

Neuropéptidos y sueño

R. Drucker-Colín* / O. Próspero-García* / G. Arankowsky-Sandoval* /
R. Aguilar-Roblero*

Introducción

Diversas teorías han pretendido explicar los mecanismos del sueño; sin embargo, hasta el momento ninguna ha sido suficientemente convincente. Dentro de estas teorías se han postulado circuitos neuronales complejos que involucran diversos núcleos y tractos, así como diferentes neurotransmisores ampliamente estudiados, tales como la noradrenalina, serotonina, acetilcolina. Más recientemente, diversos neuropéptidos se han postulado como reguladores del sueño, pero no como los neurotransmisores clásicos, sino de una manera más singular, ya que se ha sugerido que éstos se sintetizan y almacenan durante la vigilia, antes de ejercer su acción. Aunque la sugerencia de que los neuropéptidos participan en la regulación del sueño es relativamente reciente, la idea de que una sustancia se acumula durante la vigilia prolongada y que es la responsable de inducir el sueño, data de principios de siglo.

En 1913, Pierón y cols.,³⁸ demostraron que el líquido cefalorraquídeo (LCR) de perros privados de sueño, inducía sueño en perros normales. A partir de estos experimentos, Pierón sugirió que la vigilia induce la acumulación de una "hipnotoxina" responsable de la producción del sueño.

A pesar de lo importante de este hallazgo, pocos autores trataron de reproducirlo. En 1939, Schnedorf e Ivy⁴⁷ reportaron que los resultados no se reproducían, ya que sólo 9 de 24 de los perros que recibieron el LCR durmieron.

A pesar de estas diferencias, en la década de los 60's la idea de factores humorales inductores de sueño es retomada por varios investigadores quienes tratan de determinar su presencia en el torrente circulatorio, en el LCR o el parénquima cerebral.

Factores de sueño sanguíneos

Monnier y cols.²⁹ estudiaron exhaustivamente la presencia de sustancias inductoras de sueño en el sistema circulatorio. El modelo utilizado consistió en anastomosar la vena yugular de un conejo donador y la de un conejo receptor. Ambos conejos tenían implantados electrodos para registro del electroencefalograma (EEG). El conejo donador tenía además un electrodo implantado en los

núcleos intralaminares del tálamo y fue estimulado por medio de éste con pulsos de bajas frecuencias (6 Hz) y alta intensidad de corriente (0,7 v). Esta estimulación indujo sincronización del EEG, lo que Monnier llamó "sueño delta ortodoxo", en ambos sujetos. Debido a que los conejos estaban conectados por medio de la vena yugular, se supuso que en consecuencia a la estimulación talámica, el cerebro del donador había liberado una sustancia que por medio del torrente circulatorio llegó al cerebro del conejo receptor e indujo sincronización del EEG.

Estos resultados se pudieron reproducir en ratas parabióticas²².

El siguiente paso que se siguió fue dializar los factores de la sangre venosa. Monnier y Hosli^{25, 26} reportaron que el dializado obtenido de la sangre de un conejo dormido era capaz de inducir sueño en un conejo despierto, cuando se administraba vía endovenosa; posteriormente observaron que la administración intraventricular producía resultados semejantes^{27, 28}.

Habiendo demostrado las propiedades inductoras de este dializado, Monnier y Schoenenberger^{28, 30, 48} caracterizaron y aislaron el principio activo, mostrando que es un nonapéptido con un peso molecular de 849, el cual induce sueño de ondas lentas cuando se administra en el tercer ventrículo de conejos. A este factor lo bautizaron con el nombre de péptido inductor de sueño delta (cuyas siglas en inglés son DSIP).

A pesar de que actualmente dicho péptido está disponible en el comercio y se ha empleado en diversas condiciones experimentales y con fines terapéuticos, existen varios reportes que no apoyan la efectividad que se sugiere tiene el compuesto. Tobler y Borbely⁵³ evaluaron la actividad locomotora de la rata y el tiempo que pasó en sueño después de la administración del DSIP y no encontraron cambios significativos en relación a los controles. Otros autores han reportado hallazgos semejantes²⁴.

El factor S

En un trabajo que podría considerarse la más directa continuación de las observaciones de Pierón, se reportó que el LCR de cabras privadas de sueño inducía sueño en ratas normales.

En su primer trabajo Pappenheimer y cols.³⁶, estudiaron cabras implantadas con un tubo en la cisterna magna, las cuales fueron privadas de sueño por medio de choques eléctricos y alarmas acústicas que se ponían en marcha

* Dpto. de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F.

cuando el animal se relajaba. Al final del período de privación se extrajo LCR a una velocidad de 100 ul/min durante 5 horas.

El LCR de estas cabras y de otras que no se privaron de sueño, se administró en los ventrículos laterales de ratas, crónica y previamente implantadas, a una velocidad de 3,3 ul/min durante 30 min, administrándose un volumen total de 100 ul. La actividad locomotora se evaluó constantemente mediante fotoceldas conectadas a contadores automáticos. Los resultados mostraron que el LCR de cabras privadas de sueño reduce la actividad locomotora de las ratas por varias horas; mientras que el LCR de cabras normales no tiene ningún efecto.

Uno de los principales errores de este trabajo fue la ausencia de evaluación electrofisiológica. En trabajos ulteriores el problema fue corregido. En 1971, Fencj y Pappenheimer¹³ reportan que el LCR de cabras privadas de sueño reduce la actividad locomotora de la rata, al mismo tiempo que incrementa la sincronización del EEG.

Nuevamente, en este caso el siguiente paso fue tratar de separar el principio activo del LCR. Se hizo cromatografía en Sefadex G-10 y reacción con fluorescamina y se incubó con pronasa, la cual destruyó su actividad biológica. Todo ello llevó a Pappenheimer a sugerir que se trata de un oligopéptido de menos de 500 daltones.

En 1982, Krueger y Pappenheimer²⁰ reportan que el factor S puede tratarse de un pequeño glucopéptido, los cuales son subunidades del péptidoglicano, que a su vez es un componente estructural de la pared de bacterias o plantas pero no de las células de mamífero.

A partir de estos hallazgos Krueger y cols.^{19, 21} prueban una serie de péptidos muramil, sugiriendo que el muramil dipéptido (MDP) es el más poderoso para inducir sueño lento. Sin embargo, se necesita alrededor de 10 veces mayor concentración del MDP para igualar los efectos del factor S. Al mismo tiempo que el MDP incrementa la cantidad de sueño lento, se decrementa la de sueño MOR, al menos durante 6 h después de su administración. Uno de los problemas es que el MDP incrementa la temperatura corporal y estimula la respuesta inmune.

Por otra parte, los estudios de microinyección del factor S en conejos, han sugerido que el sitio de acción podría encontrarse entre la unión del cerebro anterior basal y el mesodiencefalo incluyendo partes del hipotálamo y del subtálamo¹⁴.

El MDP se ha obtenido de la orina del humano, por lo que se supone que puede ser una contaminación provocada por las bacterias normales de la uretra²⁰. Sin embargo, se ha pretendido sostener que el aporte necesario de factor S para inducir el sueño cotidiano es suministrado por la flora natural del organismo; por lo que, en sujetos de avanzada edad cuya flora se encuentra disminuida, se presentan alteraciones del sueño.

Sustancia promotora de sueño (SPS)

Influenciados por el concepto de Pierón de la hipnotoxina, Nagasaki y cols.³² privaron de sueño a 1.000 ratas, durante 24 h aplicándoles un choque eléctrico cuando intentaban dormir. Al final de la privación las ratas fueron sacrificadas y se separaron los tallos cerebrales, se homogenizaron, se dializaron y se liofilizaron; ulteriormente este extracto fue inyectado intraperitonealmente en ratas normales. Los resultados mostraron un decremento de la actividad locomotora y un incremento de la actividad de

alto voltaje del EEG, así como el sueño lento. Estos datos confirmaron las observaciones hechas por Drucker-Colín y cols.⁵ y Drucker-Colín¹ quienes mostraron que mediante el uso de una cánula push-pull en la formación reticular mesencefálica, se podía extraer en gatos privados de sueño un perfusado, el cual inducía sueño cuando se inyectaba en regiones homólogas de gatos normales. El grupo japonés mostró además que cuando se administra en el tercer ventrículo incrementa en un 50 % el SL durante la fase de oscuridad, y 20 % en el segundo día, pero no lo modifica durante el período de luz. Por otro lado, el sueño MOR sólo se incrementa durante el segundo día durante la fase de oscuridad¹⁵.

La SPS también tiene efectos en ratones, cuando se administra intraperitonealmente, presentándose nuevamente un efecto tardío sobre el sueño MOR³³. La SPS no ha sido caracterizada bioquímicamente, pero se ha purificado parcialmente por sefadex G-10 y cromatografía de capa delgada, tiene un peso molecular parecido al del factor S, alrededor de 500 daltones y produce inhibición de la descarga espontánea del ganglio abdominal del cangrejo de río (Acocil).

Este efecto inhibitorio fue 100 veces mayor al obtenido con GABA; los autores sugieren que el SPS es una sustancia de índole proteínica con poderosas propiedades inhibitorias.

Factores aislados de la orina humana

Diferentes investigadores han descrito las propiedades hipnogénicas de diferentes sustancias extraídas de la orina del humano y probada en animales de experimentación. Ursin y cols.³⁴ han reportado la existencia de factores inductores de sueño de índole proteica, extraídos de la orina de hombres privados de sueño. Por medio de columnas de cromatografía, Sefadex G 25 y geles P-2 y Fractogel, han logrado aislar 3 péptidos.

Estas sustancias fueron administradas intracerebroventricularmente (IVT) en ratas, produciéndose un incremento significativo y aumento en el tiempo total de sueño comparado a los controles. Estas sustancias también incrementaron el sueño MOR.

Por otro lado, Krueger y cols.²⁰ han extraído de la orina de humanos adultos jóvenes una sustancia con propiedades inductoras de sueño, que proponen que sea el Muramil Dipéptido.

Neuroproteínas y sueño MOR

A fines de la década de los 60 se sugirió que el rebote de sueño MOR, que presenta un sujeto durante la abstinencia a la administración crónica de drogas, refleja una fase de reparación neuronal acompañado por un incremento en la síntesis de proteínas cerebrales³⁵. El autor sugirió que en situaciones en las cuales las proteínas cerebrales se incrementan, la aparición del sueño MOR debería ser facilitada.

Dentro de este contexto, se ha reportado^{52, 46} que a las fases 3 y 4 de sueño lento del humano, está asociado un pico de liberación plasmática de hormona del crecimiento (HC).

Debido a que en el humano la liberación de HC durante el sueño ocurre en la primera parte de la noche, antes de que se presente el sueño MOR, cuya presencia está

asociada a la 2.^a parte de la noche, se ha sugerido que la HC pudiese tener un papel importante en los mecanismos de disparo de esta fase. Esta hipótesis ha sido indirectamente confirmada ya que la administración de HC en gatos⁵⁰ y en ratas¹¹, induce sueño MOR en forma dosis-dependiente, a la tercera hora después de su administración. Ulteriormente estos resultados han sido reproducidos en humanos²⁴.

Como la HC es una hormona anabólica que facilita la síntesis de proteínas¹⁸, pudiera suponerse que el incremento del sueño MOR inducido por la hormona es un efecto indirecto mediado por la neoformación de proteínas.

Por otro lado, durante el período de recuperación después de la administración de un inhibidor de la síntesis de proteínas como la cicloheximida⁵¹ se observa un aumento de la fase de sueño MOR. Esto fue interpretado por los autores como debido a un aumento en la síntesis de proteínas durante la recuperación. Más recientemente, hemos observado que la administración de anisomicina o cloranfenicol disminuye específicamente el sueño MOR en ratas³⁴ y en gatos^{6,7}. Estos resultados han sido confirmados por Petitjean y col.³⁷. Resulta importante que en todos estos estudios, el SL no fue modificado, excepto cuando los fármacos fueron administrados en dosis altas. También es importante hacer notar que la disminución de sueño MOR fue causada por reducción en la frecuencia y no en la duración de los períodos de sueño MOR^{6,7,44}. Estos resultados sugieren que cierto tipo de proteínas están involucradas en los mecanismos de disparo del sueño MOR.

Esta posibilidad fue probada determinando los efectos del cloranfenicol (CAP) sobre el efecto de rebote de sueño MOR inducido por privación mecánica de sueño o por la administración crónica de amfetamina.

En los experimentos de privación mecánica, los gatos fueron privados de sueño durante 72 horas y el período de recuperación estudiado a intervalos de 12 h, durante 36 h consecutivas, bajo los efectos del CAP o de solución salina. El CAP bloqueó el efecto de rebote de sueño MOR que ocurre normalmente después de la privación de sueño. Nuevamente se pudo observar que fue la frecuencia y no la duración de esta fase la afectada, lo cual apoya la idea de que el cloranfenicol afecta los mecanismos de disparo del sueño MOR¹².

En otros experimentos⁵ se obtuvieron registros basales del ciclo vigilia-sueño de 12 ratas. Ulteriormente se les administró 10 mg/kg de amfetamina durante 15 días. Durante este período se registró sueño durante los días 1, 7 y 15. Al final del 15.^o día las ratas se dividieron en 2 grupos (n = 6). A uno se les administró solución salina y al otro 100 mg/kg de CAP. Los resultados mostraron que durante el período de abstinencia a la amfetamina, se bloqueó el rebote de sueño MOR sólo en el grupo que recibió CAP.

Neuropéptidos y sueño MOR

Las sustancias endógenas con propiedades hipnóticas que hemos mencionado, han demostrado tener efecto prioritariamente sobre el sueño lento, pero no alteran mucho el sueño MOR. Sin embargo, en base a los experimentos con inhibidores de la síntesis de proteínas se puede inferir que pudiera haber sustancias de naturaleza peptídica que afectan selectivamente al sueño MOR.

A pesar de esto, se ha reportado que de entre una serie de péptidos, tales como la angiotensina II, la renina, sustancia P, arginina, vasotocina, colecistocinina, beta endor-

gina, met y leuencefalina, y el péptido vasointestinal (VIP), este último fue el único con efectos sobre sueño y particularmente sobre sueño MOR⁴⁰⁻⁴². Estos efectos en ratas, han sido recientemente confirmados en gatos⁹, y además se mostró que el efecto sobre MOR es independiente de sus efectos sobre temperatura³⁴.

Posiblemente la ausencia tan notable de efectos sobre sueño de una gran cantidad de péptidos, puede deberse al hecho de que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en animales normales. Inoué y cols.¹⁶ han demostrado que una misma sustancia tiene efectos diferenciales dependiendo de si se administra de día o de noche. Por ejemplo, la uridina y la Prostaglandina D₂ no aumentan el sueño durante el día, pero durante la noche tienen efectos muy notables. En base a estas observaciones, estos autores sugieren que los posibles factores de sueño deberían siempre ser probados cuando el sueño no predomina.

La importancia de esta sugerencia se ha hecho patente recientemente, pues se ha reportado que el líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido de gatos privados de sueño es capaz de revertir el insomnio producido por la paraclofenilalanina (PCPA), y muy particularmente induce recuperación de sueño MOR⁴⁵. Estas observaciones se han reportado también en ratas cuyo insomnio fue producido por el propranolol¹.

Usando el modelo de insomnio inducido por PCPA, en nuestro laboratorio recientemente hemos demostrado que tanto el VIP como el LCR de gatos privados de sueño inducen recuperación específica del sueño MOR.

También hemos demostrado que este LCR es termolábil y sensible al CAP³⁹ (Fig. 1).

Más recientemente hemos también observado que la CCK tiene efectos parecidos al VIP. Esta última observación muestra la importancia de probar posibles factores de sueño durante períodos con predominio de vigilia, ya que la CCK administrada en ratas normales, durante el día, cuando predomina el sueño, no tiene ningún efecto^{43,41}.

Es evidente que a la fecha se han estudiado un sin número de "factores de sueño". Con algunas excepciones, todos parecen producir cambios en el sueño.

La primera pregunta que surge es, que si se suscribe uno a la idea de que existe un "factor de sueño", entonces cómo determinar cuál de todos es el "bueno". La alternativa es que todos participan en la regulación del sueño de alguna forma u otra. Pero entonces hay que cambiar las estrategias para estudiar el sueño, pues hay que determinar la manera en que todas estas sustancias interaccionan para producir el ciclo de vigilia-sueño. Existe desde luego una tercera posibilidad, y ésta es que no hay ningún "factor de sueño", sino un mecanismo sobre el cual todos tienen efecto, ya sea facilitador o inhibidor. Lo que hay que estudiar entonces es el mecanismo de sueño y determinar la manera en la cual las diversas sustancias afectan dicho mecanismo y clasificarlas en base a esto.

Hay una segunda alternativa y ésta es que tengamos que hacer una distinción entre los factores inductores de sueño y los factores facilitadores de sueño¹⁷. Por ejemplo, los factores inductores de sueño deben: 1) ser endógenos; 2) aumentar durante la privación de sueño; 3) actuar sobre los mecanismos de sueño; 4) tener dosis-dependencia estrecha; 5) inducir insomnio cuando se inactiva; y 6) inducir más sueño en normales y producir recuperación en insomnes cuando se administra exógenamente.

Por otro lado, los factores facilitadores de sueño deben: 1) ser exógenos; 2) no aumentar durante la privación de

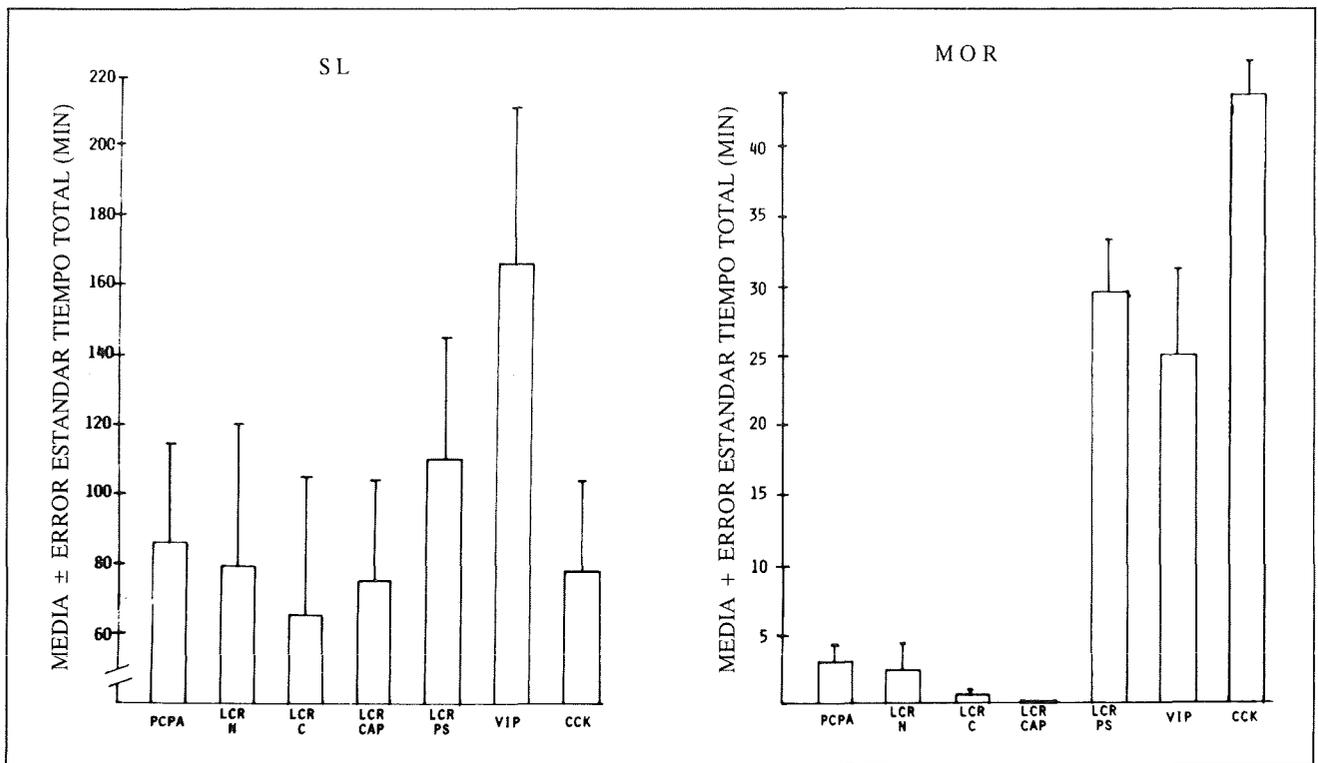


Fig. 1.—Esta gráfica muestra los efectos de diversas sustancias sobre el sueño lento y sueño MOR de gatos durante el pico de insomnio producido por inyección de 400 mg/kg de PCPA. Este fármaco se inyectó con 24 horas de diferencia en 2 ocasiones, y el ciclo vigilia-sueño se registró entre las 48 y 56 horas después de la primera inyección de PCPA. Los efectos sobre SL aunque variables realmente son mínimos y no hay diferencias significativas. Sobre el sueño MOR puede observarse que sólo el líquido cefalorraquídeo de gatos privados de sueño MOR (LCR PS) el VIP (200 ng IVT) y la CCK (100 ng IVT) pudieron revertir el efecto de la PCPA, mientras que el líquido cefalorraquídeo de gatos normales (LCR N), el líquido cefalorraquídeo obtenido de gatos privados de sueño y luego calentado a 94° por 15 min (LCR C), y el líquido cefalorraquídeo obtenido de gatos privados de sueño pero pretratados con 150 mg/kg de CAP (LCR CAP), no tuvieron efectos sobre el sueño MOR. Estos resultados sugieren que el LCR de gatos privados de sueño contiene un factor inductor de sueño MOR, que es termolábil, sensible al CAP y parecido al VIP y la CCK.

sueño; 3) no necesariamente actuar sobre los mecanismos de sueño; 4) no producir sueño fisiológico; y 5) tener una dosis dependencia amplia.

Dentro del primer grupo caerían los péptidos y/o neurotransmisores, y dentro del segundo sedantes-hipnóticos y cualquier manipulación que dé lugar a cambios de sueño, tal como la estimulación auditiva^{8, 2, 3} o somestésica^{2, 3} que aumenta el sueño MOR en gatos y que ha sido recientemente confirmado también en humanos³¹.

Desafortunadamente los criterios sugeridos arriba no han sido determinados para cada una de las sustancias, y además como en realidad no se conoce bien el mecanismo de sueño, es imposible por ahora conocer cuáles son factores inductores o facilitadores salvo en lo referente de si son endógenos o no.

En conclusión, podemos decir que ninguna estructura anatómica y ningún péptido en particular son necesarios para producir sueño, pero una gran cantidad de éstos son suficientes para ello. Esto ciertamente sugiere que los mecanismos de sueño y su organización es muy difusa, y ciertamente parece depender de un sistema muy complejo que requiere de nuevos métodos y estrategias de estudio.

Bibliografía

- Adrien J y Dugovic C. Presence of paradoxical sleep (PS) factor in the cerebrospinal fluid of PS-deprived rats. *Europ J Pharmacology* 100: 223-226, 1984.
- Arankowsky-Sandoval G, Próspero-García O, Aguilar-Roblero R y Drucker-Colín R. Cholinergic reduction of REM sleep duration is reverted by auditory stimulation. *Brain Res* 375: 377-380, 1986.
- Arankowsky-Sandoval G, Aguilar-Roblero R, Próspero-García O y Drucker-Colín R. Rapid eye movement (REM) sleep and PGO spike density are increased by somatic stimulation. *Brain Res*, 1986 en prensa.
- Drucker-Colín RR. Crossed perfusion of sleep inducing brain tissue substance in conscious cats. *Brain Res* 56: 123-134, 1973.
- Drucker-Colín RR y Benítez F. REM sleep rebound during withdrawal from chronic amphetamine administration is blocked by chloramphenicol. *Neurosci Lett* 6: 267-271, 1977.
- Drucker-Colín RR, Dreyfus-Cortés G y Bernal-Pedraza FG. Differences in multiple unit activity discharge frequency during short and long REM sleep periods: effects of protein synthesis inhibition. *Behav Neurol Biol* 26: 123-217, 1979.
- Drucker-Colín R, Zamora F, Bernal-Pedraza F y Sosa B. Modification of REM sleep and associated phasic activities by protein synthesis inhibitors. *Exp Neurol* 63: 458-467, 1979.
- Drucker-Colín R, Bernal-Pedraza F, Fernández-Cancino F y Morrison A. Increasing PGO spike density by auditory stimulation increases the duration and decreases the latency of rapid eye movement (REM) sleep. *Brain Res* 278: 308-312, 1983.
- Drucker-Colín R, Bernal-Pedraza F, Fernández-Cancino F y Oksenberg A. Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor? *Pepptides* 5: 837-840, 1984.
- Drucker-Colín RR, Rojas-Ramírez JA, Vera-Trueba J, Monroy-Ayala G y Hernández-Peón R. Effect of crossed-perfusion of the mid-brain reticular formation upon sleep. *Brain Res* 23: 269-273, 1970.
- Drucker-Colín RR, Spanis CW, Hauyadi J, Sassin JF y McGaugh JL. Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. *Neuroendocrinology* 18: 1-8, 1975.

12. Espejel RM. *Administración crónica de un inhibidor de la síntesis de proteínas sobre el ciclo sueño-vigilia*. Tesis de licenciatura, Fac. de Ciencias, UNAM. México 1980.
13. Fencel V, Koski G y Pappenheimer JR. *Factors in cerebrospinal fluid from goats that affect sleep and activity in rats*. J Physiol (Lond.) 216: 565-589, 1971.
14. García-Arrarás JE y Pappenheimer JR. *Site of action of sleep-inducing muramyl peptide isolated from human urine: microinjection studies in rabbit brain*. J Neurophysiol 49: 528-533, 1983.
15. Inoue S, Honda K y Komoda Y. *A possible mechanism by which the sleep-promoting substance induces slow wave sleep but suppresses paradoxical sleep in the rat*. En "Sleep'82". Editado por Koella WP y cols. Karger, Basilea 1983, pp. 112-114.
16. Inoue S, Honda K y Komoda G. *Uridine as an active component of the sleep-promoting substance*. En "Sleep'84". Editado por Koella WP y cols. Gustar Fiocher Verlag, Stuttgart-Nueva York 1985, pp. 212-214.
17. Jouvét M. *Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound*. En "Sleep'82". Editado por Koella WP y cols. Karger, Basilea 1983, pp. 2-18.
18. Korner A. *Growth hormone control of biosynthesis of protein and ribonucleic acid*. Recent Prog Horm Res 21: 205-238, 1965.
19. Krueger JM. *Endogenous sleep factors*. En "Sleep: Neurotransmitters and neuromodulators". Editado por Wauquier A y cols. Raven Press, Nueva York 1985, pp. 319-331.
20. Krueger JM, Pappenheimer JR y Karnovsky ML. *The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine*. J Biol Chem 257: 1.664-1.669, 1982.
21. Krueger JM, Walter J y Levin C. *Factor S and related somnogens: an immune theory for slow-wave sleep*. En "Brain mechanisms of sleep". Editado por McGinty DJ y cols. Raven Press, Nueva York 1985, pp. 253-276.
22. Matsumoto J, Sogabe K y Hori-Santiago U. *Sleep in parabiosis*. Experimentia 28: 1.043-1.044, 1972.
23. Mendelson WB, Gillin JC y Wyatt RJ. *Studies with the delta sleep-inducing peptide in the rat*. Sleep Res 9: 55, 1980a.
24. Mendelson WB, Seater S, Groid P y Gilling JC. *The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose-response study*. Biol Psychiatry 15: 613-618, 1980.
25. Monnier M y Hosli L. *Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit*. Science 146: 796-798, 1964.
26. Monnier M y Hosli L. *Humoral transmission on sleep and wakefulness. II. Hemodialysis of a sleep inducing humor during stimulation of the thalamic somnogenic area*. Pfluegers Arch 282: 60-75, 1965.
27. Monnier M y Hatt AM. *Humoral transmission of sleep. V. New evidence from production of pure sleep hemodialyzate*. Pfluegers Arch 329: 231-234, 1971.
28. Monnier M, Hatt AM, Cueni LB y Schoenenberger GA. *Humoral transmission of sleep. VI. Purification and assessment of a hypnogenic fraction of "Sleep dialyzate" (Factor Delta)*. Pfluegers Arch 331: 257-265, 1972.
29. Monnier M, Koller T y Graber S. *Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation*. Exp Neurol 8: 264-277, 1963.
30. Monnier M, Dudler L y Schoenenberger FA. *Humoral transmission of sleep. VIII. Effects of the "Sleep factor delta" on cerebral, motor and visceral activities*. Pfluegers Arch 345: 23-35, 1973.
31. Mouze-Amady M, Sockeel P y Leconte P. *Modification of REM sleep behavior by REMs contingent auditory stimulation in man*. Physiol Behav 37: 543-548, 1986.
32. Nagasaki H, Iriki M, Indue S y Uchizond K. *The presence of a sleep promoting material in the brain of sleep-deprived rats*. Proc Jpn Acad 50: 241-246, 1974.
33. Nagasaki H, Kitahama K, Valatx JL y Jouvét M. *Sleep-promoting effect of the sleep-promoting substance (SPS) and delta sleep-inducing peptide (DSIP) in the mouse*. Brain Res 192: 276-280, 1980.
34. Obal Jr F, Sary G, Alfordi P, Rubicsek G y Obal F. *Vasoactive intestinal polypeptide promotes sleep without effects on brain temperature in rats at night*. Neurosci Lett 64: 236-240, 1986.
35. Oswald, I. *Human brain proteins, drugs and dreams*. Nature 223: 893-897, 1969.
36. Pappenheimer JR, Miller TB y Goodrich CA. *Sleep promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats*. Proc Nat Acad Sci (Wash.) 58: 543-547, 1967.
37. Petitjean F, Buda D, Janin M, David M y Jouvét M. *Effects due chloramphenicol sur le sommeil du chat-comparison avec le thiamphenicol, l'erythromycine et l'oxytetracycline*. Psychopharmacology 66: 147-153, 1979.
38. Pieron H. *Le probleme physiologique de sommeil*. Masson, Paris 1913.
39. Próspero-García O, Morales M, Arankowsky-Sandoval G y Drucker-Colín R. *Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CSF) on sleep deprived cats restores REM sleep in insomniac recipients*. Brain Res 1986, en prensa.
40. Riou F, Cespuglio R y Jouvét M. *Endogenous peptides and sleep in the rat: I peptides decreasing paradoxical sleep*. Neuropeptides 2: 243-254, 1982a.
41. Riou F, Cespuglio R y Jouvét M. *Endogenous peptides and sleep in the rat: II peptides without significant effect on the sleep-waking cycle*. Neuropeptides 2: 255-264, 1982b.
42. Riou F, Cespuglio R y Jouvét M. *Endogenous peptides and sleep in the rat: III the hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide*. Neuropeptides 2: 265-277, 1982c.
43. Rojas-Ramírez JA, Crawley JN y Mendelson WB. *Electroencephalographic; analysis of the sleep-inducing action of cholecystokinin*. Neuropeptides 3: 129-138, 1982.
44. Rojas-Ramírez JA, Aguilar-Jiménez E, Posada-Andrews A, Bernal-Pedraza J y Drucker-Colín R. *The effects of various protein synthesis inhibitors on the sleep, wake cycle of rats*. Psychopharmacology 53: 147-150, 1977.
45. Sallanon M, Buda C, Janin M y Jouvét M. *Restoration of paradoxical sleep by cerebrospinal fluid transfer to PCPA pretreated insomniac cats*. Brain Res 251: 137-147, 1982.
46. Sassin J. *Sleep related hormones*. En "Neurobiology of sleep and memory". Editado por Drucker-Colín R y McGraugh JL. Academic Press, Nueva York 1977, pp. 199-202.
47. Schedorff JG y Ivy AC. *An examination of the hypnotoxin theory of sleep*. Am J Physiol 125: 191-205, 1939.
48. Schoenenberger FA y Monnier M. *Characterization of deltaelectroencephalogram (sleep) inducing-peptide*. Proc Natl Acad Sci USA 74: 1.282-1.286, 1977.
49. Schoenenberger FA, Cueni LB, Monnier M y Hatt AM. *Humoral transmission of sleep. VII Isolation and physicochemical characterization of the "Sleep inducing factor delta"*. Pfluegers Arch 338: 1-17, 1972.
50. Stern WC, Jalowiec E, Shobshalowitz H y Morgane PJ. *Effects of growth hormone on sleep-waking patterns in cat*. Horm Behav 6: 189-196, 1975.
51. Stern WC, Morgane PJ, Panksepp J, Salovick AJ y Lalowiec JE. *Elevation of REM sleep following inhibition of protein synthesis*. Brain Res 47: 254-258, 1972.
52. Takahashi Y, Kipnis DM y Danghaday WH. *Growth hormone secretion during sleep*. J Clin Invest 47: 2.079-2.090, 1968.
53. Tobler I y Barbely AA. *Effect of delta sleep inducing peptide (DSIP) and arginine vasotocin (AVT) on sleep and motor activity in the rat*. Waking Sleeping 4: 139-153, 1980.
54. Ursin R. *Endogenous sleep factors*. Exp Brain Res suppl. 8: 118-132, 1984.

NUTRICION

ASPECTOS BIOQUIMICOS,
METABOLICOS Y CLINICOS

EDITOR:
MARIA C. LINDER

PROLOGO:
HAMISH N. MUNRO

VERSION EN CASTELLANO Y ADAPTACION:
SANTIAGO SANTIDRIAN ALEGRE

**DE INMEDIATA
APARICION**

Número de páginas aprox.: 480
Formato: 22 x 28 cm.
P.V.P. aprox.: 5.830 ptas. (IVA incl.)

