

Esquema de la fisiología del sueño

Dr. Ricardo Velluti*

El sueño es un fenómeno activo, vale decir que ocurre porque el SNC lo determina. Se acompaña de múltiples cambios en diversas funciones que dan características particulares a este estado. Lo entendemos como otra etapa de la fisiología que, asociada a la de vigilia, completará el panorama funcional del ciclo circadiano.

Las variaciones se manifiestan en todas las esferas. Hacemos referencia somera a cada una de ellas; por ejemplo, cardiovasculares incluyendo flujo sanguíneo cerebral, respiratorias, endocrinas, sexuales, renales, digestivas, de control de temperatura corporal.

Se admite, agregando nuevos datos, la interpretación del sueño paradójico como una etapa no-homeostática.

Por último, reseñamos los principales signos diagnósticos del sueño y sus estadios. Además, exponemos una hipótesis que trata de explicar el fraccionamiento que presenta el sueño paradójico durante una noche de sueño fisiológico.

Tal vez todas las funciones del cerebro y del cuerpo, sin exclusión, sean influidas por la alternativa de la vigilia y el sueño. Existe acuerdo sobre el hecho de que el sueño reinstala o restaura las condiciones del cerebro que se tenían en el comienzo de la vigilia precedente. Está demostrado, por otra parte, que el objetivo final de este no es el de proveer un período de reposo al sistema muscular, órganos viscerales, sistema nervioso autónomo, médula espinal, etc. (1). Más aún no se puede hoy decir cuál es la función que cumple el sueño, pero de acuerdo con lo que vemos, deben ser muy variadas y seguramente impos-tergibles.

Dejando atrás la época en que se consideró el sueño como un fenómeno pasivo, llegamos al momento actual en que, a partir de resultados experimentales tales como la anatomía patológica de las lesiones de la encefalitis letárgica de 1920 (2) hasta la demostración de una región hipnogénica talámica (3), este peculiar estado se considera producto de acciones positivas, un fenómeno activo.

En apoyo de esto, está bien demostrado que el sueño no es un estado en el que se observe una reducción generalizada de las descargas de neuronas cerebrales. Registros unitarios (4) en muy diversas regiones muestran que, al contrario que durante una anestesia general, en el sueño se incrementa en forma notable la frecuencia de descarga de las neuronas, llegando incluso a niveles mayores de aquellos de la vigilia tranquila.

Sin duda se puede afirmar, después de lo citado, que la comparación entre el sueño y la muerte no puede ser, no es más que una mera figura literaria. El sueño es otro estado fisiológico que implica una disminución de la "conciencia" y una reducción de la respuesta al medio ambiente, reversibles, que se acompaña de cambios en múltiples funciones.

PALABRAS CLAVE:

Fisiología del sueño; Sueño paradójico; Sueño lento.

* Profesor de Fisiología
Cátedra y Dpto. de Fisiología, Neurofisiología,
FACULTAD DE MEDICINA. Montevideo.

Relato para el VI Congreso Panamericano Neurología,
Buenos Aires, 1983. Actualizado.

Combinaciones particulares de tres actividades bioeléctricas, a) el tipo de ondas del electroencefalograma (EEG), b) mayor o menor actividad electromiográfica (EMG) y c) el estado de la actividad oculomotora (MO) permiten el reconocimiento electrográfico de los diferentes estados de vigilia y de sueño. Así, la vigilia y sus variaciones y el sueño y sus estadios —sueño lento (SL), ortodoxo o No-Rem, y el sueño paradójico (SP), activado o Rem— son definidos por estas variables asociadas con el comportamiento. Pero el sueño es otro estado fisiológico. Además de la pérdida transitoria de la relación con el medio ambiente, muchas otras variables también alteran su ritmo, que como la actividad bioeléctrica descrita, recurren periódicamente completando el cuadro del ritmo circadiano. Esta obediencia cíclica está comandada por alguna forma de "reloj" interno de cuya naturaleza conocemos muy poco aún. La periodicidad no persiste después de la destrucción del SNC en mamíferos en los que el fenómeno sueño tiene origen neural. Por lo tanto, el sueño emerge como un conjunto o constelación de cambios fisiológicos en el que participan diferentes sistemas del organismo regulados por el SNC. Estos hechos, sin duda, condicionan las definiciones de sueño y se deberá contar con ellos para arribar a cualquier conclusión general.

Después del año 1953, cuando Aserinsky y Kleitman (5) descubren nuevamente la existencia del SP, el estudio de la totalidad del sueño se ha visto notablemente incrementado. Como ocurre normalmente después de años de labor de investigación básica, los conocimientos comienzan a trascender hacia los aspectos clínicos del problema. El laboratorio para el

estudio de los trastornos del sueño consta de una primera etapa de evaluación clínica general y neurológica (Fig. 1). Una segunda etapa de evaluación psicológica con psicodiagnóstico y eventualmente consulta psiquiátrica. Una tercera etapa incluye el laboratorio de técnicas poligráficas de sueño o polisomnografía.

¿Qué es un polisomnograma?. Es el registro continuo y simultáneo de variables fisiológicas durante el sueño, por ejemplo EEG, EMG y MO (las variables básicas), electrocardiograma, movimientos respiratorios, diafragmáticos, flujo de aire respiratorio, movimientos de miembros inferiores y otras de diversa índole tales como observación del comportamiento, erección peneana, cambios endocrinos, control del relato de ensueños, etc. Esta sucesión de variables presenta un comportamiento típico en condiciones fisiológicas; un alejamiento de la forma normal de presentarse de cualquiera de ellas puede llegar a constituir un síndrome con caracteres patológicos.

Para el estudio de sueño nocturno y también diurno, el electrogramacefálico ha sido integrado en la rutina como parte principal de la polisomnografía y deberá registrarse como mínimo de la manera que se esquematiza en la figura 2, de acuerdo a convenciones internacionales.

No siendo el sueño un estado estable, el EEG muestra, de acuerdo con esto, una sucesión bien ordenada, cíclica, de tipos de ondas. Se nos escapa el significado de cada uno de los estadios que relataremos y que están basados precisamente en bien caracterizadas relaciones entre las diversas variables fisiológicas.

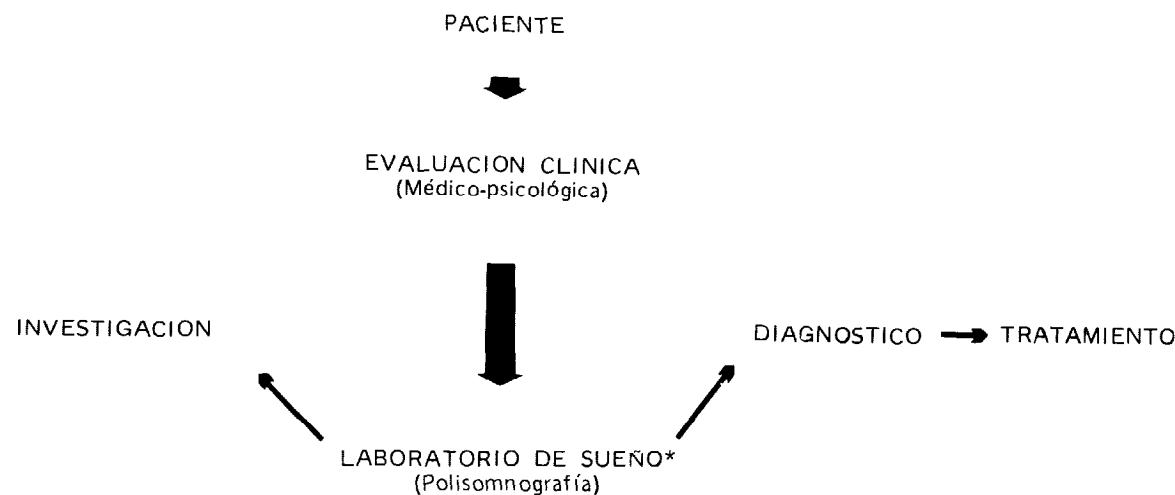


FIGURA 1

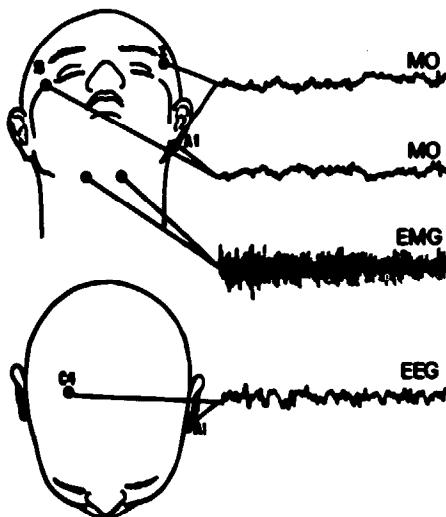


FIGURA 2
Dispositivo de registro mínimo aceptado para control de los estadios de sueño y vigilia. MO, movimientos oculares; EMG, electromiograma; EEG, electroencefalograma.

CARACTERISTICAS POLIGRAFICAS DEL SUEÑO LENTO

Los cuatro estadios en que se divide son: somnolencia 1, sueño "ligero" 2, y sueño "profundo" 3-4 (Fig. 3)(6).

Los períodos formados por estos estadios usualmente se siguen uno al otro en el tiempo, siendo frecuentes las fluctuaciones a lo largo de la misma noche.

Estadio 1. Se observa enseguida después de la vigilia y dura unos pocos minutos. El ritmo alfa de la vigilia disminuye en amplitud, se hace discontinuo y es reemplazado por actividad de bajo voltaje, de frecuencia entre 2 y 7 ciclos por segundo. Al final de este período pueden aparecer grandes espigas en el vertex (200 mv). El tono muscular es algo menor que durante la vigilia y los movimientos oculares son lentos y aparecen intermitentemente.

Estadio 2. Está caracterizado por la presencia de husos y complejos K. Los husos, de 12 a 15 c/s, tienen una duración de por lo menos medio segundo y predominan en regiones centrales y frontales. Los complejos K consisten en una onda bifásica y pueden estar asociados con los husos. Ocurren espontáneamente o relacionados a reacciones de despertar.

Estadio 3. Está compuesto por 20-50% de ondas de 2 ciclos por segundo, delta, con una amplitud mayor de 75 mV. Entre los episodios de ondas delta la actividad

es polirítmica, pudiéndose registrar también husos.

Estadio 4. Está caracterizado por ondas lentes continuas de 2 c/s o menos, y de amplitud mayor de 75 mV.

CARACTERISTICAS POLIGRAFICAS DEL SUEÑO PARADOJICO

Tal como se observa en vigilia, la actividad polirítmica del EEG de bajo voltaje es su característica. De esta similitud con los ritmos de vigilia es que deriva el nombre de paradójico, dado que el paciente se encuentra comportamentalmente dormido. Por otra parte, el análisis computacional en el dominio de las frecuencias (Fourier), muestra que en realidad existen diferencias con el EEG de vigilia en cuanto a las frecuencias bioeléctricas que lo constituyen.

Además, ondas en "dientes de sierra" de 2 a 6 c/s se pueden obtener en regiones frontales o del vertex, a veces concomitantes con movimientos oculares. Los husos y los complejos K están ausentes. Este típico EEG se asocia con una notable disminución o pérdida completa del tono muscular durante el cual ocurren además, sacudidas musculares, movimientos oculares rápidos aislados y en trenes (Fig. 3).

La transición de un estado a otro de sueño no es brusca, sino que ocurre en forma progresiva. Los elementos poligráficos cambian, con distintos patrones temporales, hasta conformar completamente las características del siguiente.

ORGANIZACION DEL SUEÑO DURANTE EL CURSO DE LA NOCHE

En adultos el sueño nocturno se conforma con 4 a 6 ciclos. Se entiende por ciclo aquel período que se inicia al empezar el SL y termina con un estadio de SP, repitiéndose varias veces en la noche. Aunque la duración de cada ciclo es variable, el promedio es de aproximadamente 90 minutos. Los primeros ciclos de la noche son más largos que los del final. En un sueño promedio de ocho horas, 75 al 80% del total corresponde al SL, repartiéndose aproximadamente de la siguiente manera: 5% para el estadio 1, 50% para el 2 y 20% para los estadios 3 y 4. La duración del SP varía entre el 20 o 25% del total del sueño. Su primera aparición, al comienzo de la noche y en condiciones normales, no se produce antes de los 60 a 90 minutos del comienzo de la etapa 1.

El sueño que seguramente cumple con funciones de gran complejidad biológica, está sujeto a un proceso de maduración en la ontogenia. La relación entre la vigilia, el SL y el SP evoluciona sufriendo cambios desde el nacimiento hasta la vejez. El tiempo dedicado al SL disminuye con la edad, en tanto que las ho-

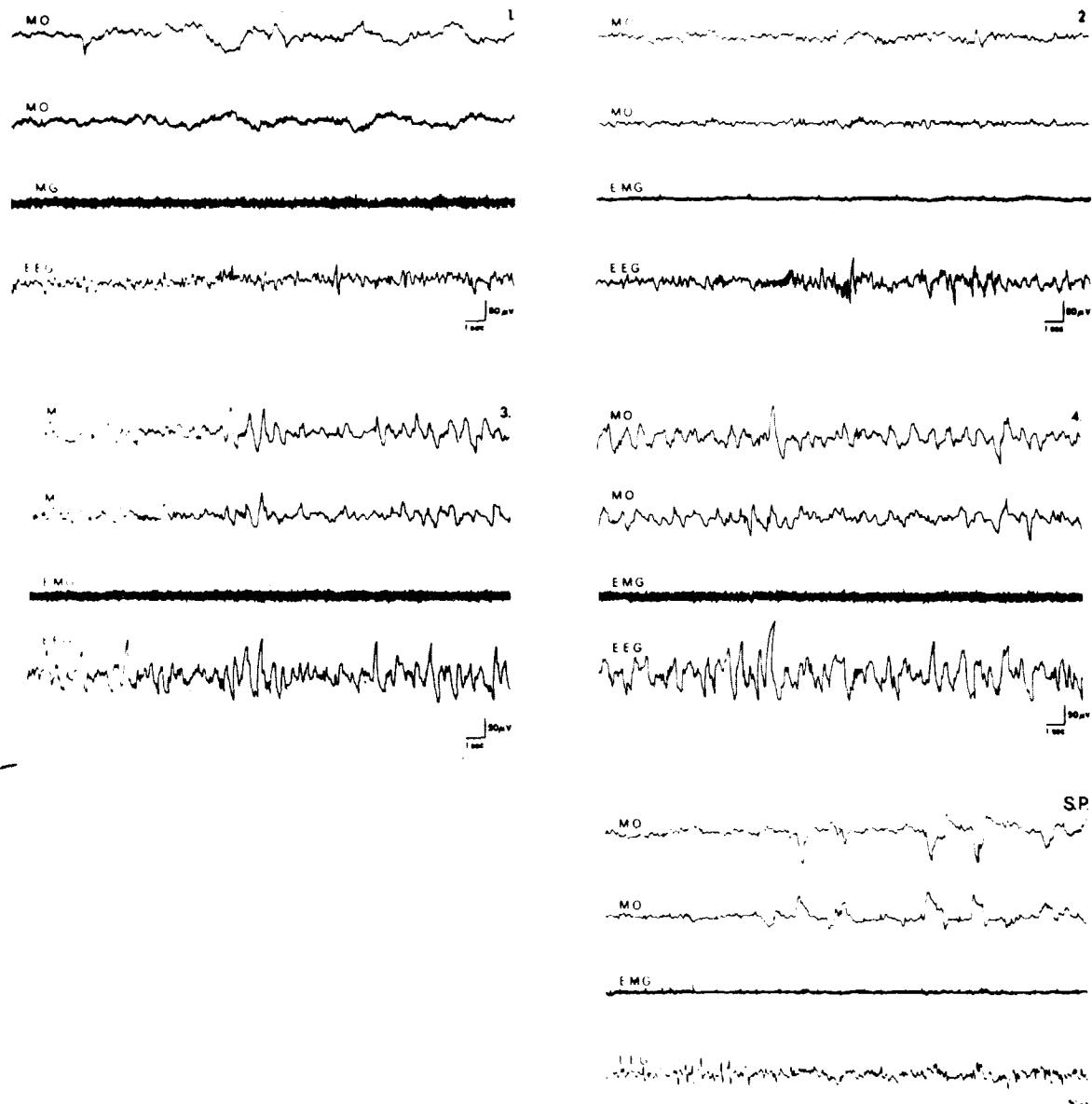


FIGURA 3

1. Estadio 1; 2. Estadio 2; 3. Estadio 3; 4. Estadio 4; SP, sueño paradójico; MO, movimientos oculares; EMG, electromiograma; EEG, electroencefalograma. (Modificado de Rechtschaffen and Kales, 1968) (12).

ras de vigilia aumentan. El SP, que ocupa 8 horas del total del sueño en el niño de pocos días, pasa a aproximadamente una hora en el adulto de tercera edad (Fig. 4)(7). La duración del sueño en el adulto, tiene amplias variaciones personales con un rango entre 5 y 10 horas. El promedio es de 7.5 horas, disminuyendo en el viejo a 5-6 horas. En niños de corta edad es más prolongado, durmiendo los recién nacidos 16 o más horas diarias.

La privación de sueño total en humanos voluntarios, por períodos de hasta 200 horas, muestra signos de gran fatiga, trastornos atencionales e irritabilidad, con marcada disminución de su capacidad discriminativa. Pueden desarrollar alucinaciones y trastornos del equilibrio, de visión y expresión a través del lenguaje. Por otra parte, la privación selectiva de SP no puede ser mantenida por mucho tiempo, ya que episodios de micro-SP invaden en forma incontrolable

la vigilia. Estudios experimentales en ratas, con privación total de sueño, muestran que estos animales mueren al cabo de 15-20 días en situación de disminución funcional general, con trastornos neurológicos y del comportamiento.

Funciones Cardiovasculares

La presión arterial (PA) disminuye durante el sueño siendo las etapas 3 y 4 en las que se registran los mayores descensos (8). En el hombre, durante el SP no cae más allá que la del SL pero se torna muy variable. Incrementos transitorios de hasta 40 mmHg se superponen a la hipotensión tónica existente. Los citados aumentos de PA coinciden con los eventos fáscicos, pasando por lo tanto a formar parte de ellos. En el gato se produce un marcado descenso de la PA durante el SP con ascensos fáscicos (Fig. 5).

La frecuencia cardíaca se lentiifica en el sueño. La variabilidad de este parámetro fisiológico también aumenta durante el SP en relación con cambios fáscicos tales como movimientos oculares, sacudidas musculares, etc.

La reducción del gasto cardíaco observada es otro elemento que contribuye a dar lugar a la hipotensión arterial. La resistencia vascular, disminuida, es también parte del conjunto de datos circulatorios que alteran sus valores de vigilia.

Flujo Sanguíneo Cerebral

Estudios en humanos y animales están acordes en la existencia de un incremento significativo del flujo cerebral en el SP.

Aumentos fáscicos se describen superponiéndose al aumento tónico (9). Los mecanismos responsables de estos cambios no están claramente caracterizados; existen, por otra parte, ciertas evidencias que sugieren que serían respuestas a variaciones metabólicas. Por lo tanto, y basados en datos experimentales, debemos pensar que ciertas regiones recibirían más aporte que otras. Necesidades metabólicas locales determinarían variaciones locales de flujo. El incremento del flujo cerebral durante el SP serviría entonces a una redistribución acorde con la función. El registro de la disponibilidad de oxígeno, en gatos estudiados durante el SP (10, 11, 12, 13), muestra una distribución topográfica particular del uso y aporte de O₂ (Fig. 6), que se ha denominado "sistema de PO₂ del SP". Otros elementos actuantes que han sido involucrados en la regulación circulatoria cerebral, la vasomotricidad neurogénica, no han sido aún suficientemente investigados.

Cambios Respiratorios Espontáneos durante el Sueño

Durante el SL se produce un leve descenso del volumen minuto. Esto se asocia a un cambio en el senti-

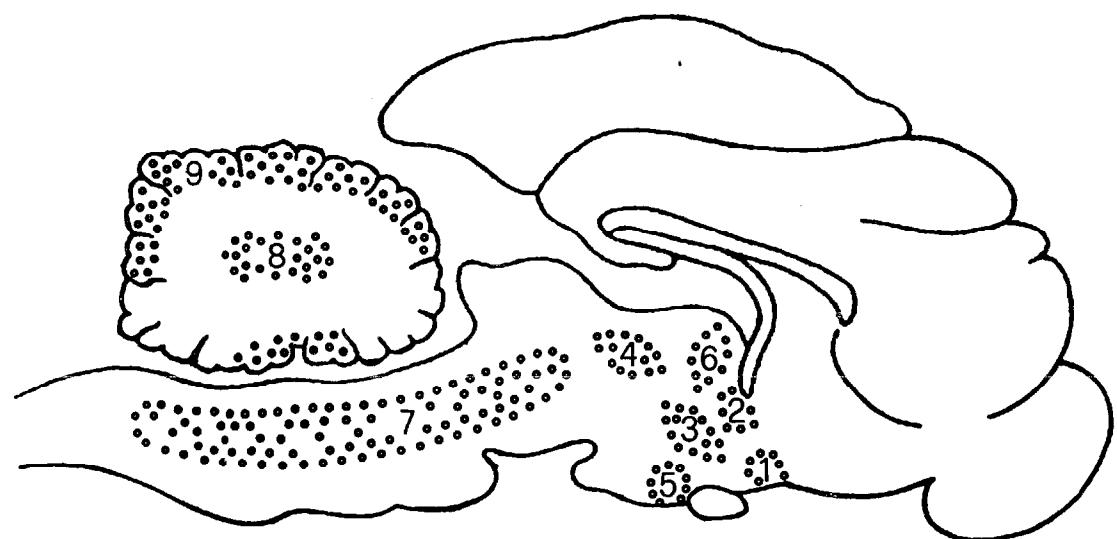


FIGURA 6

Diversas regiones muestran la respuesta oscilatoria de la PO₂ cerebral del gato. Punteadas en el esquema; corteza píriforme, región preóptica, hipotálamo medial, hipotálamo posterior, amígdala basal, formación reticulada talámica, formación reticulada del tronco cerebral, núcleos cerebelosos y corteza cerebelosa. Se puede asociar a redistribución de flujo sanguíneo cerebral.

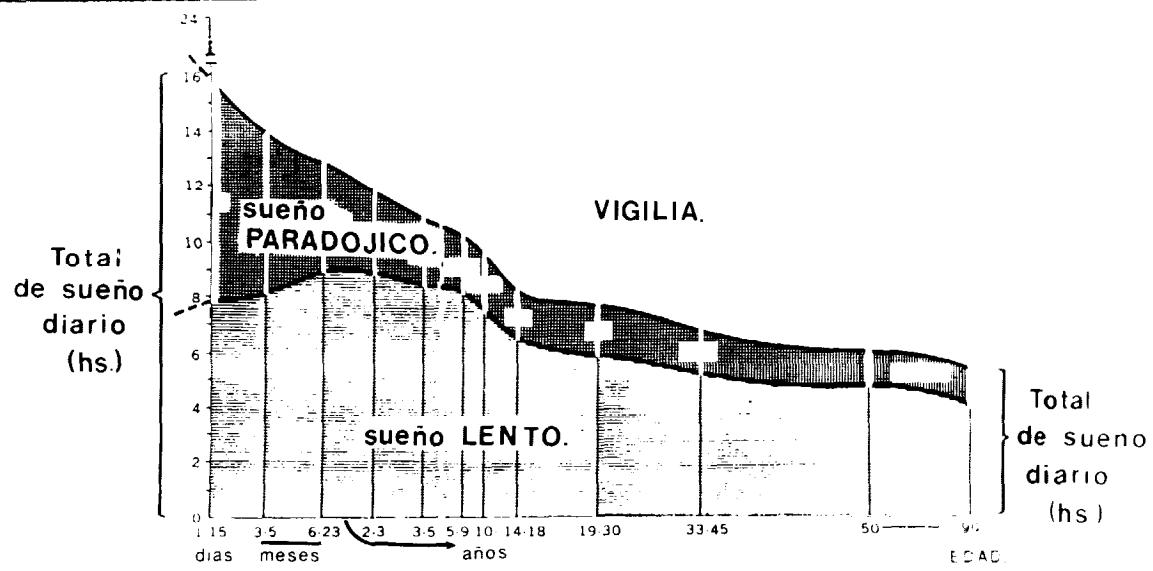


FIGURA 4

Se muestran los cambios de la cantidad total de sueño y las duraciones relativas de vigilia, sueño lento y sueño paradójico, a través del tiempo, en el hombre. Existe una disminución del total de sueño con marcada caída en la duración del sueño paradójico y una menos marcada disminución de sueño lento. (Modificado de Roffwarg et al., 1966) (13).

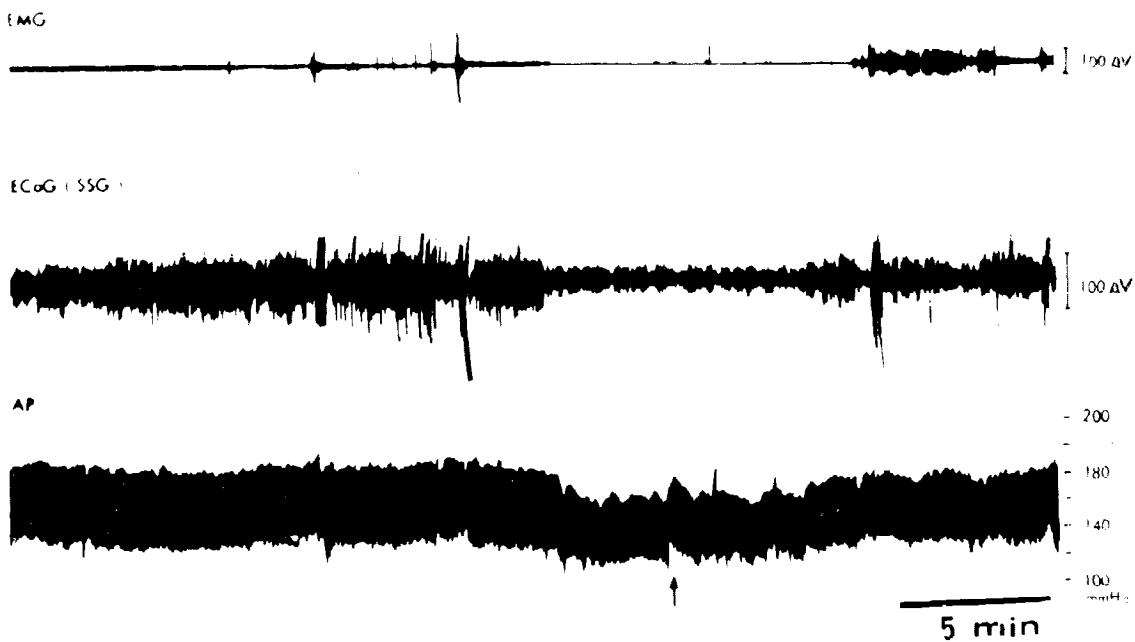


FIGURA 5

La presión arterial sistémica, arteria femoral, cae durante el sueño paradójico en el gato. Se observan ascensos bruscos, fásicos (flecha). EMG, electromiograma; ECoG, electrocorticograma; AP, presión arterial.

do de disminución del nivel metabólico y a variaciones en el control central de la respiración. La frecuencia respiratoria y la profundidad son relativamente constantes, siendo este estadio un período estable del punto de vista respiratorio. El ritmo respiratorio, rápido e irregular con episodios apneicos y de hipovenitilación sostenido, son los caracteres de esta función durante el SP. El mecanismo responsable es central, neural. La hipotonía muscular de este estadio influye doblemente. Por un lado, disminuye la fuerza de expansión de la caja torácica, aumentando por otro lado la resistencia de la vía aérea superior al pasaje del aire. El diafragma mantiene su actividad (14). La respiración durante el SP está controlada en parte por la actividad de regiones pontinas, relacionadas con la génesis del SP, que comandan e inhiben esta función en forma variada (Fig. 7). La dualidad de origen de los cambios respiratorios en menos, observados, nos obliga a controlar poligráficamente ambos polos funcionales. Por un lado, debemos conocer la permeabilidad de la vía aérea, su grado de resistencia (pasaje de aire por las narinas o boca); por otro, las alteraciones del ritmo, de origen central y que se reflejará en los movimientos diafragmáticos (15).

Funciones Endócrinas

Varias hormonas (Fig. 8) se segregan al ritmo que marca el ciclo sueño-vigilia (16). La hormona de cre-

cimiento, esencial para el crecimiento del organismo, obedece a un ciclo secretorio íntimamente ligado a la fase de SL, etapas 3 y 4. Si se retrasa o impide el SL esta hormona no se segregó en cantidades apreciables, mientras que si se le facilita, mediante el ejercicio físico por ejemplo, la hormona se libera en cantidades elevadas. En niños y adultos con SL prolongado, se obtienen episodios secretorios de gran magnitud. En el viejo, coincidiendo con la disminución normal de SL, la hormona no se segregó o lo hace en forma mínima. Solo pequeñas cantidades han sido obtenidas en pacientes en vigilia.

La prolactina es una hormona que interviene en la función sexual y en la lactancia y su ritmo secretorío también está ligado al sueño. A medida que avanza la noche aumenta su concentración en el plasma incrementándose también durante el sueño diurno, la siesta.

La máxima cantidad de tirotropina también se registra recurrentemente cada noche, así como las gonadotrofinas que hacen su pico secretorío durante el sueño.

El ritmo de ACTH-cortisol llega al acmé de concentración hacia el final del sueño o poco después de este. Su ritmo circadiano aparece, a diferencia de las anteriores, inhibido por el comienzo del sueño.

El eje hipotálamo-hipofisario es el responsable de la

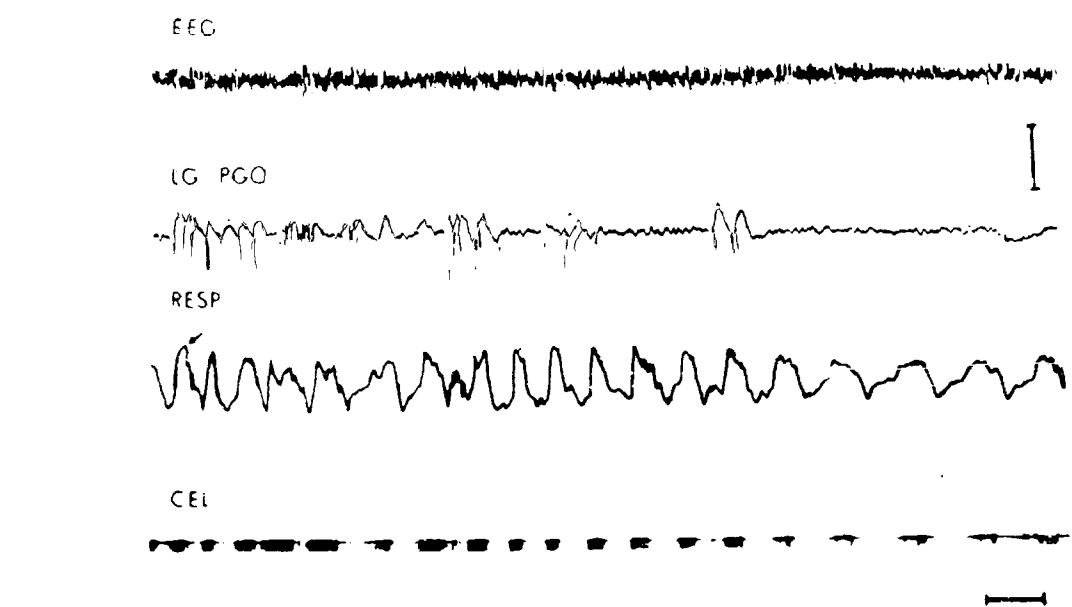


FIGURA 7

La frecuencia respiratoria disminuye en el período de SP. EEG, electroencefalograma; LG PGO, puntas ponto-genículo-occipitales en el núcleo geniculado lateral; Resp, movimientos respiratorios; la flecha indica inspiración; Cel, actividad bioeléctrica de una motoneurona que comanda los movimientos diafragmáticos, desde el bulbo. Nótese la disminución de PGO asociada con la menor frecuencia respiratoria y menor actividad de las neuronas bulbares. Calibración: 3 segundos; 100 μ V. (Modificado de Orem, 1980) (9).

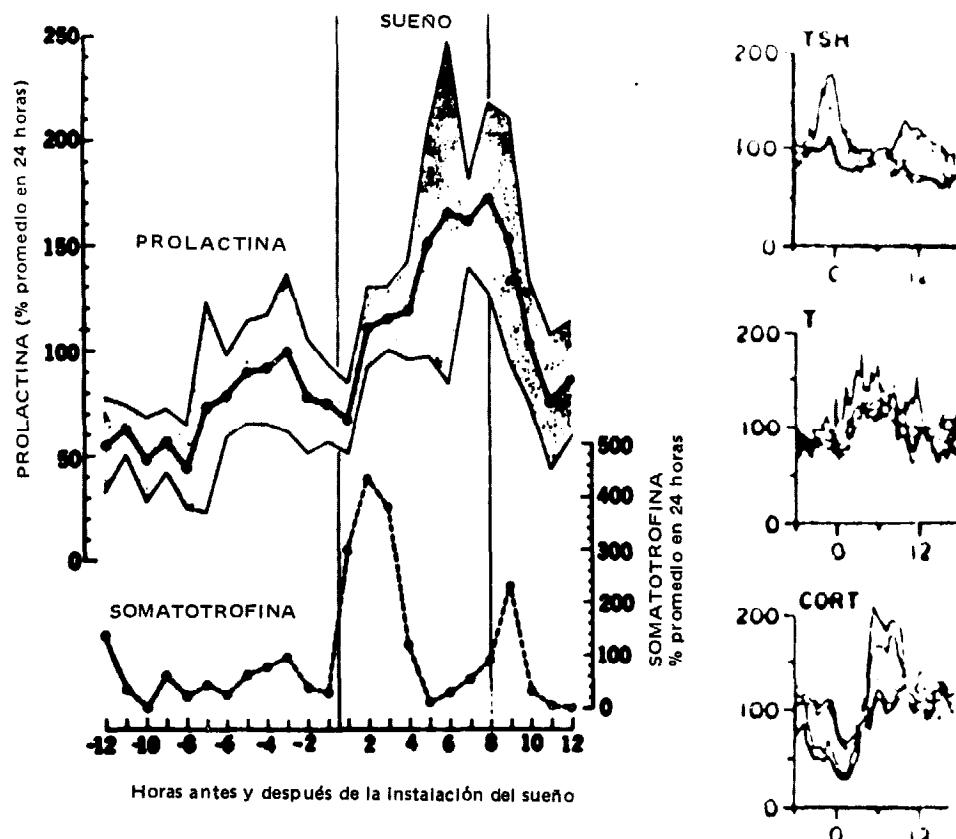


FIGURA 8

Alteraciones de los valores hormonales durante el sueño. GH, hormona de crecimiento; PRL, prolactina; TSH, tirotrofina; T, testosterona; CORT, cortisol. El cero marca el comienzo del sueño hasta 12 horas después. (Modificado de Parker, 1980) (10).

conexión entre los procesos neurales de sueño y su expresión hormonal. Este sector neural, encargado de regular funciones tales como emociones, instintos, sexualidad, etc., es el que de alguna manera recibe "órdenes", de niveles superiores, que organizan los aspectos endocrinos del complejo fisiológico llamado sueño.

Temperatura

La vigilia se caracteriza por una interacción constante de los mecanismos de control de temperatura corporal, hipotalámico y cortical. En el pasaje al SL se produce una inactivación del control cortical liberándose, por lo tanto, los mecanismos automáticos (17). Durante el SP la situación adquiere otras características; en este estadio ambas formas de regular la temperatura están suspendidas. No existe producción de calor, contribuyendo a esto la activa desaparición del tono muscular y la falta de temblor, llevándose a los más bajos niveles de temperatura en las últimas horas de sueño. La temperatura corporal cae a lo largo de la noche. Incrementos de la temperatura de la piel coinciden con los períodos de SP que se

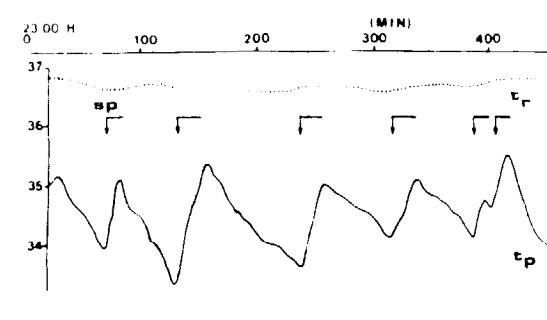


FIGURA 9

Temperatura rectal (tr) y temperatura de la piel (tp) en grados centígrados, durante la noche. SP marca los períodos de sueño paradójico que se asocian a incrementos de la temperatura de la piel en forma física, mientras decrece la temperatura rectal. (Modificado de Henane et al., 1977) (5).

observan superpuestos, en el declinar general citado (Fig. 9).

Otras Funciones

Renales. Variaciones del volumen de orina y la excreción de sodio, potasio y calcio en el sentido de disminución ocurren durante el sueño. Los cambios del nivel de hormona antidiurética no son responsables de los cambios relacionados con el sueño en la función renal.

Digestivas. Algunos estudios muestran un aumento de la secreción ácida del estómago. Los registros de motilidad intestinal presentan resultados conflictivos hasta el presente.

Sexuales. La erección peneana ocurre durante la etapa de SP. Aunque su rol funcional permanece desconocido, la presencia o ausencia de erección durante el sueño es usada para el diagnóstico diferencial entre impotencia orgánica o psicogénica. En la mujer, se observan erecciones clitoridianas.

CONCLUSIONES

La existencia de mecanismos homeostáticos, reguladores de todas las funciones, han sido postulados por Cannon desde 1929. En ciertos estados particulares, tales como por ejemplo grados extremos de vigilia activada, se ha propuesto recientemente la puesta en marcha de operaciones no-homeostáticas. Los mecanismos reguladores llegan a sobrecargarse más allá de sus posibilidades. Estas desviaciones del rango homeostático pueden ser compensadas durante la vigilia, restableciéndose el equilibrio funcional. El

estudio de la fenomenología del sueño ha demostrado la existencia de una neta disociación funcional de los mecanismos de control; están funcionantes durante el SL y ausentes en el estadio de SP. Como resultado muchas funciones básicas, PA, respiración, temperatura, etc., quedan fuera del estricto control homeostático alterándose sus valores habituales. Por ejemplo, desde el punto de vista de la temperatura corporal, durante el SP, cae tornándose dependiente de la temperatura ambiente; el animal se transforma en un poiquilotermo transitorio. No podemos explicar por qué es necesaria una etapa fuera de los controles homeostáticos habituales; qué función del SP exige tales condiciones. La suspensión de la regulación de la temperatura corporal aparece como un elemento clave y muy netamente demostrado experimentalmente (18).

La disponibilidad de oxígeno cerebral en el gato muestra también una forma intensamente oscilatoria, inestable durante el SP (Fig. 10), probablemente escapando también a la regulación homeostática que se muestra, por otra parte, muy efectiva en el SL y la vigilia tranquila.

La organización general del sueño nocturno se basa, en esencia, en un gran período de SL en la primera parte de la noche con apariciones periódicas de SP. Este último tiende a predominar en la segunda parte de la noche, pero siempre fraccionado, alternando inevitablemente con SL o incluso con despertares. El tiempo es una limitación importante. Teleológicamente, las desviaciones de los valores habituales de ciertas funciones básicas no podrían prolongarse indefinidamente. Esto se transforma, entonces, en un factor limitante de la duración de los períodos de SP. La hipótesis que proponemos (13) para explicar esta arquitectura particular del sueño de una noche, estaría basada precisamente en la imposibilidad de que el individuo pueda pasar largos períodos sin controles homeostáticos adecuados de las funciones vitales. Sistemas internos de seguridad nos harán volver a estados bien controlados homeostáticamente, para luego de cierto tiempo, volver a otro episodio de SP y cumplir su aún misteriosa y al parecer imprescindible función.

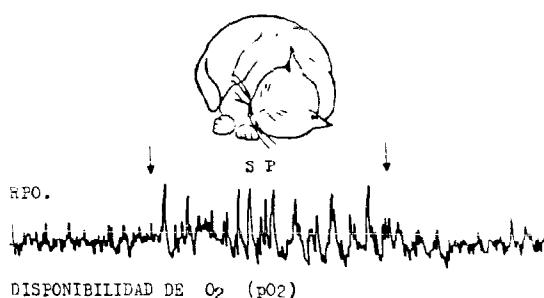


FIGURA 10

Grandes oscilaciones de la pO_2 cerebral del gato durante el sueño paradójico (SP). El diagrama muestra el comportamiento característico de este período y las flechas indican el comienzo y el fin de un SP. El registro se efectuó en la región pre-óptica (RPO) donde también se puede observar un gran incremento de la actividad neuronal unitaria con la postulada imposibilidad de adecuado control homeostático, lo que haría oscilar al sistema.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Velluti
Gral. Flores 2125
Montevideo - Uruguay

Résumé

Le sommeil est un phénomène actif, cela veut dire qu'il existe parce que le SNC le détermine. Il est accompagné de plusieurs changements aux fonctions qui caractérisent cet état. Nous le considérons comme une autre étape physiologique qui, associée à celle de la vigilance, complète le panorama fonctionnel du cycle circadien.

Nous faisons une analyse sommaire des variantes manifestées à toutes les sphères, soit les cardiovasculaires qui incluent le flux de sang cérébral, les respiratoires endocrinianes, les sexuelles, les rénales, les digestives, la température corporelle.

On admet l'interprétation du sommeil paradoxal comme une étape pas homéostatique.

Puis on analyse les signes diagnostiques du sommeil et ses étapes. On expose une hypothèse qui essaie d'expliquer le fractionnement que présente le sommeil paradoxal pendant une nuit de sommeil physiologique.

Summary

Sleep is an active phenomenon, that is, it occurs as determined by the CNS. It is accompanied by manifold changes in the various functions. Which ascribe peculiar characteristics thereto. We view it as another stage of physiology which, associated with awareness, will complete the functional picture of the circadian cycle.

Variations become manifest in every sphere. A brief reference is made to each: cardiovascular, including cerebral blood flow, respiratory, endocrine, sexual, renal, digestive, control of body temperature.

Further data is attached to the issue, involving the interpretation of paradoxical sleep as a non homeostatic stage.

Lastly, a survey is carried out of the main diagnostic signs of sleep and its stages. A hypothesis is advanced to explain the splitting shown by the paradoxical sleep during a night of physiologic sleep.

Bibliografía

1. **MORUZZI, G:** The functional significance of sleep with particular regard to the brain mechanisms underlying consciousness. In: Eccles, ed: Brain and conscious experience. Berlin: Springer-Verlag, 1966: 345-388.
2. **VON ECONOMO, C:** Sleep as a problem of localization. J. Nerv. Ment. Dis., 1930; 7: 249-259.
3. **HESS, WR:** Der Schlaf. Klin. Wechenschr., 1933; 12: 183-196.
4. **EVARTS, EV:** Relation of cell size to effects of sleep in pyramidal tract neurons. Prog. Brain Res., 1965: 81-91.
5. **ASERINSKY, E; KLEITMAN, N:** Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science, 1953; 118: 273-374.
6. **RECHTSCHAFFEN, A; KALES, A:** A manual of standardized Terminology, Techniques and Scoring for sleep stages of Human Subjects. Brain Information Service, Los Angeles: University of California, 1968.
7. **ROFFWARG, HP; MUZIO, JN; DEMENT, WC:** Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science, 1966; 152: 604.
8. **MANCIA, G; ZANCHETTI, A:** Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem, J; Barnes, Ch, ed: Physiology in sleep. New York: Academic Press, 1980: 1-55.
9. **GREENBERG, JH:** Sleep and the cerebral circulation. In: Orem, J; Barnes, Ch, ed: Physiology in sleep. New York: Academic Press, 1980: 57-95.
10. **GARCIA-AUSTT, E; VELLUTI, R; VILLAR, JL:** Changes of brain pO₂ during paradoxical sleep in cats. Physiol. Behav., 1968; 3: 477-487.
11. **VELLUTI, R; VELLUTI, JC; GARCIA-AUSTT, E:** Cerebellum pO₂ and the sleep-waking cycle in cats. Physiol. Behav., 1977; 18: 19-23.
12. **VELLUTI, R:** Human cortical pO₂. Acta Neurol. Latinoam., 1977; 23: 189-194.

13. **VELLUTI, R:** An electrochemical approach to sleep metabolism. A pO₂ paradoxical sleep system. *Physiol. Behav.*, 1985; 34: 355-358.
14. **OREM, J; LYDIC, R; NORRIS, P:** Experimental control of the diaphragm and laryngeal abductor muscles by brain stem arousal systems. *Respir. Physiol.*, 1979; 38: 203-221.
15. **SULLIVAN, CE:** Breathing in sleep. In: Orem, J; Barnes, Ch, ed: *Physiology in sleep*. New York: Academic Press, 1980: 213-217.
16. **PARKER, DC et al:** Endocrine rhythms across sleep-wake cycles in normal young men under basal state condition. In: Orem, J; Barnes, Ch, ed: *Physiology in sleep*. Academic Press, 1980: 145-180.
17. **HENANE, R; BUGUET, A; ROUSSEL, B; BITTEL, J:** Variations in evaporation and body temperature during sleep in man. *J. Appl. Physiol: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 1977; 42: 50-55.
18. **PARMEGGIANI, PL:** Behavioral phenomenology of sleep (somatic and vegetative). *Experientia*, 1980; 36: 6-11.

Lista de avisadores

BAYER

Paysandú 1283

CASTRO GHERARDI

Soriano 1161

CIBA-GEIGY

Av. Millán 3907

HOECHST

Bulevar Artigas 3896

GRAMON

Av. J. Suárez 3359

LOINEN S.A. (SQUIBB)

Av. Italia 2599

PFIZER

Marcelino Sosa 3240

QUIMICA ARISTON

Brandzen 1965

ROCHE

Cerrito 461

ROEMMERS

Mercedes 1766

SANDOZ

Av. D.A. Larrañaga 4479

WYETH

Cuareim 1618