

ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS ACERCA DEL SUEÑO

Luis Del Castillo Castilla*
Dary Luz Mendoza Meza**

RESUMEN

La tercera parte de la vida de un ser humano transcurre durante el sueño; porque el organismo de los seres vivientes emplea tanto tiempo en el dormir?. La neurofisiología ha tratado de responder a este interrogante con hipótesis que se extienden desde el enfoque del sueño como «función reparadora», la de «no respuesta», hasta la de jugar un importante papel en los mecanismos de la memoria. El objetivo de esta revisión es presentar algunos aspectos sobre la fisiología del sueño y de las investigaciones que han venido dando respuesta a la pregunta de porque dormimos.

Palabras clave: Neurofisiología del sueño, ciclo vigilia-sueño, bases moleculares del sueño, sueño y memoria.

SUMMARY

The third part of the life of a human being passes during the dream; because the organism of the living beings uses as much time in sleeping. The neurofisiología has tried to respond to this question with hypotheses that goes from the approach of the dream like «repairing function», the one of «nonanswer», until the one to play an important role in the mechanisms of the memory. The objective of this revision is to display some aspects on the physiology of the dream and the investigations that have come giving answer to the question of because we slept.

Key words: Neurophysiology of the dream, cycle waking-sleep, molecular bases of the sleep, sleep and memory.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los adelantos en las investigaciones en neurofisiología aún no es totalmente claro porqué el cerebro necesita dormir. La respuesta intuitiva a la pregunta ¿por qué dormimos?, es

frecuentemente: «por una función reparadora». Las pruebas de esta hipótesis son muy débiles. Las neuronas se descargan en el día y durante el sueño (REM) por lo menos algunas de ellas están tan o más activas que en el estado de vigilia. Otra hipótesis es la de no respuesta, la cual trata de explicar nuestro deseo mas no la

* M.D., Q.F. Docente del área de Fisiología Médica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena.

** Q. F., MSc. Bioq. Docente del área de Bioquímica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena.

Presentado enero 20 de 2005 y aprobado marzo 2 de 2005

necesidad de dormir como una conducta que ha evolucionado y aleja al organismo de la actividad en momentos en que sería peligroso o de mala adaptación «andar por allí». El sueño permite periodos de inactividad o de no respuesta al ambiente, necesarios para que el animal quede fuera de la percepción de otros durante cierto tiempo. Esta teoría encuentra apoyo en una comparación de los patrones de sueño de varios animales. Adicionalmente, es muy seguro que el sueño tenga otras funciones. La de más aceptación es aquella que indica que el sueño «D» en particular, es útil y tiene alguna intervención en los procesos de memoria. El objetivo de esta revisión es presentar algunos aspectos sobre la fisiología del sueño y de las investigaciones que pretenden dar respuesta a la pregunta de ¿por qué dormimos?.

El abordaje científico a la neurobiología del sueño se inicia con el desarrollo de las técnicas electrofisiológicas que permitieron al fisiólogo inglés Catón en 1875 y al alemán Hans Berger 1929 explorar la actividad eléctrica cerebral, el primero en conejos y el segundo ya en humanos. Utilizando un tubo al vacío como amplificador inventado por De Forest y Fleming, Berger registró con cráneo intacto las pequeñísimas diferencias de potencial producidas por las células neuronales y de acuerdo con el patrón de frecuencia de las distintas ondas las caracterizo con letras griegas que hoy día se conocen como ritmos alfa, theta, beta y delta. Además observo que la actividad eléctrica cerebral difería en el estado de alerta y atención con respecto al estado de sueño y en otras situaciones clínico-patológicas en donde se alteraba el nivel de conciencia. En 1935 Loomis demostró la existencia de distintas fases del sueño, las cuales aparecían espontáneamente y se caracterizaban por patrones electroencefalográficos (EEG) diferentes¹.

Dos patrones básicos para la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos implicados en el sueño son los clásicos trabajos de Moruzzi y Magoum (1949) sobre la sustancia reticular activante (SARA) y el descubrimiento realizado por Aserinski y Kleitman 1953 sobre la existencia de un nuevo patrón electroencefalográfico que aparecía por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, asociado a movimientos rápidos de los ojos (MOR) y a una gran actividad onírica (ensueños). Pos-

teriormente Dement y Kleitman describen la alternancia entre el sueño lento o no MOR (NMOR) y el sueño (MOR) dejando sentado de una vez que el sueño es una sucesión de «distintos estados» marcados por diferencias en el EEG, fisiológicas y en la Conducta. En los años 60 se practican los primeros registros poligráficos, en donde se combinan el EEG con el estudio de la actividad eléctrica muscular a través de electrodos colocados en este caso sobre el mentón (electromiografía EMG) y el registro de los movimientos oculares por medio de electrodos ubicados en los ángulos externos de ambos ojos el electrooculograma (EOG) y algunas mediciones respiratorias y hemodinámicas. Este método polisomnográfico ha aportado valiosa información acerca de los patrones del sueño y ha permitido aproximarnos de manera mas objetiva a los frecuentes trastornos del mismo ^{2,3}.

El estudio del sueño es de gran importancia porque:

1. Los humanos ocupamos un tercio de la vida durmiendo.
2. Los trastornos del sueño, tales como el insomnio, la hipersomnia, las alteraciones de los ritmos vigilia-sueño son motivo frecuente de consulta por los pacientes.
3. El médico debe manejar el tema del sueño y sus aspectos neurofarmacológicos para ser cuidadosos en la utilización de medicamentos.
4. Es un área del conocimiento que amerita mayor investigación.

A continuación se desarrollaran algunos conceptos referentes a la conciencia y al ciclo sueño –vigilia, seguidamente la relación entre el sueño, ensueño y aprendizaje y finalmente las últimas investigaciones sobre las bases moleculares del sueño.

Conciencia:

Si bien conceptos psicológicos y filosóficos están implicados en la definición de conciencia hay que hacer énfasis en lo útil que es distinguir desde un punto de vista fisiológico y fisiopatológico entre contenido de conciencia y nivel de conciencia. Pensamientos, ideas, sueños, razonamientos, entre otras, son actividades complejas de la cual una persona es conciente (conte-

nido) y que realiza en condiciones normales sea en estado de vigilia o durante el sueño (nivel). Lo primero se refiere a la experiencia subjetiva y lo segundo puede ser valorado de acuerdo con la conducta y el patrón de actividad eléctrica cerebral registrado por medio del EEG o por potenciales evocados. En estos términos conciencia implica un estado de reconocimiento del propio yo y del medio ambiente. Es la verdadera esencia de la vida.

La corteza cerebral de asociación determina y mantiene el «contenido del estado consciente», su actividad no es autónoma y esta controlada (activada o anulada) por mecanismos neuronales multisinápticos situados en la parte alta del tallo cerebral que se proyectan en dirección rostral y difusa a la corteza bihemisférica (sistema tálamo-cortical difuso). Nos estamos refiriendo a la sustancia reticular ascendente activante (SRAA) la que según Hum: «determina el tono requerido para el estado consciente» El SRAA recibe impulso de todos los sistemas sensitivos y sus conexiones eferentes son extensas. El nivel de conciencia y de aquí el estado de alerta y atención tiene su soporte en las conexiones de realimentación que involucran la corteza cerebral, la SRAA y otras redes neuronales telencefálicas, diencefálicas y del tallo cerebral (sistema alertante tencional).

La formación reticular esta formada por circuitos neuronales de alta complejidad (redes multisinápticas) ubicadas en todo lo largo del tallo cerebral. Dadas las extensas e inespecíficas conexiones con diferentes regiones del sistema nervioso, se considera a la formación reticular como una región importante de integración del sistema inespecífico.

Entre las múltiples funciones de la formación reticular están:

1. Regulación de la excitabilidad de la corteza: estado de conciencia y ciclo vigilia – sueño por medio del SRAA.
2. Por las conexiones con el sistema limbico, media las respuestas afectivo emocionales a los estímulos sensoriales como el dolor.
3. Por su relación hipotálamo y estructura autonómicas regula reflejos vegetativos de importancia

como respiración, circulación, deglución, tos, estornudos, etc.

4. Sus vínculos sinápticos con estructuras subcorticales y corticales hace a la formación reticular relevante en la función motriz tanto en la de sostén como en la telecinética.

Así, el nivel de conciencia, se relaciona íntimamente con el SRAA. La corteza puede indicar al SRAA para que este alerta frente a un estímulo específico. Ejemplo: cierto sonido. Cuando dicho sonido es percibido por el SRAA a través de sus vías de entrada desde el sistema acústico, la corteza es «alertada», es decir, aumenta su grado de atención y alerta. La activación del SRAA por estímulos sensoriales o por estimulación eléctrica directa produce el despertar EEG cortical⁴, mientras que las lesiones destructivas producen falta de respuesta. De este modo el nivel de conciencia oscila en condiciones fisiológicas en los estados de alerta-sueño y despertar en situaciones patológicas en los estados obnubilación- estupor o coma.

Ciclo vigilia –sueño.

En casi todos los seres vivos, incluso el hombre, es evidente cierto grado de variación en su actividad orgánica y en algunas variables fisiológicas (como temperatura, presión arterial, pulso) en un periodo de 24 horas. Así por ejemplo, se sabe que la temperatura corporal presenta una oscilación diaria con un mínimo a la media noche y un máximo de 1 – 1,5° C por la tarde, el pico máximo se alcanza por la mañana temprano y la presión arterial es mayor por la mañana. La oscilación circadiana mas impresionante es el ciclo sueño-vigilia, el cual tiene un periodo de 24 horas, o sea, estamos despiertos durante 16 horas y dormidos 8 horas (patrón del adulto). Esta oscilación o periodicidad circadiana, la cual es una adquisición evolutiva y adaptativa muy remota, esta relacionada con factores externos o claves ambientales que en el humano son la luz- oscuridad, claves sociales y el conocimiento del tiempo⁵.

Si una persona es sometida a una condición de aislamiento agudo del entorno (búnkeres, subterráneos, cuevas o condiciones experimentales) la periodicidad circadiana se sigue dando en un margen de error dis-

creto de una hora (no 24 horas sino 25 horas). Lo anterior indica que la periodicidad no hay que buscarla en el entorno, sino en los procesos endógenos de naturaleza desconocida. Los relojes biológicos responsables de las funciones antes citadas (presión arterial, temperatura corporal, etc) son generados entonces por marcapasos internos (autoexcitables) que se acoplan entre si y con las claves medioambientales (llamados sincronizadores). Es importante enfatizar que cada ritmo circadiano tiene su propia periodicidad independientemente del ciclo sueño-vigilia y esto tiene importancia en personas que trabajan por turnos (celadores, médicos, enfermeras, etc), o los que realizan viajes transmeridianos en donde los sistemas circadianos necesitan resincronizarse para recuperar su posición de fase respecto al temporizador (jet-Lag).

Los marcapasos del periodo circadiano están en el SNC. Se han podido identificar hasta ahora dos núcleos como presuntos osciladores importantes, a saber: el núcleo supraquiasmático (NSC) localizado en el hipotálamo ventral y una región en el núcleo ventromedial del hipotálamo, (HVM). El NSC recibe aferencias del sistema visual, haz retino hipotalámico (HRH) y conexiones reciprocas sincronizan el NSC con HVM. El NSC parece ser responsable de la regulación del ciclo vigilia- sueño y el HVM de la periodicidad de la temperatura y de los ritmos de ingesta de alimentos (incluido el nivel de glucosa y el de cortisol).

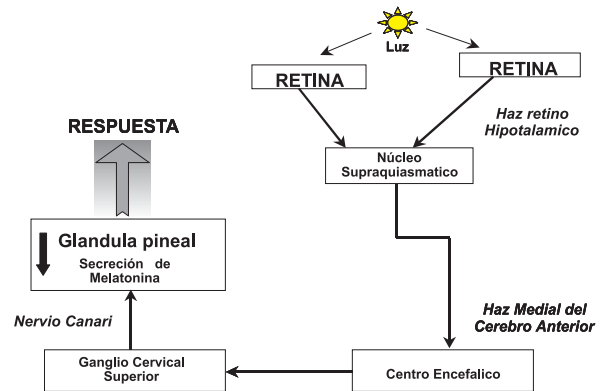
En la figura 1 se muestra un esquema de la vía nerviosa de la oscilación de los niveles de melatonina (hormona secretada por la glándula pineal), con valores mayores durante la noche en niños entre 1 a 5 años. La síntesis de melatonina depende de las condiciones de luz ambiental, la glándula es estimulada por fibras simpáticas noradrenergicas postganglionares (nervio canari) que se origina del ganglio superior⁶. Durante la noche hay aumento en la actividad de estas fibras.

Electrofisiología y fases del sueño:

El trazado EEG de un adulto sano despierto con los ojos cerrados muestra oscilaciones de voltaje rítmicas mas o menos regulares con frecuencias de 8 a 13 Hz y localización máxima en la región occipital llamado ritmo alfa. Si la persona abre los ojos o se torna atenta a un estímulo externo el ritmo alfa es reemplazado por osci-

Figura 1

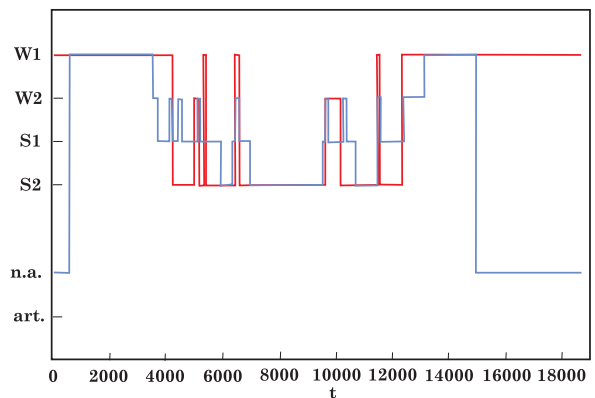
Vía nerviosa de la oscilación de los niveles de los niveles de Melatonina dependiente de las condiciones de luz ambiental.



laciones mas rápidas y de bajo voltaje (13 a 22 Hz) designado ritmo beta o de desincronización. La actividad rítmica de la corteza en particular el ritmo alfa, esta inducida por la actividad de estructuras profundas, especialmente el tálamo. La ablación unilateral o la desaferentación de la corteza hace desaparecer las ondas alfa ipsilateralmente, mientras que por el contrario, la decorticación deja prácticamente intacta la actividad rítmica del tálamo. Registros intratálamicos indican la existencia de numerosos marcapasos

Figura 2

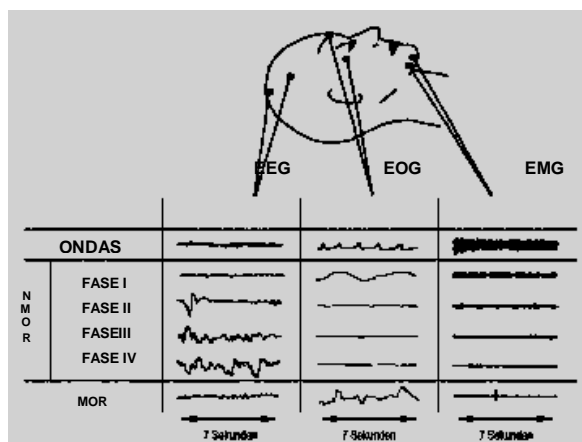
Arquitectura del Sueño.



Convenciones: (W 1) = Vigilia, ojos abiertos. (n.a)= Línea base (art.) = Artefactos. (W 2)= Vigilia, ojos cerrados. (S 1)= Fase I del sueño. (S 2)= Fase II del sueño.

Figura 3

Registro de Electroencefalograma (EEG), Electro-oculograma (EOG) y Electromiograma (EMG) en las fases del sueño NO MOR y MOR.



talámicos que son sus correspondientes conexiones excitatorias o inhibitorias son capaces de inducir y mantener la actividad rítmica. La formación reticular del tallo cerebral que se proyecta al tálamo puede actuar como productora de ritmo (sincronización) o inhibiéndola (desincronización).

Por medio del EEG, la EMG y el EOG se identifican claramente dos estados dentro del sueño: el sueño de ondas lentas o no MOR (NMOR) y el sueño de movimientos oculares rápidos o MOR. A su vez cuatro etapas o fases caracterizan el sueño NMOR (Figura 2 y 3).

Fase I (somnia): es una etapa de transición. El EEG es de ritmo irregular y amplitud de bajo voltaje. Existen movimientos oculares lentos no conjugados (EOG) y continuas descargas de alta amplitud aunque menores a las del estado de vigilia en el EMG. Esta fase dura pocos minutos y representa el 1-3% del tiempo total del sueño; el sujeto puede responder preguntas vagamente, pero sin recordar lo que dijo.

Fase II (sueño superficial): Suele aparecer a los 10 minutos de iniciado el sueño del cual ocupa prácticamente la mitad del total en un adulto sano. El EEG se caracteriza por la aparición de los llamados «Husos del Sueño» que son salvas de oscilaciones sinusoidales rápidas (12 – 15 HZ) interrumpidas por el registro de fondo similar

a I. La génesis de este ritmo parece ser la misma que la del retorno alfa. Además, aparecen descargas de alto voltaje, lentas y polifásicas llamadas complejos «K». Los husos de sueño al igual que los complejos K pueden ocurrir en los estados II y IV pero en menos cantidad. Las etapas I y II se conocen también como sueño superficial o ligero.

Fase III: Suele aparecer pasados 30 o más minutos de sueño. A diferencia de las dos primeras, en este estado se alcanza una profundidad importante, con disminución de las constantes vitales (presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca). Ondas de EEG lentas y de alta amplitud delta (1-3 Hz) dominan el 30 al 50% del registro. Además hay complejos K y husos de sueño escasos.

Fase IV: Constituye el sueño más profundo y combinado con III, se conoce también como sueño delta, determinado por el patrón del EEG presente en el 50% o más del registro. Los husos son raros. Las etapas II y IV ocupan 20% del tiempo total del sueño siendo predominantes en las primeras horas de la noche. Los movimientos oculares son escasos o ausentes en la fase III y IV.

Por su parte el sueño MOR o paradójico constituye el 20% del tiempo total de sueño. En este estadio se puede observar a través de los párpados cerrados del sujeto salvas de movimientos oculares rápidos que también se pueden registrar en el EOG. La musculatura somática en general se encuentra atónica y eventualmente aparecen contracciones cortas de los músculos de la cara o de los dedos (actividad EMG ausente o marcadamente disminuida). Durante el sueño MOR se pueden apreciar ondas en «dientes de sierra»⁷.

Sueño, ensueño y aprendizaje:

El 80% de las personas que despiertan del MOR relatan ensoñaciones. Las ensoñaciones son más raras en el NMOR. El hablar durante el sueño, el sonambulismo y el terror nocturno en los niños sucede más frecuentemente durante el sueño profundo etapas II y IV. Los sueños más sensoriales (imágenes, olores, tonos) y claramente más vivos y emocionales son claramente propios del sueño MOR. El contenido de los ensueños de la primera mitad de la noche tienen mucha relación con los sucesos acaecidos el día anterior, mientras que

los que suceden durante la segunda mitad de la noche están menos relacionados con las vivencias del día. A medida que se acerca el día los ensueños se hacen más bizarros y más intensos emocionalmente. Cuando se despierta al sujeto al inicio de un periodo MOR, es decir, privación del sueño MOR, conduce en el sueño siguiente a fases MOR más largas y más profundas, así como a ensueños intensos, o sea, a una especie de «recuperación» en parte.

Estímulos intensos durante la fase MOR, sobre todo acústicos, se registran e incorporan a los ensueños. El sueño MOR parece crear condiciones muy favorables para los ensueños.

El sueño (en particular el MOR) parece importante en el desarrollo cerebral del feto y del niño en crecimiento. En general, los estudios en animales han indicado que en los épocas de entrenamiento al aprendizaje es seguido por un aumento de los niveles normales en la cantidad de sueño MOR y si se realiza privación del sueño MOR entre periodos de exámenes existe un aumento en el número y duración de periodos REM. Existen estudios en humanos donde se ha demostrado déficit en la memoria y aprendizaje hasta una semana después de privar por 72 horas del sueño MOR. Algunos investigadores sugieren que el sueño MOR puede ser necesario para olvidar datos irrelevantes y se especula que este proceso depurativo evita que el almacenamiento de la memoria se sature⁸.

Continuamente se ofrecen técnicas que presumiblemente permiten aprender durante el sueño. Desgraciadamente, la presentación del material de aprendizaje durante el sueño no conduce a su retención a no ser que durante la presentación o después aparezca en el EEG actividad alfa o de vigilia. Resulta cierto que durante el sueño se facilita la consolidación del material aprendido poco antes del mismo y que se puede recordar 8 horas después mucho mejor que lo que se aprendió por la mañana.

Bases moleculares del sueño:

Hoy día es muy claro que el sueño y la vigilia se diferencian perceptiblemente en términos del comportamiento, de la actividad neuronal y del metabolismo. Estudios recientes indican que el sueño y la vigilia

también se diferencian a nivel molecular por la expresión de ciertos genes. Investigaciones realizadas en modelos animales demuestran que el nivel de expresión de las enzimas implicadas en el metabolismo del glicógeno, por ejemplo, podría experimentar variaciones a través del ciclo vigilia –sueño, indicando que una de las posibles funciones del sueño es el restablecimiento de las reservas de glicógeno en los astrositos, las cuales son consumidas durante el estado de vigilia⁹.

Investigaciones exhaustivas donde se rastreo la expresión de genes en el cerebro de ratas durante los estados de: vigilia, sueño y después de un periodo de privación del sueño, indican que existen entre 75 y 50 transcritos diferentes de la corteza cerebral (de un total de aprox. 1500) que cambian su nivel de expresión dependiendo del estado de comportamiento, pero independiente de la hora del día. La mayoría de los genes modulados incrementa su expresión durante el estado de vigilia y después de una leve privación del sueño, mientras que unos pocos genes modulados aumentan su expresión durante el sueño^{10,11,12}.

Estos estudios sugieren además, que existe un patrón diferente de cambios en la expresión de genes en los animales que son privados del sueño por periodos prolongados en comparación de aquellos donde la privación del sueño fue por un corto plazo. Una excepción notable a esta observación la constituye la enzima *Ari sulfotransferasa*, cuya función en ratas está relacionada con el catabolismo de las catecolaminas, sugiriendo que una de las funciones sueño podría ser la interrupción de la actividad continua durante la vigilia de los sistemas catecolaminérgicos del cerebro^{13,14}.

La mayoría de los genes modulados durante el sueño y unos pocos modulados durante la vigilia no corresponden a secuencias de proteínas conocidas, razón por la cual no se tiene una idea sobre su función. Sin embargo, el estudio de los pocos genes conocidos indica que los que son sobre expresados durante la vigilia pertenecen a categorías diferentes de aquellos cuya expresión aumenta durante el sueño. Los primeros están involucrados funciones como el metabolismo energético, producción de factores de crecimiento, moléculas de adhesión, proteínas chaperonas, neurotransmisión, activación transcripcional, potenciación sináptica,

adquisición de memoria y la respuesta al estrés celular; por su parte los transcritos relacionados con el sueño están involucrados en la síntesis de proteínas cerebrales, regulación del proceso consolidación / depresión sináptica, tráfico y mantenimiento de membranas, incluyendo metabolismo del colesterol, la formación de mielina y el reclutamiento de vesículas sinápticas¹⁵.

Recientemente varias moléculas han sido implicadas en la regulación del sueño, entre ellas la adenosina y la prostaglandina D2 (PGD2). La adenosina desempeña una función promotora del sueño, los datos sugieren que esta molécula es de hecho un factor endógeno y homeostático del sueño, cuya actividad esta mediada por el cerebro frontal, tal como lo indica el hecho de que los niveles de adenosina varían en esta región del cerebro cuando el periodo de vigilia es prolongado^{16,17}. Los efectos inductores del sueño de la adenosina parecen estar determinados por la inhibición de los receptores A1 de las neuronas localizadas en esta región del cerebro y no obedecen a cambios en la actividad de las enzimas que participan en su metabolismo¹⁸. Es así como el efecto inhibitor del sueño provocado por la cafeína radica en el bloqueo de los receptores A1, de esta forma la adenosina no puede unirse a ellos, produciéndose entonces un estado de alerta. La privación del sueño por periodos prolongados parece inducir la activación de los receptores A1 de la adenosina, los cuales a vez inducen una cascada de traducción de señales en las neuronas colinérgicas y a un incremento de la transcripción del receptor A1. Los receptores A1 no son exclusivos del cerebro, ellos también se localizan en el corazón y en el sistema vascular y su aumento trae efectos adversos como son variaciones en la temperatura corporal y en la presión arterial.

Por su parte PGD2 es esencial para el mantenimiento del sueño, desempeñando un papel crucial en la regulación homeostática del sueño NMOR. Se plantea que el receptor A2A localizado en el espacio subaranoideo, sobre la superficie ventro medial rostral basal en el cerebro frontal, puede cumplir una función en los efectos somnógenos de la adenosina mediados por PGD2. La evidencia preliminar sugiere que el sueño induce una señal iniciada por PGD2 que luego es transmitida

al parénquima cerebral por la adenosina a través del receptor A2A de la adenosina¹⁹.

Finalmente, aunque la caracterización de la correlación molecular entre el sueño, la vigilia y la privación del sueño aún esta en proceso de investigación, los resultados obtenidos hasta ahora parecen indicar que la transición desde el sueño a la vigilia puede afectar funciones básicas tales como la síntesis de ARN, proteínas, la plasticidad neural, la neurotransmisión, el metabolismo y quizá muchas otras funciones..

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilma S, Winans S. Principios de Neuroanatomía y neurofisiología clínica 2ª Edición. Manual Moderno. México, 1992.
2. Mulsby R, Winter D, Crawley J, Kellaway P. Electroencephalography. Prog Neurol Psychiatry. 1963;18:348-9.
3. Jouvet M, Miche F, Courjon J. EEG study of physiological sleep in the intact, decorticated and chronic mesencephalic cat. Rev Neurol (Paris). 1960 Apr;102:309-10.
4. Kakigi R, Naka D, Okusa T, Wang X, Inui K, Qiu Y, Tran TD, Miki K, Tamura Y, Nguyen TB, Watanabe S, Hoshiyama M. Sensory perception during sleep in humans: a magnetoencephalographic study. Sleep Med. 2003;4(6):493-507.
5. Tissot R. Recent aspects of the study of sleep in humans. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr. 1965;96(1):115-41.
6. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. 2005 Feb;9(1):11-24.
7. Lavie P, Sutter D. Differential responding to the beta movement after waking from REM and nonREM sleep. Am J Psychol. 1975 Dec;88(4):595-603.
8. Ertugrul A, Rezaki M. The neurobiology of sleep and its influence on memory. Turk Psikiyatri Derg. 2004 Winter;15(4):300-8.
9. Petit JM, Tobler I, Allaman I, Borbely AA, Magistretti PJ. Sleep deprivation modulates brain mRNAs encoding genes of glycogen metabolism. Eur J Neurosci. 2002 Sep;16(6):1163-7.
10. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. Brain Res. 2000. 8;885(2):303-21.
11. Cirelli C, Tononi G. Differences in gene expression during sleep and wakefulness.

ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS ACERCA DEL SUEÑO

12. Taheri S. The genetics of sleep disorders. *Minerva Med.* 2004; 95(3):203-12.
13. Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J Appl Physiol.* 2002 Jan;92(1):394-400.
14. Tononi G, Cirelli C. Modulation of brain gene expression during sleep and wakefulness: a review of recent findings. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Nov;25(5 Suppl):S28-35.
15. Cirelli C. A Molecular Window on Sleep: Changes in Gene Expression between Sleep and Wakefulness. *Neuroscientist.* 2005 Feb;11(1):63-74.
16. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 2004 Aug;73(6):379-96.
17. Salin-Pascual RJ. Hypocretins and adenosine in the regulation of sleep. *Rev Neurol.* 2004 Aug 16-31;39(4):354-8.
18. Mackiewicz M, Nikonova EV, Zimmerman JE, Galante RJ, Zhang L, Cater JR, Geiger JD, Pack AI. Enzymes of adenosine metabolism in the brain: diurnal rhythm and the effect of sleep deprivation. *J. Neurochem.* 2003. 85(2): 348-57.
19. Hayaishi O, Urade Y, Eguchi N, Huang ZL. Genes for prostaglandin d synthase and receptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the homeostatic regulation of nrem sleep. *Arch Ital Biol.* 2004 Jul;142(4):533-9.