voltammetric approach. *Exp. Brain Res.* (1991b) 85: 153-162.
- ILLNEROVA, E. The effect of immobilization on the activity of serotonin-N-acetyltransferase in the rat epiphysis. En: Usdin E.(Ed.) *Catecholamines and stress*. Oxford, Pergamon Press, 1976. pp 129-136.
- IMAKI, T., NAHON, J.L., RIVIER, C. SAWCHENKO, P.E. & VALE, W. Differential regulation of corticotropin-releasing factor mRNA in rat brain regions by glucocorticoids and stress. *J. Neurosci.* (1991) 11: 585-599.

- IMERI, L., BIANCHI, S., ANGELI, P. & MANCIA, M. Differential effects of M2 and M3 antagonists on the sleep-wake cycle. *Neuroreport* (1991) 2: 383-385.
- IMERI, L., BIANCHI, S., ANGELI, P. & MANCIA, M. M1 and M3 muscarinic receptors: specific roles in sleep regulation. *Neuroreport* (1992) 3(3): 276-278.
- IMERI, L., BIANCHI, S., ANGELI, P., MANCIA, M. Stimulation of cholinergic receptors in the medial preoptic area affects sleep and cortical temperature. *Am. J. Physiol.* (1995) 269: 294-299.
- IMERI, L., BIANCHI, S., ANGELI, P., MANCIA, M. Muscarinic receptor subtypes in the medial preoptic area and sleep-wake cycles. *Neuro Report* (1996) 7: 417-420
- IMERI, L., DE SIMONI, G., GIGLIO, R., CLAVENNA, A., MANCIA, M. Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: simultaneous polygraphic and voltammetric recordings in hypothalamus using a telemetry system. *Neuroscience* (1994) 58(2): 353-358.
- IMERI, L., OPP, M.R. & KRUEGER, J.M. An IL-1 receptor and an IL-1 receptor antagonist attenuate muramyl dipeptide- and IL-1-induced sleep and fever. *Am. J. Physiol.* (1993) 265(4) part 2: R907- R913.
- IMPERATO, A., PUGLISI-ALLEGRA, S., CASOLINI, P. & ANGELUCCI, L. Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res.* (1991) 538: 111-117.
- INGLE, D.J. Permissibility of hormone action. A review. *Acta endocrinol.* (1954) 17: 172-186.
- INOUE, T., KOYAMA, T. & YAMASHITA, I. Serotonin_{1A} agonist reduced conditioned freezing behavior. *Soc. Neurosci. Abstr.* 18: 1530. 1992.
- INOUE, T., KOYAMA, T. & YAMASHITA, I. Effect of conditioned fear stress on serotonin metabolism in the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1993) 44: 371- 374.
- INOUE, T., TSUCHIYA, K. & KOYAMA, T. Regional changes in dopamine and serotonin activation with various intensity of physical and psychological stress in the rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1994) 49: 911-920.
- IUKHANANOV, R.I., ROZHANETS, V.V., MIKHALEVA, I.I. & MAISKII, A.I. Analysis of the mechanism of the delta-sleep-inducing peptide. *Biull. Eksp. Biol. Med.* (1990) 109(1): 46-47.
- JACOBS, B.L. & AZMITIA, E.C. Structure and function of the brain serotonin system. *Pharmacol. Rev.* (1992) 72: 165-229.
- JACOBS, B.L. & FORNAL, C.A. 5-HT and motor control: A hypothesis. *Trends Neurosci.* (1993) 16: 346-352.
- JACOBS, B.L. & JONES, B. The role of central monoamine and acetylcholine systems in sleep-wakefulness states: mediation or modulation ? En: Butcher, L. (Ed.) *Monoaminergic-cholinergic interactions in the brain.* Academic Press, New York, 1978. pp. 271-290.
- JACOBS, B.L. & MCGINTY, D.J. Effects of food privation on sleep and wakefulness in the rat. *Exp. Neurol.* (1971) 30: 212-222.
- JANOWSKY, D.S., DAVIS, J.M., EL-YOUSEF, M.K. & SEKERKE, H.J. Acetylcholine and depression. *Psychosom. Med.* (1973) 35: 568.
- JANOWSKY, D.S. & RISCH, S.C. Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. *Drug Dev. Res.* (1984) 4: 125-142.
- JANOWSKY, D.S. & RISCH, S.C. An acetylcholine hypothesis of stress modulation. *Integ. Psychiatry* (1985) 3: 3-9.
- JASPER, H.H., KHAN, R.T. & ELLIOT, K.A.C. Aminoacids release from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science* (1965) 147: 144-147.
- JASPER, H. & TESSIER, J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical sleep. *Science* (1971) 177: 601-602.
- JIA, L.G., CANNY, B.J., ORTH, D.N. & LEONG, D.A. Distinct classes of corticotropes mediate corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin-stimulated adrenocorticotropin release. *Endocrinology* (1991) 128: 197-203.
- JOELS, M & DE KLOET, R. Modulation of neurotransmitter release by corticosteroid hormones. En: Powis, D.A. & Bunn, S.J. (Eds.). *Neurotransmitter release and its modulation.* Cambridge University Press, 1995. pp. 143-159.

- JOHNSON, R. & JOHNSON, A. Meal-related and rhythmic drinking: effects of abolition of rats eating rhythm. *Am. J. Physiol.* (1991) 261: R14- R19.
- JOHNSON, E.O., KAMILARIS, T.C., CHROUSOS, G.P. & GOLD, P.W. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci. & Biobehav. Rev.* (1992) 16: 115-130.
- JONES, B.E. Understanding the physiological correlates of a behavioral state as a constellation of events. *Behav. Brain Sci.* (1981) 4: 482-483.
- JONES, B.E. & YANG, T.Z. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J. Comp. Neurol.* (1985) 242: 56-92.
- JONES, B.E. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* (1991) 40(3): 637-656.
- JONES, M.T. & GILLHAM, B. Factors involved in the regulation of adrenocorticotrophic hormone/beta-lipotrophic hormone. *Physiol. Rev.* (1988) 68: 743-818.
- JONES, M.T., HILLHOUS, E.W. & BURDEN, J. Effect of various putative neurotransmitters on the secretion of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro: a model of the neurotransmitters involved. *J. Endocrinol.* (1976) 69: 1-10.
- JOSEPH, M.H. & KENNETT, G.A. Brain tryptophan and 5-HT function in stress. *Br. J. Pharmacol.* (1980) 73: 267.
- JOUVET, M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.* (1967) 47: 117-177.
- JOUVET, M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* (1969) 163: 32-41.
- JOUVET, M. The role of monoamine and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn. Physiol.* (1972) 64: 166-307.
- JOUVET, M. The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. En: Petre Quadens, O. & Schlag, J.D. (Eds.) *Basic sleep mechanisms*. Academic Press, New York, 1974. pp. 207-236.
- JOUVET, M. The regulation of paradoxical sleep by the hypothalamo-hypophysis. *Arch. Ital. Biol.* (1988) 126: 259-274.
- JOUVET, M. & MORUZZI, G. *Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness*. Springer-Verlag, Nueva York, 1972. pp 534-535.
- JOUVET, M. & RENAULT, J. *Insomnie persistante apres lesion des noyaux du rafe chez le chat*. C.R. Soc. Biol. (Paris) (1966) 160: 1461- 1465.
- KAFKA, M.S., WIRZ-JUSTICE, A., NABER, D. MOORE, R.Y. & BENEDIT, M.A. Circadian rhythms in brain neurotransmitter receptors. *Fed. Proc.* (1983) 42: 2796-2801.
- KALEN, P., NILSSON, O.G. & CENCI, M.A. Intracerebral microdialysis as a tool to monitor transmitter release from grafted cholinergic and monoaminergic neurones. *J. Neurosci. Meth.* (1990) 34: 107-115.
- KALES, J.D., KALES, A. & BIXLER, E.O. Biopsychobehavioral correlates of insomnia: V: Clinical characteristics and behavioral correlates. *Am. J. Psychiatry* (1984) 141: 1371-1376.
- KANEKO, M., KANEKO, K., SHINSAKO, J. & DALLMAN, M.F. A adrenal sensitivity the adrenocorticotropin varies diurnally. *Endocrinology* (1981) 109: 70-75.
- KANT, G.J., BAUMAN, R.A., PASTEL, R.H., MYATT, C. A., CLOSSER-GOMEZ, E. & D'ANGELO, C.P. Effects of controllable vs uncontrollable stress on circadian temperature rhythms. *Physiol. Behav.* (1991) 49: 625-630.
- KANT, G.J., LEU, J.R., ANDERSON, S.M. & MOUGEY, E.H. Effects of chronic stress on plasma corticosterone, ACTH and prolactin. *Physiol. Behav.* (1987) 40: 775-779.
- KANT, G.J., LEU, J.R., ANDERSON, S.M. & MOUGEY, E.H. Effects of controllable vs uncontrollable chronic stress on stress-responsive plasma hormones. *Physiol. Behav.* (1992) 51: 1285-1288.
- KANT, G.J., MONGEY, E.H. & MEYERHOFF, J.L. Diurnal variations in neuroendocrine response to stress in rats: plasma ACTH, (β -endorphin, (β -LPH, corticosterone, prolactin and pituitary cyclic AMP responses. *Neuroendocrinology* (1986) 43: 383-390.

- KANT, G.J., PASTEL, R.H., BAUMAN, R.A., MEININGER, G.R., MAUGHAN, K.R., ROBINSON, T.N., WANDA, L.W. & COVINGTON, P.S. Effects of chronic stress on sleep in rats. *Physiol. Behav.* (1995) 57(2): 359-365.
- KASS, P. The cholinergic systems in brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol.* (1986) 26: 211-272.
- KASTIN, A.J., NISSEN, C. & COY, D.H. DSIP-like immunoreactivity in the developing rat brain. *Brain Res. Bull.* (1981) 7: 687-690.
- KATO, N., NAGAKI, S. & TAKAHASHI, Y. DSIP-like material in rat brain, human cerebrospinal fluid and plasma as determined by enzyme immunoassay. En: *Endogenous Sleep Substances and Sleep regulation*. Inoue, S. & Borbely, S.S. (Eds) Jpn.Sci.Soc. Press, Tokyo 1985, pp 141-153.
- KAVELAARS, A., BALLIEUX, R.E. & HEIJNEN, C.J. Differential effects of β -endorphin on CAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav. Immunity* (1990) 4: 171-179.
- KELLER, S.E. WEISS, J.M., SCHLEIFFER, S.J., MILLER, N.E. & STEIN, M. Supression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science* (1981) 213: 1397-1400.
- KELLER-WOOD, M. & DALLMAN, M. Corticosterone inhibition of ACTH secretion. *Endocrinol. Rev.* (1984) 5: 1-24.
- KELLNER, M., YASSOURIDIS, A., MANZ, B., STEIGER, A., HOLSBOER, F. & WIEDEMANN, K. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers: a potencial link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* (1997) 65(4): 284-290.
- KENNAWAY, D.J. & HUGEL, H.M. Melatonin binding sites: are they receptors? *Mol. Cell. Endocrinol.* (1992) 88: C1-C9.
- KENNET, G.A., CHAUOFF, F., MARCOU, M. & CURZON, G. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res.* (1986) 382: 416-421.
- KENNET, G.A. & JOSEPH, M.H. The functional importance of increased brain tryptophan in the serotonergic response to restraint stress. *Neuropharmacology* (1981) 20: 39-43.
- KHAN, R., DAYA, S. & POTGIETER, B. Evidence for a modulation of the stress response by the pineal gland. *Experientia* (1990) 46(8): 8860-8862.
- KIMURA-TAKEUCHI, M., MAJDE, J.A., TOTH, L.A. & KRUEGER, J.M. Influenza virus-induced changes in rabbit sleep and acute phase responses. *Am. J. Physiol.* (1992) 263: R1115- R1121.
- KINGSTON, W. & ROSSER, R. Disaster: effects on physical and mental state. *J. Psychosomatic Res.* (1974) 18: 437-456.
- KISS, J., LERANTH, C. & HALASZ, B. Serotonergic endings on VIP-neurons in the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamus. A combination of high resolution autoradiography and electron microscopia-immunocytochemistry. *Neurosci. Lett.* (1984) 44: 119-124.
- KLEIN, D.C., MOORE, R.Y. & REPPERT, S.M. (eds.) *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Oxford University Press, New York. 1991.
- KOELLA, P., FELDSTEIN, A. & CZICMAN, F. The effect of parachlorophenylalanine on the sleep of cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1968) 25: 481-490.
- KODAMA, T., TAKAHASHI, Y. & HONDA, Y. Enhancement of acetylcholine releasing during paradoxical sleep in dorsal tegmental field of cat brain stem. *Neurosci. Lett.* (1990) 114: 277-282.
- KONARSKA, M., STEWART, R.E. & McCARTHY, R. Habituation of sympathetic-adrenal medullary responses following exposure to chronic intermittent stress. *Physiol. Behav.* (1989) 45: 255-261.
- KORF, J., AGHAJANIAN, G.K. & ROTH, R.H. Increased turnover of norepinephrine in the rat cerebral cortex during stress: role of the locus coeruleus. *Neuropharmacol.* (1973) 12: 933-938.
- KOULACK, D. Effects of thirst on the sleep cycle. *J. Nerv. Ment. Dis.* (1970) 151: 143-145.
- KOULACK, D., PREVOST, F. & DE KONINCK, J. Sleep, dreaming and adaptation to an ego-threatening intellectual activity. *Sleep* (1985) 8: 244-253.
- KODAMA, T. & SIEGEL, J.M. The interaction between acetylcholine and glutamate release in dorsal pontine area by in vivo microdialysis. *Sleep Res.* (1993) 22: 439-444.
- KOYAMA, Y. & HAYAISHI, O. Firing neurons in the preoptic/anterior hypothalamic areas in rat: its possible involvement in slow wave sleep and paradoxical sleep. *Neurosci. Res.* (1994) 19: 31-38.

- KOYAMA, Y. & KAYAMA, Y. Mutual interactions among cholinergic, noradrenergic and serotonergic neurons studied by iontophoresis of these transmitters in rat brainstem nuclei. *Neurosci.* (1993) 55: 1117-1126.
- KRIEG, W.J.S. Connections of the cerebral cortex I: The albino rat. Topography of the cortical areas. *J. Comp. Neurol.* (1946) 84: 221- 275.
- KRUEGER, J.M. & MAJDE, J.A. Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. *Crit. Rev. Immunol.* (1994) 14 (3-4): 355- 379.
- KRUEGER, J.M., PAPPENHEIMER, J.R. & KARNOWSKY, M.L. Sleep-promoting effects of muramyl peptids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*(Oct 1982) 79: 6102-6106.
- KRUEGER, J.M. & TAKAHASHI, S. Thermoregulation and sleep: closely linked but separable. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1997) 813: 281-286.
- KRUEGER, J.M. & TOTH, L.A. Cytokines as regulators of sleep. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1994) 739: 299-310.
- KRUEGER, J.M., TOTH, L.A., FLOYD, R., FANG, L., KAPAS, S., BREDOW, S. & OBAL, F.J. Sleep, microbes and cytokines. *Neuroimmunomod.* (1994) 1: 100-109.
- KRUISBRINK, J., MIRMIRAN, M., VAN DER WOUDE, T.P. & BOER, G.J. Effects of enhanced cerebrospinal fluid levels of vasopresin, vasopresin antagonist or vasoactive intestinal polypeptide on circadian sleep-wake rhythm in the rat. *Brain Res.* (1987) 419(1-2): 76-86.
- KUPFER, D. Interaction of EEG sleep, antidepressants and affective diseases. *J. Clin. Psychiatry* (1982) 43: 30-35.
- KUBITZ, K.A., LANDERS, D.M. PETRUZZELLO, S.L. & HAN, M. The effects of acute and chronic exercise: A meta-analytic review. *Sports Med.* (1996)21(4): 277-291.
- LAI, Y.Y. & SIEGEL, J.M. Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. *J. Neurosci.* (1991) 11:2931-2937.
- LAI, Y.Y. & SIEGEL, J.M. Corticotropin-releasing factor mediated muscle atonia in pons and medulla. *Brain Res.* (1992) 575(1): 63-68.
- LAGUZZI, R., PETITJEAN, F., PUJOL, J. & JOUVET, M. Effets de l' injection intraventriculaire de 6-hydroxydopamine II. Sur le cycle veille-sommeils du chat. *Brain Res.* (1987) 403: 249-257.
- LAITINEN, J.T., LAITINEN, K.S.M. & KOKKOLA, T. Cholinergic signaling in the rat pineal gland. *Cell. Mol. Neurobiol.* (1995) 15(2): 177-192.
- LAVIE, P. Sleeping under the threat of the Scud: War-related environmental insomnia. *Israel J. Med. Sci.* (1991) 27: 681-686.
- LAVIE, P. Children's sleep under the threat of attack by ballistic missiles. *J. Sleep Res.* (1993) 2: 34-37.
- LAZARUS, R.S. & LAUNIER, S. Stress-related transactions between persons and environment. En: Pervin, L.A. & Lewis, I.M. (eds.) *Perspectives in interactional psychology.* Plenum Press, New York, 1978.
- LEBRAND, C., LAINEY, E., CANTALLOUBE, C., LAPORTE, A.M., FATTACINI, C.M., HAMON, M. & ADRIEN, J. Probable involvement of postsynaptic 5-HT_{1a} receptors in the effects of 5-HT_{1a} ligands on sleep and wakefulness. *J. Sleep Res.* (1994) 3(1)
- LENZ, H.J., RAEDLER, A., GRETEN, H. & BROWN, M.R. CRF initiates biological actions within the brain that are observed in response to stress. *Am. J. Physiol.* (1987) 21: R34-R39.
- LESTER, B.K., BURCH, N.R. & DOSSET, R.C. Nocturnal EEG-GSR profiles: the influence of presleep states. *Psychophysiol.* (1967) 3: 238- 248.
- LEVESTON, S. & CRYER, P. Endogenous cholinergic modulation of growth hormone secretion in normal and acromegalic humans. *Metabolism* (1980) 29: 703-706.
- LEVINE, S. & URSIN, H. What is stress ? En: Brown, M.R., Rivier, C. & Koob, G. (eds.) *Neurobiology and neuroendocrinology of stress.* Marcel Decker, New York, 1991.
- LEWIN, I. & GOMBOSH, D. Increase in REM time as a function of the need for divergent thinking. Report to the First European Congress of Sleep Research, October 3-6, Basel, Switzerland, 1972.
- LIN, J.S. & SAKAI, K., VANNI-MERCIER, G.Y. & JOUVET, M. A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanism of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Res.* (1989) 479: 225-240.

- LIN, J.S. & JOUVET, M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur. J. Neurosci.* (1994) 19:31-38.
- LINDSLEY, D.B. Emotion. En: Stevens, S.(ed.). *Handbook of Experimental Psychology*. Wiley, New York, 1951.
- LIU, J.H., MUSE, K., CONTRERAS, P., GIBBS, P., VALE, W. & RIVIER, J. Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin-releasing factor (CRF) by vasopressin in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1983) 57: 1087-1095.
- LLINAS, R.R. & PARE, D. Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience* (1991) 44: 521-535.
- LUEBKE, J.I., GREENE, R.W., SEMBA, K., KAMONDI, A., MCCARLEY, R.W. & REINER, P.B. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. *Proc.Natl. Acad. Sci. (USA)* (1992) 89: 743-747.
- LUINI, V.N., ROSTENEW, W., RHODES, J., McEWEN, B.S. Activation of choline acetyltransferase by vasoactive intestinal peptide. *J. Neurochem.* (1984) 42: 1131-1134.
- LYNCH, H.J. & DENG, M.H. Pineal responses to stress. *J. Neural Transm. suppl.*(1986) 21: 461-473.
- MADSEN, P.L., HOLM, S., VORSTRUP, S., FRIBERG, L., LASSEN, N.A. & WILDSCHIODTZ, G. Human regional cerebral blood flow during REM sleep. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* (1991) 11: 502-507.
- MAESTRONI, G.J., CONTI, A. & PIERPAOLI, W. Role of the pineal gland in immunity III: Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate mechanism. *Immunologi* (1988) 63(3): 465-469.
- MAGNI, J., MORUZZI, G. & POMPEIANO, O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.* (1961) 99: 33-39.
- MALLICK, B.N. & JOSEPH, M.M. Role of cholinergic inputs to the medial preoptic area in regulation of sleep-wakefulness and body temperature in freely moving cats. *Brain Res.* (1997) 750(1-2): 311-317.
- MALLICK, B.N. & ALAM, M.N. Medial preoptic area affects sleep-wakefulness independent of associated body temperature change in free moving rats. *Brain Res. Bull.* (1991) 26(2): 215-218.
- MALYSHENKO, N.M. & ELISEEV, A.V. A neurophysiological analysis of the mechanisms of neuroendocrine regulation in stress and under the antistress action of delta sleep-inducing peptide. *Usp. Fiziol. Nauk.* (1993) 24(4): 29-46.(Abstract).
- MARAN, J.W., CARLSON, D.E. & GRIZZLE, W.E. Organization of the medial hypothalamus for control of adrenocorticotropin in the cat. *Endocrinology* (1978) 103: 957-970.
- MARROSU, F., GESSA, G.L., GIAGHEDDU, M. & FRATTA, W. Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. *Brain Res.* (1990) 515(1-2): 315-318.
- MASON, J.W. A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom. Med.* (1968)30:576-607.
- MATSUMOTO, J., NISHISHO, T., SUDO, T., SADAHIRO, T. & MIYOSHI, R. Normal sleep cycle of male albino rats. *Proc. Jap. Acad.* (1967) 43: 62-64.
- MATSUMOTO, J., NISHISHO, T., SUDO, T., SADAHIRO, T. & MIYOSHI, R. Influence of fatigue on sleep. *Nature* (1968) 218: 177-178.
- MATSUMOTO, J. & WATANABE, S. Paradoxical sleep: effects of adrenergic blocking agents. *Proc. Jpn. Acad.* (1967) 43: 680-683.
- MCCARLEY, R.W. Brainstem cholinergic systems and models of REM sleep production. En: Montplaisir, J. & Godbout, R. (Eds.). *Sleep and biological rhythms: basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford University Press, New York, 1990. pp. 131-147.
- MCCARLEY, R.W. & HOBSON, J.A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* (1975) 189: 58-60.
- MCCARLEY, R.W., NELSON, J.P. & HOBSON, J.A. Ponto-geniculo-occipital (PGO) waves. *Science* (1978) 201: 269-272.
- McCORMICK, D.A. & BAL, T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* (1997) 20: 185-215.
- McEWEN, B.S., DE KLOET, E.R. & ROSTENE, W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.* (1986) 66: 1121-1188.

- McGINTY, D.J. Effects of prolonged isolation and subsequent enrichment of sleep patterns in kittens. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* (1969) 26: 332-337.
- McGINTY, D.J. & HARPER, R.M. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* (1976) 101: 569-575.
- McGINTY, D.J., HARPER, R.M. & FAIRBANKS, M.K. 5-HT-containing neurons: Unit activity in behaving cats. En: Barchas, J. & Usdin, E. (Eds.) *Serotonin and behavior*. Academic Press, New York, 1973. pp. 267-279.
- McGINTY, D.J. & SYMUSIAK, R. Neuronal unit activity patterns in behaving animals: brainstem and limbic system. *Ann. Rev. Psychol.* (1988) 39: 135-168.
- MEERLO, P. & DAAN, S. Stress accelerates the build up of sleep debt. En: Domien G..M. Beersma (Eds.). *Sleep-wake research in the Netherlands, Vol. 7, Dutch Society for sleep-wake research*. 1996. pp. 103-106.
- MEERLO, P., DE BOER, S.F., KOOLHAAS, J.M., DAAN, S. & VAN DEN HOOFDAKKER, R.H. Changes in daily rhythms of body temperature and activity after a single social defeat in rats. *Physiol. Behav.* (1996) 59: 735-739.
- MEERLO, P., VOS, J., WIERSMA, A., DE BOER, S., KOOLHAAS, J., DAAN, S. & VAN DEN HOOFDAKKER, R. Chronobiological consequences of social stress in rats. *Neuropsychopharmacol.* (1993) 9(2s): 165S-166S.
- MEIJER, O. & DE KLOET, E.R. Corticosterone suppresses the expression of HT1 A receptor mRNA in rat dentate gyrus. *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.* (1994) 266: 255-260.
- MENDELWICZ, J. DUNBAR, G.C. & HOFFMAN, G. Changes in sleep EEG architecture during the treatment of depressed patients with mianserin. *Acta Psychiatr. Scand.* (1985)72 (suppl.320): 26-29
- MENDELSON, B., SITARAM, N., WYATT, J., GILLIN, C. & JACOBS, S. Methoscopolamine inhibition of sleep related GH secretion: evidence for cholinergic secretory mechanism. *J. Clin. Invest.* (1978) 61: 1683-1690.
- MENDELSON, S. & McEWEN, B.S. Autoradiographic analysis of effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT1 A and 5-HT1 B receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat. *Neuroendocrinology* (1992) 55: 444-447.
- MELLMAN, T.A., DAVID, D., KULICK-BELL, R., HEBDING, J. & NOLAN, B. Sleep disturbance and its relationship to psychiatric morbidity after Hurricane Andrew. *Am. J. Psychiatry* (1995a) 152(11): 1659-1663.
- MELLMAN, T.A., KULICK-BELL, R., ASHLOCK, L.E. & NOLAN, B. Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* (1995b) 152(1): 110-115.
- MENDELSON, W.B., MARTIN, J.V., PERLIS, M. & WAGNER, R. Enhancement of sleep by microinjection of triazolam into the medial preoptic area. *Neuropsychopharmacol.* (1989) 2: 61-66.
- MEYERS, R.D. *Handbook of drug and chemical stimulation of the brain*. Van Nostrand Reinhold (Eds). New York, 1974.
- MICZEK, K.A., THOMPSON, M.L. & TORNATZKY, W. Subordinate animals: Behavioral and physiological adaptations and opioid tolerance. En: *Stress: Neurobiology and neuroendocrinology*. Brown, M.R., Koob, G.F., Rivier, C. (eds): Marcel Dekker, New York, 1991. pp 323-357.
- MILLER, N.E. A perspective on the effects of stress and coping on disease and health. En: Levine & Ursin (Eds.). *Coping and health*. NATO Conference Series. Plenum Press, 1980. pp 323- 353.
- MILLINGTON, W.R., BLUM, M., KNIGHT, R., MUELLER, G.P., ROBERTS, J.L. & O'DONOHUE, T.L. A diurnal rhythm in propiomelanocortin messenger ribonucleotid acid that varies concomitant with the contentand secretion of β -endorphin in the intermediate lobe of the rat pituitary. *Endocrinology* (1986) 118: 829-834.
- MIZUKAWA, K., TAKAYAMA, H., SATO, H., OTA, Z., HABA, K. & OGAWA, N. Alterations of muscarinic cholinergic receptors in the hippocampal formation of stressed rat: in vitro quatitative autoradiographic analysis. *Brain Res.* (1989) 478(1): 187-192.
- MODIGH, K. Effects of social stress on the turnover of brain catecholamines and 5-hydroxytryptamine in mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (1974) 34: 97-105.

- MOLINA, V.A., VOLOSIN, M. & CANCELA, L. Effect of chronic variable stress on monoamine receptors: influence of imipramine administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1990) 35: 335-340.
- MONTELEONE, P. FUSCHINO, A., NOLFE, G. & MAJ, M. Temporal relationship between melatonin and cortisol responses to nighttime physical stress in humans. *Psychoneuroendocrinology* (1992) 17(1): 81-86.
- MOORE-EDE, M., SULZMAN, F. Internal temporal order. En: Aschoff, J. (Ed.). *Handbook of behavioral neurobiology*, vol. 4. Biological rhythms. Plenum Press, New York, 1981. pp. 3-10.
- MOORE-EDE, M.C., CZEISLER, C., RICHRDSON, G. Circadian time-keeping in health and disease. *New Eng. J. Med.* (1983) 309: 469-476.
- MORALES, F.R. & CHASE, M.H. Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.* (1978) 62: 821-827.
- MORGANE, P. Chemical mapping of hypnogenic and arousal systems in the brain. *Psychophysiol.* (1969) 6: 219-221.
- MORRISON, A.R. Paradoxical sleep and alert wakefulness: variations on a theme. En: Chase, M.H. & Weitzman, E.D. (Eds.). *Sleep disorders: basics and clinical research*. Spectrum, New York, 1983. pp. 95-127.
- MORUZZI, G. The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* (1972) 64: 1-165.
- MORUZZI, G. & MAGOUN, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1949) 1: 455-473.
- MÜHLETHALER, M., KHATEB, A. & SERAFIN, M. Effects of monoamines and opiates on pedunculopontine neurons. En: Mancina, M. & Marini, G. (Eds.) *The diencephalon and sleep*. Raven Press, New York, 1990. Pp. 367-378.
- MOURRET, J., FROMENT, J. BOBILLIER, P. & JOUVET, M. Etude neuropharmacologique et biochimique des insomnies provoquées par la PCPA. *J Physiol.* (1967) 59: 463-468.
- MURCK, H., GULDNER, J., COLLA-MÜLLER, M., FRIEBOES, R.M., SCHIER, T., WIEDEMANN, K., HOLSBOER, F. & STEIGER, A. Vasoactive intestinal peptide decelerates non-REM-REM cycles and modulates secretion of cortisol during sleep in men. *Am. J. Physiol.* (1996) 271(4) pte. 2: R905-R911.
- MUNCK, A., GUYRE, P. & HOOLBROOK, N. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrinol. Rev.* (1984) 5:25-44.
- MURPHY, P.J. & CABELL, S.S. Physiology of the circadian system in animals and humans. *J. Clin. Neurophysiol.* (1996) 13(1): 2-16.
- MUZET, A.G., NAITOH, P., JOHNSON, L.C. & TOWNSEND, R.E. Body movements in sleep during exposure to tone pulses. *Psychophysiol.* (1974) 11:27-34.
- NAUTA, W. Hypothalamic regulation of sleep in rats: an experimental study. *J. Neurophysiol.* (1946) 9: 285- 316.
- NITZ, D.A. & SIEGEL, J.M. GABA release in the mesopontine central gray as a function of sleep state. *Sleep Res.* (1993) 22- 447-451.
- NORMAN, S., SHAUKAT, M., NAY, K.N., COHN, M. & RESNICK, L. Alterations in sleep architecture in asymptomatic HIV seropositive patients. *Sleep Res.* (1987) 16: 494-502.
- NOWAK, M., MARKOWSKA, A., NUSSDORFER, G.G., TORTURELLA, C. & MALENDEWICZ, L.K. Evidence that endogenous vasoactive intestinal peptide (VIP) is involved in the regulation of rat pituitary-adrenocortical function: in vivo studies with a VIP antagonist. *Neuropeptides* (1994) 27(5): 297-303.
- OBAL, F. Jr. Thermoregulation during sleep. *Exp. Brain Res.* (1984) Suppl. 8: 157-172.
- OBAL, F. Jr., ALFOLDI, P. & RUBICSEK, G. Promotion of sleep by heat in young rats. *Pflugers Arch.* (1995) 430(5): 729-738.
- OKI, Y., NICHOLSON, W.E. & ORTH, D.N. Role of protein-kinase C in the adrenocorticotropin secretory response to arginine-vasopressin (AVP) and the synergistic response to AVP and corticotropin-releasing factor by perfused rat anterior pituitary. *Endocrinology* (1990) 127: 350-360.

- ONOE, H., WATANABE, Y., ONO, K., KOYAMA, Y. & HAYAISHI, O. Prostaglandin E2 exerts an awakening effect in the posterior hypothalamus at a site distinct from that mediating its febrile action in the anterior hypothalamus. *J. Neurosci.* (1992) 12(7): 2715-2725.
- OPP, M.R., HUGHES, T.K., RAY, P. & SMITH, E.M. Mechanisms of HIV-induced alterations in sleep: the role of cytokines in CNS. *SRS Bull.* (1996) 2(3): 31-37.
- OPP, M.R., POSTLETHWAITE, E., SEYER, J.M. & KRUEGER, J.M. Interleukin-1 receptor antagonist blocks somnogenic and pyrogenic responses to an interleukin-1 fragment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (May 1992) 89: 3726- 3730.
- OSTMAN-SMITH, I. Adaptive changes in the sympathetic nervous system and some effector organs of the rat following long term exercise or cold acclimation and the role of cardiac sympathetic nerves in the genesis of compensatory cardiac hypertrophy. *Acta Physiol. Scan.* (1979) C477: 1-118.
- OTERO-LOZADA, M.E. Acute stress and GABAergic function in the rat brain. *Br.J.Pharmacol.* (1988) 93: 483-490.
- OUICHOU, A., ZITOUNI, M., RAYNAUD, F., SIMINNEAUX, V., GHARIB, A. & PEVET, P. Delta sleep-inducing peptide stimulates melatonin, 5-methoxy tryptophol and serotonin secretion from perfused rat pineal glands. *Biol. Signals* (1992) 1(2):65-77.
- OXENKRUG, G.F. & McINTYRE, I.M. Stress-induced synthesis of melatonin: possible involvement of the endogenous monoamine oxidase inhibitor (tribulin). *Life Sci.* (1985) 37(18): 1743-1746.
- PAVEL, S., PSATTA, D. & GOLDSTEIN, R. Slow wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the lateral ventricle of the brain. *Brain Res. Bull.* 2: 251-254.
- PAVLIDES, C. & WINSTON, J. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.* (1989) 9: 2807-2818
- PAZ, C., ALFARO, A., GONZALEZ, R. Análisis electrográfico y bioquímico de los estados de vigilancia: cuantificación de la serotonina y de la acetilcolina mediante microdiálisis durante los diferentes estados del sueño. En: *Medicina del sueño: aspectos básicos y clínicos*. Velázquez-Moctezuma, J. (Coord.). Ed. Sociedad Mexicana de Sueño y Universidad Autónoma Metropolitana. México, 1997. pp. 77-94.
- PERSENGIEV, S.P. & KANCHEV, L.N. Melatonin and adrenal cortex steroid production: in vivo and in vitro studies. *Folia Histochem. Cytobiol.* (1991a) 29(1): 15-18.
- PERSENGIEV, S.P. , KANCHEV, L.N. & VEZENKOVA, G. Circadian patterns of melatonin, corticosterone and progesterone in male rats subjected to chronic stress. *J. Pineal Res.* (1991b) 11(2): 57-62.
- PETERS, R., EVANS, S., PAGE, D., HALL, T., GIBBS, J., DIEGUEZ, C. & SCANLON, C. Cholinergic muscarinic receptor blockade with pirenzepine abolishes slow wave sleep related growth hormone release in normal adult males. *Clin. Endocrinol.* (1986) 25: 213-217.
- PETITJEAN, F., BUDA, C., JANIN, M., SALLANON, M. & JOUVET, M. Insomnie par administration de parachorophenylalanine reversible par injection peripherique on centrales de 5-hydroxytryptophane et de serotonine. *Sleep* (1985) 8: 57-67.
- PHILIPPU, A. Release of serotonin in the rat locus coeruleus: effects of cardiovascular stressful and noxious stimuli. *Eur. J.Neurosci.* (1997) 9(3): 556-562.
- PLOTSKY, P., BRUHN, T. & OTTO, S. Central modulation of immunoreactive arginine-vasopressin and oxytocin secretion into the hypophyseal-portal circulation by CRF. *Endocrinol.* (1985) 116: 1639-1641.
- POOLMACHER, T., MULLINGTON, J., KORTH, C. & HINZE-SELCH, D. Influence of host defense activation on sleep in humans. *Adv. Neuroimmunol.* (1995) 5:155 -169.
- POOLMACHER, T. & HOLSBOER, F. Sleep-Wake disturbances in HIV-infected patients: a potential model of the interactions between sleep and the immune system. *SRS Bull.* (1996) 2(3): 37- 42.
- PRETEL, S. & PIEKUT, D. Coexistence of corticotropin-releasing factor and enkephalin in the paraventricular nucleus of the rat. *J.Comp. Neurol.* (1990) 294: 192-201.
- PRIBRAM, K. & McGUINNESS, D. Arousal, activation and effort in the control of attention. *Psychol. Rev.* (1975) 82: 116-149.

- PROSPERO GARCIA, O., CRIADO, J.R. & HENRIKSEN, S.L. Pharmacology of ethanol and glutamate antagonists on rodent sleep: A comparative study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1994) 49: 413-416.
- PROSPERO GARCIA, O. & DRUCKER COLIN, R. Control neural del ciclo vigilia-sueño: mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos. Factores inductores de sueño. En: Ramos Platón, M.J. (Ed.) Sueño y procesos cognitivos. Editorial Síntesis, Madrid, 1996. pp. 131-160.
- PROSPERO GARCIA, O., MILLER, R.D. & HENRIKSEN, S.J. Hippocampal interneuron activity in unanesthetized rats: relation to sleep-wake cycle. *Neurosci. Lett.* (1993) 156: 158-162.
- PUGLISI-ALLEGRO, S., CASTELLANO, C. & OLIVERIO, A. Circadian variations in stress induced analgesia. *Brain Res.* (1982) 252: 373-376.
- PULLIA, D., D'AMATO, F.R., MELE, A., OLIVERIO, A., ZUCCHI, A. & PAVONE, F. Time-related effects of stress on cholinergic sensitivity. *Brain Res.* (1995) 743(1-2): 333-336.
- PUTKONEN, P.T.S., ELOMAA, E. & KOTILAINEN, P.V. Increase in delta (3+4) sleep after heat stress in sauna. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (1973) suppl. 130:19.
- PUTKONEN, P.T.S., & LEPPAVOURI, A. Increase in paradoxical sleep after phentolamine, an alpha-adrenoceptor antagonist. *Acta Physiol. Scand.* (1977) 100: 488-490.
- PUTKONEN, P.T.S., LEPPAVOURI, A. & STENBERG, D. Paradoxical sleep inhibition by central an alpha-adrenoceptor stimulant clonidine antagonized by alpha-receptor blocker yohimbine. *Life Sci.* (1977) 21: 1059-1066.
- RAGAO, L. KIVET, R.A., HARRA, J. & POLD, M. Central and peripheral-type benzodiazepine receptors: similar regulation by stress and GABA receptor agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1989) 32: 879-883.
- RADULOVACKI, M., PORTER, N.M. & GREEN, R.D. Adenosine compounds and sleep. En Wauquier, A., Dugovic, C. & Radulovacki, M. (Eds.) *Slow wave sleep: Physiological, pathophysiological and functional aspects.* Raven Press, New York, 1989. pp. 243-256.
- RAINNIE, D.G., GRUNZE, H.C.R., McCARLEY, R.W. & GREENE, R.W. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: Implications for EEG arousal. *Science* (1994) 263: 689-692.
- RALPH, M.R., FOSTER, R.G., DAVIS, F.C. & MENAKER, M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* (1990) 247: 975-978.
- RAMPIN, C., CESPUGLIO, N., CHASTRETTE, N. & JOUVET, M. Immobilization stress induces a paradoxical sleep rebound in the rat. *Neurosci. Lett.* (1991) 126: 113-118.
- RASMUSSEN, K. & JACOBS, B.L. Single unit activity of locus coeruleus neurons in freely moving rat. II Conditioning and pharmacologic studies. *Brain Res.* (1986) 371: 335-344.
- REICHLIN, S. Neuroendocrine significance of vasoactive intestinal polypeptide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1988) 527: 431-449.
- REGHUNANDANAN, V., REGHUNANDANAN, R. & MARYA, R.K. Vasopressin: its possible role in circadian time keeping. *Chronobiol.* (1991), 18(1): 39-47.
- RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B.M., EVERSON, C.A. & KHISIDA, C.A. Sleep deprivation in the rat: integration and discussion of the findings. *Sleep* (1989) 12: 68-87.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bis/Bri, UCLA, Los angeles, Cal., 1968.
- REITER, R.J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone. *News Physiol. Sci.* (1991) 6:223-226.
- REITER, R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* (1993a) 49: 654-664.
- REITER, R.J. POEGGELER, B., TAN, D., CHEN, L., MANCHESTER, L. C. & GUERRERO, J.M. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol. Lett.* (1993b) 15(1-2): 103-116.
- RELKIN, R. Pineal-hormonal interactions. En: Relkin, R. (ed). *The pineal Gland.* New York, Elsevier Press, 1983. pp 225- 34.
- REPERT, S.M., WEAVER, D.R., RIVKEES, S.A. & STOPA, E.G. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* (1988) 242: 78-81.
- RICHARDSON, G.S. Circadian rhythms and aging. En: *Handbook of the biology of aging.* Schneider, E.L. & Rowe, J.W. (Eds.) Academic Press, San Diego, 1990. pp. 275-305.

- RISCH, S.C., COHEN, P.M., JANOWSKY, D.S., KALIN, N.H., SITARAM, N., GILLIN, J.C. & MURPHY, D.L. Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects. *J. Psychiatr. Res.* (1981) 4: 89-94.
- RITTHOUSE, P.A., BAKKUM, E.A., O'CONNOR, P.A., CARNES, M., BETHEA, C.L., VAN DE KAR, L.D. Comparison of neuroendocrine and behavioral effects of ipsapirone, a 5-HT_{1a} agonist, in three stress paradigms: immobilization, forced swim and conditioned fear. *Brain Res.* (1992) 580:205-214.
- RIVIER, C. & VALE, W. Modulation of stress-induced ACTH release by CRF, catecholamines, and vasopressin. *Nature* (1983) 305: 325-327.
- ROBERTS, J.L., CHEN, C.L.C. & EBERWINE, J.H. Glucocorticoid regulation of propiomelanocortin gene expression in rodent pituitary. *Recent Prog. Horm. Res.* (1982) 38: 227-256.
- ROBERTS, W.W. & ROBINSON, T.C.L. Relaxation and sleep induced by warming of preoptic region and anterior hypothalamus in cats. *Exp. Neurol.* (1969) 25: 282-294.
- ROJAS-RAMIREZ, J.A., & DRUCKER-COLIN, R. Sleep induced by spinal cord cholinergic stimulation. *Int. J. Neurosci.* (1973) 5: 215-221.
- ROSEN, J., REYNOLDS, C.F., YEAGER, A.L., HOUCK, P.R. & HURWITZ, L.F. Sleep disturbances in survivors of the Nazi Holocaust. *Am. J. Psychiatry* (1991) 148(1): 62-66.
- ROTENBERG, V.S. & ARSHANVSKY, V.V. REM sleep, stress and search activity. A short critical review and new conception. *Walking-Sleeping* (1979) 3(3): 235-244.
- SACK, R.L., HUGHES, R.J., EDGAR, D.M. & LEWY A.J. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep* (1997) 20(10): 908-915.
- SAFFRAN, M., SCHALLY, A.V. & BENTLEY, B.G. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology* (1955) 57: 439-444.
- SAKAI, K. Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: Hobson, J.A. & Brazier, M.A.B. (Eds.) *The reticular formation: revisited*. Raven Press, New York, 1980. pp. 427-477.
- SAKAI, K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty, D.J. (Eds) *Brain Mechanisms of sleep*. Raven Press, New York, 1985, pp. 111-137.
- SAKAI, K., EL MANSARI, M., LIN, J.S. ZHANG, J.G. & VANNI-MERCIER, G. The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. En: Mancia, M. & Marini, G. (Eds.). *The diencephalon and sleep*. Raven Press, New York, 1990.
- SAKAI, K. & ONOE, H. Critical role for m-3 muscarinic receptors in paradoxical sleep generation in the cat. *Eur. J. Neurosci.* (1997) 9(3): 415-423.
- SAKAI, K., SASTRE, J., SALVERT, D., TOURET, M., TOHYAMA, M. & JOUVET, M. Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat. *Brain Res.* (1979) 176: 233-254.
- SAKANATA, M., SHIBASAKI, T. & LEDERIS, K. Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat brain as revealed by a modified cobalt-glucose oxidase-diaminobenzidine method. *J.Comp. Neurol.* (1987) 260: 256-298.
- SAKANATA, M., MAGARI, S., SHIBASAKI, T. & INOUE, N. Co-localization of corticotropin-releasing factor- and enkephalin-like immunoreactivities in nerve cells of the rat hypothalamus and adjacent areas. *Brain Res.* (1989) 487: 357-362.
- SALIEVA, R.M., KOPLIK, E.V., KAMEZOV, Z.A. & POLETAEV, A.B. Delta sleep-inducing peptide in the blood and hypothalamus of rats with various resistance to emotional stress. *Biull. Eksp. Biol. Med.* (1988) 106(9): 264-266. (abstract)
- SALIEVA, R.M., KOPLIK, E.V., KAMEZOV, Z.A. & POLETAEV, A.B. Effects of beta endorphin and delta-sleep inducing peptide on resistance to emotional stress. *Biull. Eksp. Biol. Med.* (1989) 108(10): 464-466. (abstract)
- SALLANON, M., BUDA, C., JANIN, M. & JOUVET, M. Implications of serotonin in sleep mechanisms: induction, facilitation. En: Wauquier, A., Monti, J., Gaillard, J. & Radulovacki, M. (Eds.) *Sleep: neurotransmitters and neuromodulators*. Raven Press. New York, 1985. pp. 136-159.

- SARPER, C. & LOEWY, A. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.* (1980) 197: 241-246.
- SAWCHENKO, P. SWANSON, L. & VALE, W. Co-expression of CRF and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons of the adrenalectomized rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1984) 81: 1883-1887.
- SCHASFOORT, E.M.C., DE BRUIN, L. & KORF, J. Mild stress stimulates rat hippocampal glucose utilization transiently via NMDA receptors, as assessed by lactography. *Brain Res.* (1988) 475: 58-63.
- SCHERSCHLICHT, R. & MARIAS, J. Some pharmacological effects of delta-sleep-inducing peptide (DSIP). *Eur. Neurol.* (1984) 23: 346-352.
- SCHERSCHLICHT, R., MARIAS, J., SCHNEEBERGER, J. & STEINER, M. Model insomnia in animals. En: Koella, W. P. (ed.). *Sleep '80*. Basel, Karger, 1981. p. 147-155.
- SCHLIEBS, R. & BEAS, C. Receptores colinérgicos en el cerebro de mamíferos. *Ciencia* (1990) 41:287-296.
- SELIGMAN, M.E.P. Reversal of performance deficits and perceptual deficits in learned helplessness and depression. *J. Abnorm. Psychol.* (1967) 85: 11-26.
- SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* (1936): 148:84-85.
- SELYE, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin Endocrinol.* (1946) 6: 117-173.
- SELYE, H. *Stress: the physiology and pathophysiology of exposure to stress*. Montreal Acta, 1950.
- SELYE, H. *The stress of life*. McGraw Hill, New York, 1976.
- SEMBA, K. & FIBINGER, H.C. Afferent connections of the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* (1992) 323: 387-410.
- SEMBA, J., TORU, M. & MATAZA, N. Twenty-four hour rhythms of norepinephrine and serotonin in nucleus suprachiasmaticus, raphe nuclei and locus coeruleus in the rat. *Sleep* (1984) 7(3): 211-218.
- SHANKS, N., ZALCMAN, S., ZACHARKO, R.M. & ANISMAN, H. Alteration of central norepinephrine, dopamine and serotonin in several strains of mice following acute stressor exposure. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1991) 38: 69-75.
- SHAPIRO, C.M., BORTZ, R., MITCHELL, D., BARTEL, P. & JOOSTE, P. Slow wave sleep: a recovery period after exercise. *Science* (1981) 214: 1253-1254.
- SHEPHARD, R.J. & SHEK, P.N. Interactions between sleep, other body rhythms, immune responses and exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* (1997) 22(2): 95-116.
- SHIMATSU, A., KATO, Y., KATAKAWI, H., YANAIHARA, N. & IMURA, H. Serotonin stimulates vasoactive intestinal polypeptide from rat hypothalamus in vitro. *Brain Res.* (1983) 264: 148-151.
- SHIMATSU, A., KATO, Y., MATSUSHITA, N., KATAKAWI, H., YANAIHARA, N. & IMURA, H. Stimulation by serotonin of vasoactive intestinal polypeptide release into rat hypophysial portal blood. *Endocrinol.* (1982) 111: 338-340.
- SHIMIZU, N., TAKE, S., HORI, T. & OOMURA, Y. In vivo measurement of hypothalamic serotonin release by intracerebral microdialysis: significant enhancement by immobilization stress in rats. *Brain Res. Bull.* (1992) 28: 727-734.
- SHIROMANI, P., KILDUFF, T.S., BLOOM, F.E. & McCARLEY, R.W. Cholinergically induced REM sleep triggers fos-like immunoreactivity in dorsolateral pontine regions associated with REM sleep. *Brain Res.* (1992) 580: 351-357.
- SHIROMANI, P., OVERSTREET, D., LEVY, D., GOODRICH, C., CAMBELL, S. & GILLIN, C. Increased REM sleep in rats genetically bred for cholinergic hyperactivity. *Neuropsychopharmacol.* (1988) 1: 127-133.
- SHOHAM, S., BLATTEIS, C.M. & KRUEGER, J.M. Effects of preoptic area lesions on muramyl dipeptide-induced sleep and fever. *Brain Res.* (1989) 476(2): 396-399.
- SHOUSE, M. & SIEGEL, J. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res.* (1992) 571: 50-63.

- SICHIERI, R. & SCHMIDEK, W.R. Influence of ambient temperature on sleep-wakefulness cycle in the golden hamster. *Physiol. Behav.* (1984) 33(6): 871-877
- SIEGEL, J.M. Brainstem mechanisms generating REM sleep. En: Kryger, M.H., Roth, T. & Dement, W.C. (Eds.) *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, W.B., Philadelphia, 1994. pp. 125-144.
- SIEGEL, J. & ROGAWSKI, M. A function for REM sleep: regulation of noradrenergic receptor sensitivity. *Brain Res.* (1988) 13: 213-233.
- SINGEWALD, N., ZHOU, G.Y., CHEN, F. & PHILIPPU, A. Corticotropin-releasing factor modulates basal and stress induced excitatory amino acid release in the locus coeruleus of conscious rats. *Neurosci. Lett.* (1996) 204(1-2): 45-48.
- SIRINATHSINGJI, D.J.S., REES, L.H., RIVIER, J. & VALE, W. Corticotropin-releasing factor is a potent inhibition of sexual receptivity in the female rat. *Nature* (1983) 305: 232-235.
- SIRINATHSINGJI, D.J.S. Regulation of lordosis behavior in the female rat by corticotropin-releasing factor, beta-endorphin/corticotropin and luteinizing hormone-releasing hormone neuronal systems in the medial preoptic area. *Brain Res.* (1986) 375: 49-56.
- SIRINATHSINGJI, D.J.S. Inhibitory influence of corticotropin-releasing factor on components of sexual behavior in the male rat. *Brain Res.* (1987) 407: 185-190.
- SIRINATHSINGJI, D.J.S., NIKOLARAKIS, K.E. & HERZ, A. Corticotropin-releasing factor stimulates the release of methionine-enkephalin and dynorphin from the neostriatum and globus pallidus of the rat: in vivo and in vitro studies. *Brain Res.* (1989) 490: 276-291.
- SITARAM, N. & GILLIN, C. Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: evidence of cholinergic abnormalities in primary affective illness. *Biol. Psychiatry* (1980) 15: 925-955.
- SITARAM, N., WYATT, R., DAWSON, S. & GILLIN, C. REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science* (1976) 191: 1281-1283.
- SLADEK, J.R. & SLADEK, G.P. Neurological control of vasopressin release. *Fed. Proc.* (1985) 44: 66-71.
- SOLOMON, R.A., McCORMACK, B.M., LOVITZ, R.N., SWIFT, D.M. & HEGEMANN, M.T. Elevation of brain norepinephrine concentration after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* (1986) 19: 363-366.
- SOMMERFELT, L. & URSIN, R. The effects of zimeldine and alaproclate combined with small doses of 5-HTP on waking and sleep stages in cats. *Behav. Brain Res.* (1987) 24: 1-10.
- SPATH-SCHWALBE, E., SCHAFER, A., UTHGENANNT, D., BORN, J. & FEHM, H.L. Delta-sleep-inducing peptide does not affect CRH and meal-induced ACTH and cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* (1995) 20(3): 231-237.
- STANFORD, C. Monoamines in responses and adaptation to stress. En: Stanford, S.C. & Salmon, P. *Stress: from synapse to syndrome*. Academic Press, London, 1993. pp. 282-321.
- STANKOV, B. & KANCHEV, L.N. Influences of acute stress on the pineal activity during day and nighttime. *Acta Physiol. Pol.* (1989) 40(1): 116-125.
- STEM, C. & MORGANE, J. Effects of alpha-methyltyrosine on REM sleep and brain amine levels in the cat. *Biol. Psychiatry* (1973) 6: 301-306.
- STERIADE, M. Cortical long-axonated cells and putative interneurons during the sleep-waking cycle. *Behav. Brain Sci.* (1978) 3: 465-514.
- STERIADE, M. Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology* (1992) 42 (suppl.6): 9-18.
- STERIADE, M. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. En: Kryger, M.H., Roth, T. & Dement, W.C. (Eds.) *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, W.B., Philadelphia, 1994. pp. 105-124.
- STERIADE, M., DOMICH, L. & OAKSON, G. The deafferent reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J. Neurophysiol.* (1987) 57: 160-173.
- STERIADE, M. & HOBSON, J.A. Neuronal activity during sleep-waking cycle. *Prog. Neurobiol.* (1976) 6: 155-176.
- STERIADE, M. & McCARLEY, R.W. (Eds.) *Brainstem control of wakefulness and sleep*. Plenum Press, New York, 1990. pp. 326-353.

- STERIADE, M., McCORMICK, D.A. & SEJNOWSKI, T.J. Thalámocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* (1993) 262: 679-685.
- STERMAN, M.B. & CLEMENTE, C.D. Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation. *Exp. Neurol.* (1962) 6: 103-117.
- STEWART, K.T., ROSENWASSER, A.M. & HAUSER, H. Circadian rhythmicity and behavioral depression: I.- Effects of stress. *Physiol. Behav.* (1990) 48: 149-155.
- STUFFEL, M. & PAVELY, A. Ultradian, circahoral and circadian structures in endothermic vertebrates and humans. *Comp.Biochem.Physiol.*(1990) 96A: 1-11.
- STURGEON, D. Posttraumatic stress disorder. En: Stanford, C. & Salmon, P. (Eds.) *Stress: from synapse to syndrome*. Academic Press. New York, 1993. pp. 421-432.
- SVENSSON, T.H. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology* (1987) 92: 1-7.
- SUDAKOV, K.V., COGHLAN, J.P., KOTOV, A.V., SALIEVA, R.M., POLYNTSEV, Y.U.V. & KOPLIK, E.V. Delta-sleep peptide sequels in the mechanisms of resistance to emotional stress. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1995) 771: 240-251.
- SUTTON, R.E., KOOB, G.F., LE MOAL, M., RIVIER, J. & VALE, W. Corticotropin-releasing factor (CRF) produces behavioral activation in rats. *Nature* (1982) 297: 331-333.
- SZEMEREDI, K., BAGDY, G., STULL, R., CALOGERO, A.E., KOPIN, I.J. & GOLDSTEIN, D.S. Sympathoadrenomedullary inhibition by chronic glucocorticoid treatment in conscious rats. *Endocrinology* (1988) 123: 2585-2590.
- SZYMUSIAK, R. & MCGINTY, D. Sleep-waking discharge of basal forebrain projection neurons in cats. *Brain Res. Bull.* (1989) 22: 423-430.
- SZYMUSIAK, R. & MCGINTY, D. Control of slow wave sleep by thermoregulatory mechanisms. *Prog. Clin. Biol. Res.* (1990) 345: 53-64.
- TAGNEY, J. Rearing in an enriched or isolated environment: sleep patterns in the rat. Report to the 11th Annual meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, May. Lay Minnewaska, NY. *Sleep Res.* (Abstract) 1971-1972, M Chase, W Stern & Walter (eds.) P. p 121.
- TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M. & DANGHADAY, W.H. Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.* (1968) 47: 2079-2090.
- TAKEUCHI, E. Polygraphical study on the wakefulness-sleep cycle of the rat. *Jap. J. Psychol.* (1970) 41: 248-256.
- TALWAR, A. & KUMAR, V.M. Effect of carbacol injection in the medial preoptic area on sleep-wakefulness and body temperature in free moving rats. *Indian. J. Physiol. pharmacol.* (1994) 38 (3): 163-168.
- TANAKA, M., TSUDA, A. & YOKOO, H. Involvement of the brain noradrenaline system in emotional changes caused by stress in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1990) 597: 159-174.
- TAYLOR, J., SMITH, P. & BROOK, C. Inhibition of physiological growth hormone secretion by atropine. *Clin. Endocrinol.* (1985) 22: 497-501.
- TENN, C. & NILES, L.P. Physiological regulation of melatonin receptors in rat suprachiasmatic nuclei diurnal rhythmicity and effects of stress. *Mol. Cell. Endocrinol.* (1993) 98(1): 43-48.
- TERMAN, G., SHAVIT, Y., LEWIS, J., CANNON, J. & LIEBESKIND, J. Intrinsic mechanisms in pain inhibition: activation by stress. *Science* (1984) 226: 1270-1277.
- THIERRY, A.M., JAVOY, F., GLOWINSKI, J. & KETY, S.S. Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat: modification of norepinephrine turnover. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1968) 163: 163-171.
- THORENSEN, C.A., BURMETT, K.F., ROSEKINF, M.R., GEORGE, J.M., CLARK, J.R. & HAMILTON, S. Chronic stress and reported sleep disturbances. 20th annual meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Mexico, D.F. pp 234, 1980.
- TICHO, S.R. & RADULOVACKI, M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1991) 40(1): 33-40.

- TILDERS, F.J.H. & BERKENBOSCH, F. CRF and catecholamines: their place in the central and peripheral regulation of the stress response. *Acta Endocrinol.(Copenh.)*(1985) 276: 63-75.
- TIMO-LARIA, C., NEGRAO, N., SCHMIDDEK, W.R., HOSHINO, K., DE MENEZES, C.E. & DA ROCHA, T.L. Phases and states of sleep in the rat. *Physiol. Behav.* (1970) 5(9): 1057-1062.
- TOBLER, I. & BORBELY, A.A. Effects of 20 min forced locomotion on sleep and EEG spectra of the sleep. En: *Sleep '90*, Pontenagel Press, Bochum. pp 102-105, 1990.
- TORDA, T., MURGAS, K. & CECHOVA, E. Adrenergic regulation of [³H] ketanserin binding sites during immobilization stress in the rat frontal cortex. *Brain Res.* (1990) 527: 198-203.
- TOTH, L.A. & KRUEGER, J.M. Infectious disease, cytokines and sleep. En: Mauro Mancia & Gabriella Marini (Eds.). *The diencephalon and sleep*. Raven Press, New York. 1990.
- TOTH, L.A., GARDINER, T.W. & KRUEGER, J.M. Effects of cortisone on sleep in normal and bacterially infected rabbits. *Am. J. Physiol.* (1992) 263: R1339-R1349.
- TOTH, L.A. Sleep patterns in healthy and influenza-infected mice are correlated with alleles of the If-1 gene. *Physiologist.* (1994) 37:A-49. (Abstract)
- TOTH, L.A. Sleep alterations during influenza virus infections in mice. *Sleep Res.* (1994) 23:396.
- TOTH, L.A. Sleep, sleep deprivation and infectious disease: studies in animals. *Advan. Neuroimmunol.* (1995) 5:79-92.
- TOTH, L.A. Immune-modulatory drugs alter *Candida albicans*-induced sleep patterns in rabbits. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1995) 51(4): 877-884.
- TRULLAS, R., HAVOUNDJIAN, H. & ZAMIR, N. Environmentally-induced modification of the benzodiazepine/GABA receptor coupled chloride ionophore. *Psychopharmacol.* (1987) 91: 384-390.
- TRULSON, M.E. & JACOBS, B.L. Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res.* (1979) 163: 135-150.
- TSAI, L.L., BERGMANN, B.M., PERRY, B.D. & RECHTSCHAFFEN, A. Effects of chronic total sleep deprivation on central noradrenergic receptors in rat brain. *Brain Res.* (1993) 602: 221-227.
- TSAGARAKIS, S., NAVARA, P. & REES, L.H. Morphine directly modulates the release of stimulated corticotropin-releasing factor-41 from rat hypothalamus in vitro. *Endocrinology* (1989) 124: 2330-2335.
- TSUDA, A. & TANAKA, M. Differential changes in noradrenaline turnover in specific regions of rat brain produced by controllable and uncontrollable shocks. *Behav. Neurosci.* (1985) 99: 802-817.
- TSUDA, A., TANAKA, M. & IDA, Y. Expression of aggression attenuates stress induced increases in rat brain noradrenaline turnover. *Brain Res.* (1988) 474: 174-180.
- TSUDA, A., IDA, Y. & SATOH, H. Stressor predictability and rat brain norepinephrine metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1989) 32: 569-572.
- TUCEK, S., FATRANSKA, M., KVETNANSKY, R. & RICNY, J. Cholinergic aspects of the stress response. En: Van Loon, G.R., Kvetnansky, R., McCarty, R. and Axelrod, J.(eds.). *Stress, Neurochemical and Humoral Mechanisms*. Gordon and Breach, New York, 1989. pp 143-172.
- URSIN, H. Personality, activation and somatic health. A new psychosomatic theory. En: Levine, S. & Ursin, H. (eds.) *Coping and health*. Plenum Press, New York, 1980. pp. 259-279.
- URSIN, H. Expectancy and activation: an attempt to systematize stress theory. En: Hellhammer, D., Florin, I. & Weiner, H. (eds.) *Neurobiological approaches to human disease*. Hans Huber, Toronto, 1988.
- URSIN, H. & OLFF, M. The stress response. En: Stanford, C. & Salmon, P. (Eds.) *Stress: from synapse to syndrome*. Academic Press. New York, 1993. pp. 4-23.
- URSIN, H., SOMMERFELT, L., BJORVATN, B. & JUNDERLAND, G. Effect of serotonergic compounds on slow wave sleep and EEG power spectrum in cats and rats. En: Wauquier, A., Dugovic, C. & Radulovacki, M. (Eds.) *Slow wave sleep: Physiological, pathophysiological and functional aspects*. Raven Press, New York, 1989. pp. 167-181.
- VACAS, M.I., KELLER, M.I., PEREYRA, E.N., ETCHEGOYEN, G.S. & CARINALI, D.P. In vitro effects of adrenohipophysal hormones on rat pineal gland melatonin content and release. *Mol. Cell. Endocrinol.* (1987) 50: 23-27.
- VALE, W., SPIESS, J., RIVIER, C. & RIVIER, J. Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates the secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science* (1981) 213: 1394-1397.

- VALE, W., RIVIER, C. & BROWN, M.R. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor. *Recent. Prog. Horm. Res.* (1983) 39: 245-270.
- VALENTINO, R.J. & ASTON-JONES, G. Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge: behavioral and clinical implications. En: Bloom, F.E. & Kupfer, D.J. (Eds.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1995. pp. 373-385.
- VALENTINO, R.J., FOOTE, S.L. & ASTON-JONES, G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res.* (1993) 270: 363-367.
- VALENTINO, R.J., FOOTE, S.L. & PAGE, M.E. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1993) 697: 173-188.
- VALENTINO, R.J., PAGE, M.E. & CURTIS, A.L. Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by hemodynamic stress is due to local release of corticotropin-releasing factor. *Brain Res.* (1991) 555: 25-34.
- VALENTINO, R.J. & WEHBY, R.G. Corticotropin-releasing factor: evidence for a neurotransmitter role in the locus coeruleus during hemodynamic stress. *Neuroendocrinol.* (1988) 48: 674-677.
- VALLET, P.C., CHAMAY, Y., BOURAS, C. & CONSTANTIDINIS, J. Distribution and colocalization of delta sleep inducing peptide (DSIP) with corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP) in the human hypophysis. *Neurosci. Lett.* (1988) 90(1-2): 78-82.
- VAN CAUTER, E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Hormone Res.* (1990) 34: 45-53.
- VAN DER KUIL, J. & KORF, J. On-line monitoring of extracellular brain glucose using microdialysis and NADPH-linked enzymatic assay. *J. Neurochem.* (1991) 57: 648-654.
- VANDERWOLF, C.H. Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int. Rev. Neurobiol.* (1988) 30: 223-340.
- VANDERWOLF, C.H. & ROBINSON, T.E. Reticulo-cortical activity and behavior. A critique of the arousal theory and a new synthesis. *The brain and behav. Sci.* (1981) 4: 459-514.
- VAN GOOL, W.A., WITTING, W. & MIRMIRAN, M. Age related changes in circadian sleep-wakfulness rhythms in male rats isolated from time cues. *Brain Res.* (1987) 413: 384-387.
- VAN LOON, G.R., SHUM, A. & SOLE, M.J. Decreased brain serotonin turnover after short term two-week adrenal denervation in rats: a comparison of four turnover methods. *Endocrinology* (1992) 108(4): 1392-1396
- VAUGHAN, G.M., McDONALD, S.D., JORDAN, R.M., ALLEN, J.P., BELL, R. & STEVENS, E.A. Melatonin, pituitary function and stress in humans. *Psychoneuroendocrinology* (1979) 4(4): 351-362.
- VELAZQUEZ-MOCTEZUMA, J., GILLIN, C.H. & SHIROMANI, P. Effect of specific M1, M2 muscarinic receptor agonist on REM sleep generation. *Brain Res.* (1989) 503: 128-131.
- VELAZQUEZ-MOCTEZUMA, J., SHALAUTA, M., GILLIN, C.H. & SHIROMANI, P. Cholinergic antagonists and REM sleep generation. *Brain Res.* (1991) 543: 175-179.
- VELLUTI, J. & HERNANDEZ-PEON, R. Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit. *Exp. Neurol.* (1963) 8: 20-29.
- VERTES, R.P. A life sustaining function for REM sleep: a theory. *Biobehav. Rev.* (1986) 10(4): 371-376.
- VOGEL, A. Review of REM sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiatry* (1975) 32: 749-761.
- WAHBA, Z.Z. & SOHMAN, K.F.A. Effects of stress on choline acetyltransferase activity of the brain on the adrenal rat. *Experientia* (1992) 48: 265-268.
- WALKER, J.M., FLOYD, T.C., FEIN, G., CAVNESS, C., LUALHATI, R. & FEINBERG, I. Effects of exercise on sleep. *J. Appl. Physiol.* (1978) 39: 187-190.
- WARD, D.G., BOLTON, M.G. & GANN, D.S. Inhibitory and facilitatory areas of the ventral midbrain mediating release of corticotropin in the cat. *Endocrinology* (1978) 102: 1147-1154.
- WEAVER, D.R., STEHLE, J.H., STOPA, E.C. & REPPECKT, S.M. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1993) 76(2): 295-301.

- WEISS, J.M., STONE, E.A. & HANELL, N. Coping behavior and brain norepinephrine levels in rats. *Comp. Physiol. Psychol.* (1970) 72: 153-160.
- WEISS, J.M., GOODMAN, P.A., LOSITO, B.J., CORRIGAN, S., CHARRY, J.M. & BAILE, W.H. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Res. Rev.* (1981) 3:167-205.
- WEITZMAN, E.D., CZEISLER, C.A. ZIMMERMAN, J.C. & RONDA, J.M. Timing of REM and stages 3+4 sleep during temporal isolation in man. *Sleep* (1980) 2: 391-407.
- WEVER, R.A. Light effects on human circadian rhythms: a review of recent Andechs experiments. *J. Biol. Rhythms* (1989) 4(2): 161-185.
- WHITHALL, M.H. Stress selectively activates the vasopressin-containing subset of corticotropin-releasing hormone neurons. *Neuroendocrinology* (1989) 50: 702-708.
- WHITHALL, M.H., MEZEY, E. & GAINER, H. Co-localization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in median eminence neurosecretory vesicles. *Nature* (1985) 317: 248-252.
- WHITTAKER, V.P. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as cholinergic co-transmitter: some recent results. *Cell. Biol. Intl. Rep.* (1989) 13: 1039-1051.
- WILLIAMS, J.A. & REINER, P.B. Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro. *J. Neurosci.* (1993) 13: 3878-3883.
- WOLLNIK, F. & TUREK, F. SCN lesions abolish ultradian and circadian components of activity rhythms in LEW/Ztm rats. *Am. J. Physiol.* (1989) 256: R1027-R1039.
- WOLOSKI, B.R., SMITH, E.M., MEYER, W.J. III, FULER, G.M., & BLALOCK, J.E. Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science* (1985) 230: 1035-1037.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Diseases*. World Health Organization Press, Geneva, 1989.
- WRIGHT, J. & KOULACK, D. Dreams and contemporary stress: A disruption-avoidance-adaptation model. *Sleep* (1987) 10(2): 172-179.
- WURTMAN, R., ALTSHULE, M. & HOLMGREN, U. Effect of pinealectomy and bovine pineal extract in rats. *Am. J. Physiol.* (1959) 197: 108-110.
- YATES, E., MARSH, D. & MARAN, J. The adrenal cortex. En: Mountcastle, V. (Ed.) *Medical physiology*. 14a. ed., Mosby, St. Louis, 1980. pp. 1558-1601.
- YEHUDA, S. & CARASSO, R.L. DSIP: a tool for investigating the sleep onset mechanism: a review. *Int. J. Neurosci.* (1988) 38(3-4): 345-353.
- YOCCA, F.D. & FRIEDMAN E. Effects of immobilization on the rat pineal β -adrenergic receptor-mediated function. *J. Neurochem.* (1984) 42(5): 1427-1432.
- YOKOO, H., TANAKA, M. & YOSHIDA, M. Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Res.* (1990) 536: 305-308.
- YOUNG, E.A. & AKIL, H. Corticotropin-releasing factor stimulation of adrenocorticotropin and beta-endorphin release: Effects of acute and chronic stress. *Endocrinology* (1985) 117: 23-30.
- YOUNG, W.S. Regulation of gene expression in the hypothalamus: hybridization and histochemical studies. *Ciba Found. Symp.* (1992) 169: 127-138.
- ZAR, J.H. *Biostatistical analysis*. 2nd ed. Engelwood Cliffs, Prentice-Hall International Inc. New Jersey, 1984.
- ZHDANOVA, I.V., LYNCH, H.J. & WURTMAN, R.J. Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep* (1997) 20(10): 899-907.
- ZIMMERMAN, J., STOYVA J. & METCALF D. Distorted visual experience and rapid eye movement sleep. Report to the 9th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, march, Boston, Mass., 1969.