

Funciones del Sueño

Alicia Costa, Ph.D.
Laboratorio de Neurobiología del Sueño
Depto. Fisiología
Facultad de Medicina, UdelaR.



¿Qué es el sueño?

¿Para qué dormimos?



¿Cuál es el valor evolutivo del sueño?

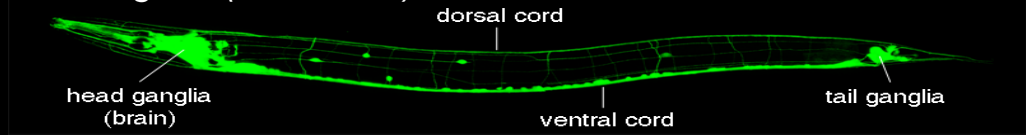


Filogenia



Drosophila M. (artrópodo)

C. elegans (nematodo)



Calamar (cefalópodo)



A background image featuring a complex fractal pattern of colorful, swirling lines in shades of yellow, green, blue, and orange, set against a dark background. The lines form intricate, self-similar spiral structures.

El sueño es un fenómeno atípico

Puede ser descrito y definido en diferentes niveles de organización.
(Células; circuitos locales; cerebro; organismo)

La función puede ser investigada en un amplio rango de escalas temporales y espaciales, en diferentes niveles de organización funcional.

El encare guía las teorías sobre sus funciones

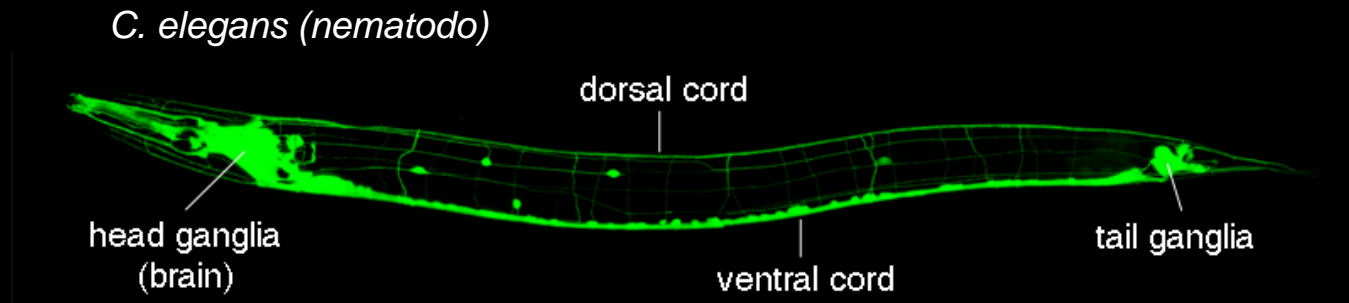
La función del sueño podrá comprenderse mejor a través de un análisis que integre los diferentes niveles de organización y tenga en cuenta su valor evolutivo

¿Dónde surgió el primer indicio de lo que llamamos sueño?

- Parámetros utilizados para definir el sueño dependen de potenciales sinápticos y potenciales de acción neuronales (EEG, EMG, EOG)
- Células excitables

Función universal del sueño debe estar confinada a organismos que presenten células excitables que interaccionen entre sí

Filogenia



- Propiedad emergente a partir de redes neuronales pequeñas.
- Es independiente de la anatomía del organismo
- Sirve una función a nivel de pequeñas redes

¿Cómo acercarnos a la función del sueño?

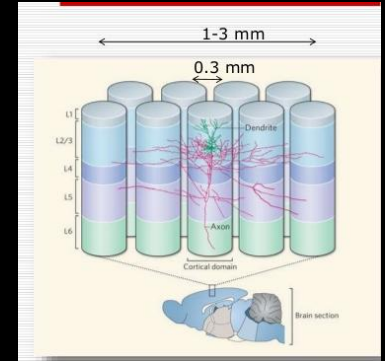
- **Considerando al sueño como fenómeno local de redes**
- **Como fenómeno de todo un organismo**

Sueño como fenómeno local en pequeñas redes

Evidencias

• Columnas corticales

- Oscilan entre estados tipo sueño y vigilia (reversible)
- Salida de la red depende del estado S ó V
- Homeostasis
- Independiente del estado global del animal
- Su estado puede afectar performance cognitiva del animal



• Cultivos mixtos neurona/glía

- Neuronas oscilan en patrones de descarga(brotos/pausa)
- Estimulación genera expresión génica similar a vigilia
- Homeostasis

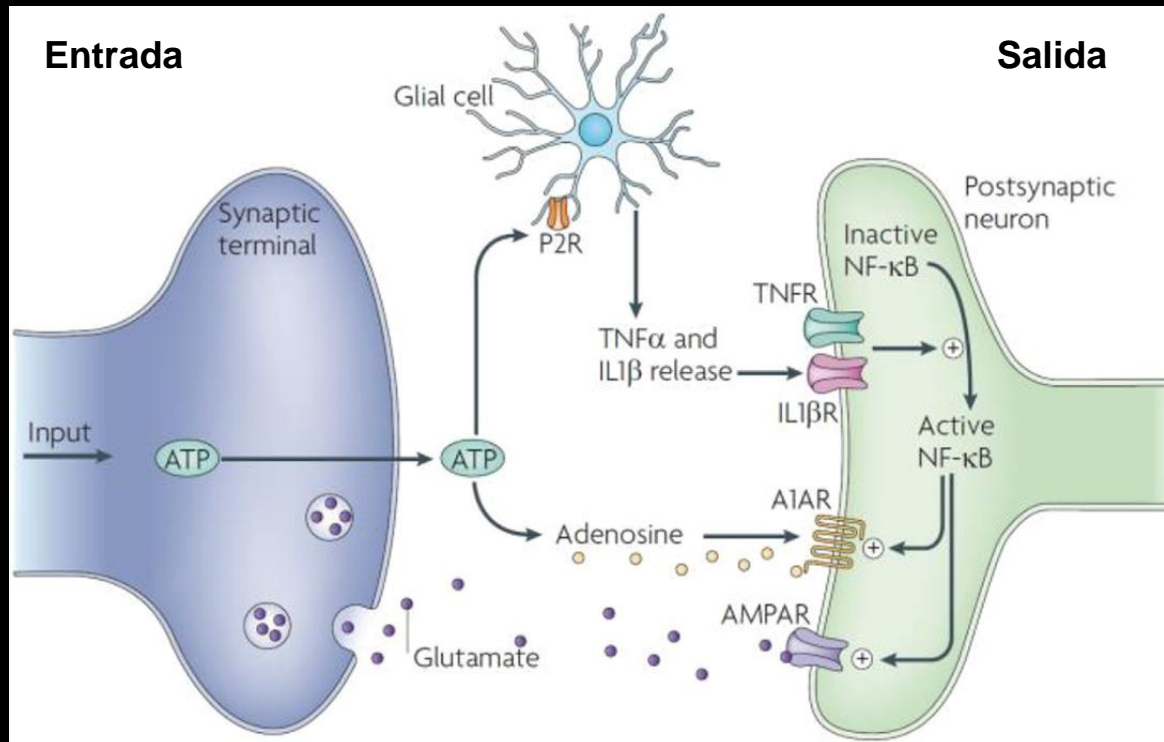
Sueño como fenómeno local

- Teoría de redes
 - Función: conectividad
- Teoría celular
 - Función: recuperación almacenamientos energéticos (ATP, glucógeno)
- No excluyentes
 - Bioquímica y metabolismo celular modulado por la actividad de la red
 - Metabolitos celulares (ATP, adenosina, glutatión: hipnogénicos)

Sueño como fenómeno local

Ejemplo

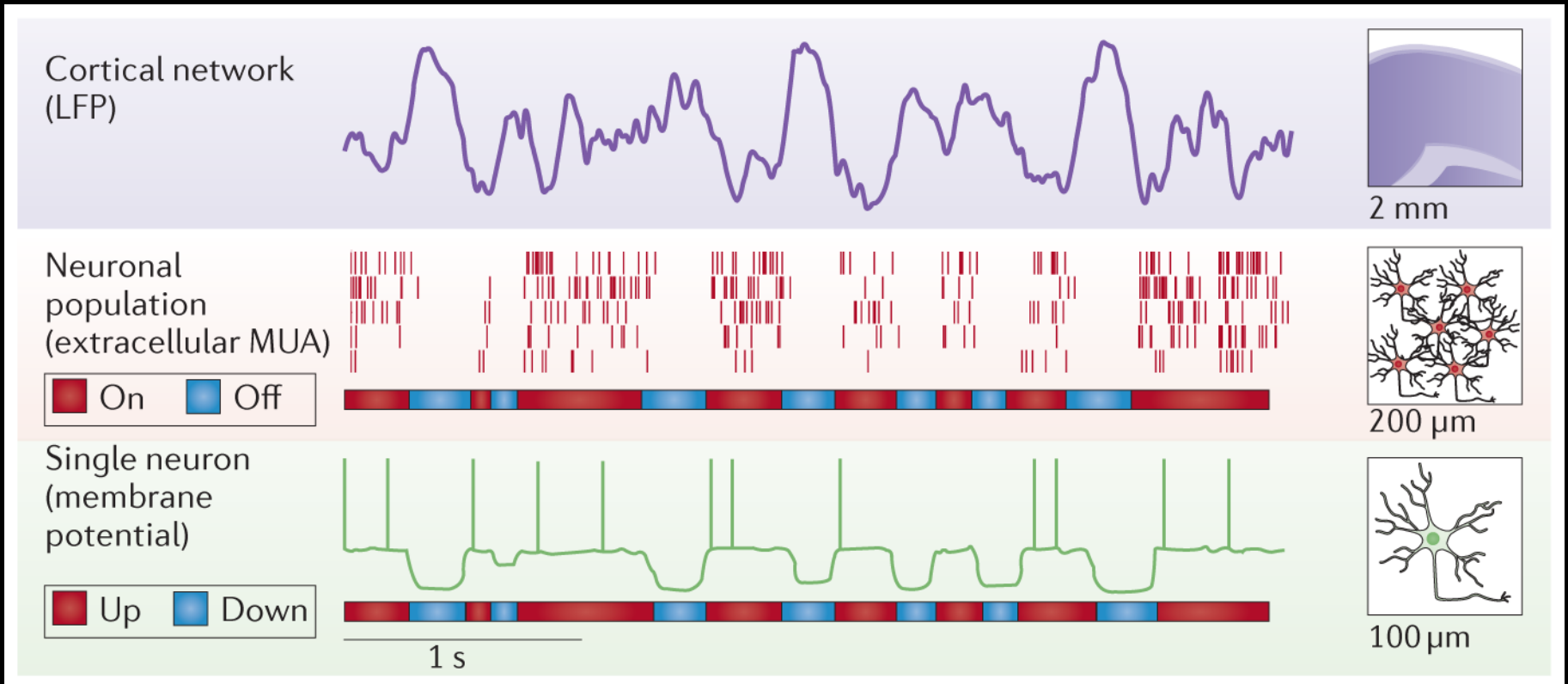
La actividad celular genera cambios en moléculas vinculadas con la homeostasis del sueño y la conectividad neuronal



Cambio de la Eficacia sináptica

Cambia el estado de la red neuronal

Alternancia de estados activos e inactivos a nivel de neuronas y redes



¿Cómo acercarnos a la función del sueño?

- Considerando al sueño como fenómeno local de redes (lo visto previamente)
- Como fenómeno de todo un organismo

*“Sleep remains a scientific enigma.
It is the last major physiological process for which there is a lack of
consensus concerning its function.”*

Krueger 2015

Definiendo el sueño..

- Criterio comportamental
 - Postura característica
 - Quietud comportamental
 - Elevado umbral para el *arousal*
 - Rápidamente reversible
 - Cambios en la actividad neuronal a nivel central
- Regulación homeostática:
 - Compensación con duración o intensidad luego de pérdida o carencia de sueño
- Homeotermos:
 - Aparece sueño REM

Animales homeotermos

NREM

- Inmovilidad general
- Respiración regular
- Frecuencia cardíaca regular
- EEG con ondas lentas y gran amplitud (SWS)

REM

- Ocurre luego de NREM
- Termorregulación ausente
- Movimientos oculares rápidos
- Atonía muscular generalizada
- EEG tipo vigilia
- Ensoñaciones

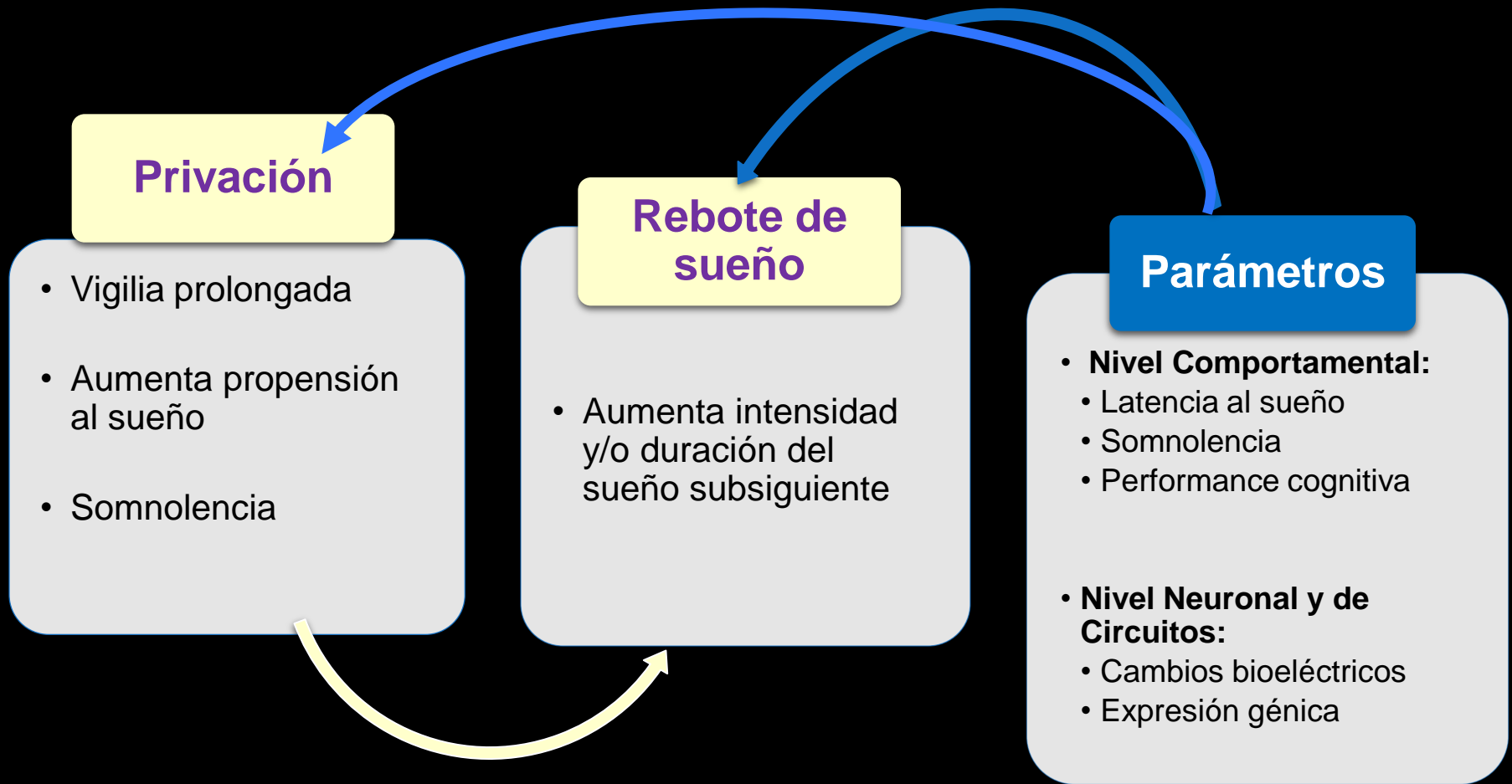
Posibles funciones del sueño NREM

Teorías

- Conservación de la energía
- Contribuye a función inmune
- Restauración post-vigilia
 - Restauración tisular (hormona de crecimiento)
 - Fuentes de energía cerebral
 - Depuración cerebral (sistema glinfático)
 - Restaurar performance luego vigilia prolongada
 - Conectividad y plasticidad neuronal

Aportes desde la privación de sueño

Privación de sueño: metodología



El sueño es de vital importancia

Sleep. 1989 Feb;12(1):13-21.

Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation.

Everson CA¹, Bergmann BM, Rechtschaffen A.

⊕ Author information

Abstract

Ten rats were subjected to total sleep deprivation (TSD) by the disk apparatus. All TSD rats died or were sacrificed when death seemed imminent within 11-32 days. No anatomical cause of death was identified. All TSD rats showed a debilitated appearance, lesions on their tails and paws, and weight loss in spite of increased food intake. Their yoked control (TSC) rats remained healthy. Since dehydration was ruled out and several measures indicated accelerated use rather than failure to absorb nutrients, the food-weight changes in TSD rats were attributed to increased energy expenditure (EE). The measurement of EE, based upon caloric value of food, weight, and wastes, indicated that all TSD rats increased EE, with mean levels reaching more than twice baseline values.

PMID: 2928622 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Insights from sleep deprivation in humans

❖ article from *Psychological Review*, 1859:

*“A Chinese merchant had been convicted of murdering his wife and was sentenced to die by being deprived of sleep ... The [three] police guards relieved each other every alternate hour, preventing him from sleep, night and day. He thus lived for **nineteen days**. At the commencement of the eighth day, his sufferings were so intense that he implored the authorities to grant him the blessed opportunity of being strangled, guillotined, burned to death, drowned, garrotted, shot, quartered, blown up with gunpowder, or put to death in any conceivable way which their humanity or ferocity could invent. This will give a **slight idea of the horrors** of death from want of sleep”*

Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation

Jeffrey S. Durmer, M.D., Ph.D.,¹ and David F. Dinges, Ph.D.²

ABSTRACT

Deficits in daytime performance due to sleep loss are experienced universally and associated with a significant social, financial, and human cost. Microsleeps, sleep attacks, and lapses in cognition increase with sleep loss as a function of state instability. Sleep deprivation studies repeatedly show a variable (negative) impact on mood, cognitive performance, and motor function due to an increasing sleep propensity and destabilization of the wake state. Specific neurocognitive domains including executive attention, working memory, and divergent higher cognitive functions are particularly vulnerable to sleep loss. In humans, functional metabolic and neurophysiological studies demonstrate that neural systems involved in executive function (i.e., prefrontal cortex) are more susceptible to sleep deprivation in some individuals than others. Recent chronic partial sleep deprivation experiments, which more closely replicate sleep loss in society, demonstrate that profound neurocognitive deficits accumulate over time in the face of subjective adaptation to the sensation of sleepiness. Sleep deprivation associated with disease-related sleep fragmentation (i.e., sleep apnea and restless legs syndrome) also results in neurocognitive performance decrements similar to those seen in sleep restriction studies. Performance deficits associated with sleep disorders are often viewed as a simple function of disease severity; however, recent experiments suggest that individual vulnerability to sleep loss may play a more critical role than previously thought.

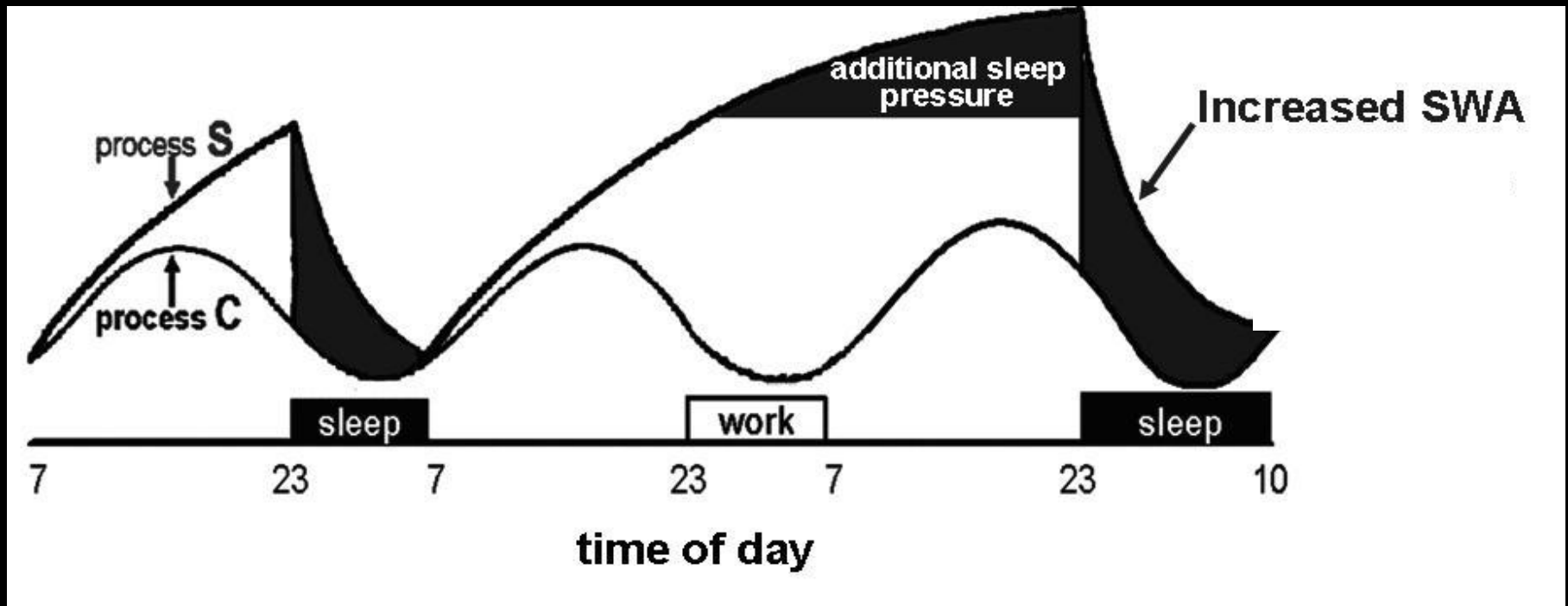
KEYWORDS: Sleep deprivation, neurocognitive, performance, neurobehavioral, sleep restriction, sleepiness, microsleeps, executive function, working memory, attention

- Microsueños
- Lapsus cognitivos
- Humor
- Performance cognitiva
- Funciones motoras
- Función ejecutiva:
Corteza prefrontal

Teoría de la restauración post-vigilia

Basada en

- Sueño está regulado homeostáticamente (Borbely 1982)
- Postulado “cuanto más activa la vigilia, más profundo el sueño” (Daan et al., 1984)
- La “presión de sueño” disminuye en proporción a su duración e intensidad



El sueño es “**homeostáticamente regulado**”, su falta debe ser compensada por un aumento subsiguiente en su intensidad, duración o ambos (rebote) (Tobler, 1983; Zimmerman et al., 2008)

Curso temporal de sueño de ondas lentas y husos de sueño en condiciones basales y luego de privación de sueño

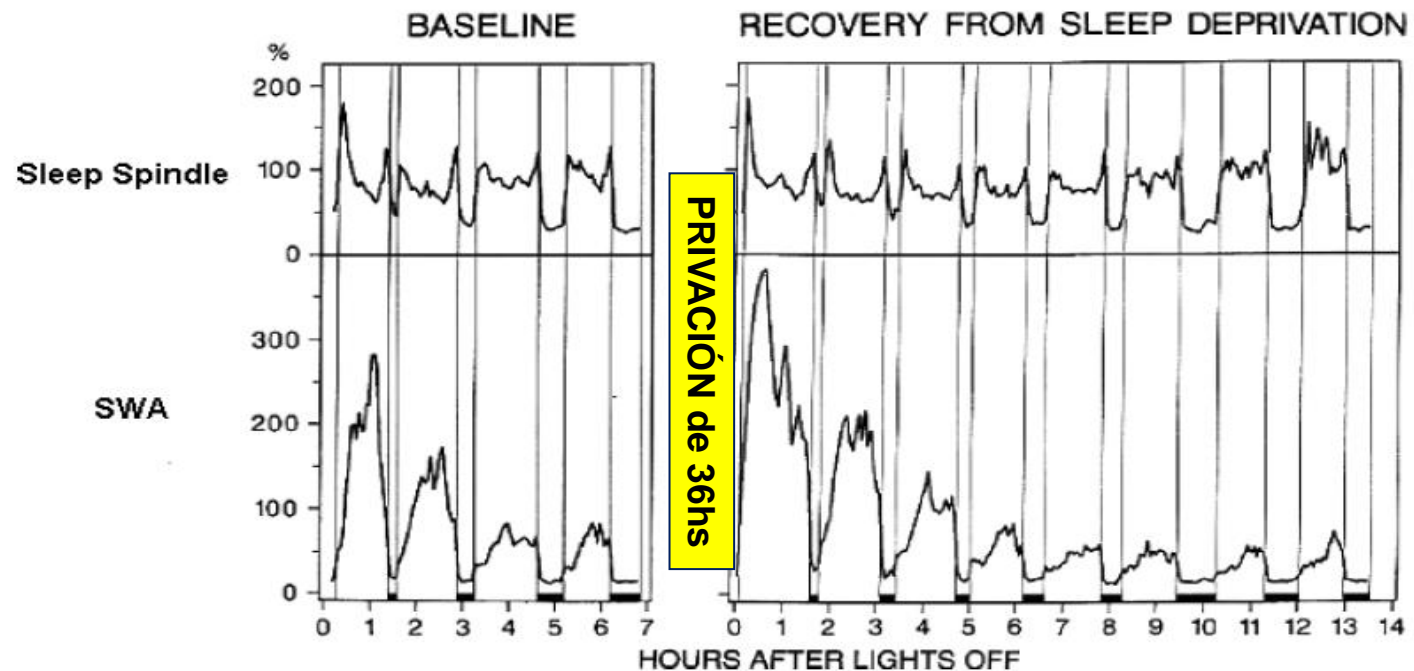


FIG. 1. Time course of SWA (power in the 0.75–4.5 Hz band; lower curves) and activity in the spindle frequency range (13.25–15.0-Hz band; upper curves) recorded under baseline conditions and after sleep deprivation (36 h of wakefulness). NREM sleep episodes were subdivided into 20 equal intervals and REM sleep episodes into five equal intervals. Mean values per interval were calculated prior to averaging across subjects ($n = 8$, except for cycle 8 of recovery sleep, where $n = 6$) and are expressed relative to the mean level in baseline NREM sleep (100%). The mean timing of REM sleep episodes is delimited by vertical lines and horizontal bars above the abscissa [Reanalysis by D. Aeschbach of the data from Dijk *et al.* (1990)]. Adapted with permission from Elsevier, © 2009 (Principles and Practice of Sleep Medicine).

Homeostasis metabólica: glinfático

Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

Lulu Xie,^{1*} Hongyi Kang,^{1*} Qiwu Xu,¹ Michael J. Chen,¹ Yonghong Liao,¹ Meenakshisundaram Thiyagarajan,¹ John O'Donnell,¹ Daniel J. Christensen,¹ Charles Nicholson,² Jeffrey J. Iliff,¹ Takahiro Takano,¹ Rashid Deane,¹ Maiken Nedergaard^{1†}

The conservation of sleep across all animal species suggests that sleep serves a vital function. We here report that sleep has a critical function in ensuring metabolic homeostasis. Using real-time assessments of tetramethylammonium diffusion and two-photon imaging in live mice.

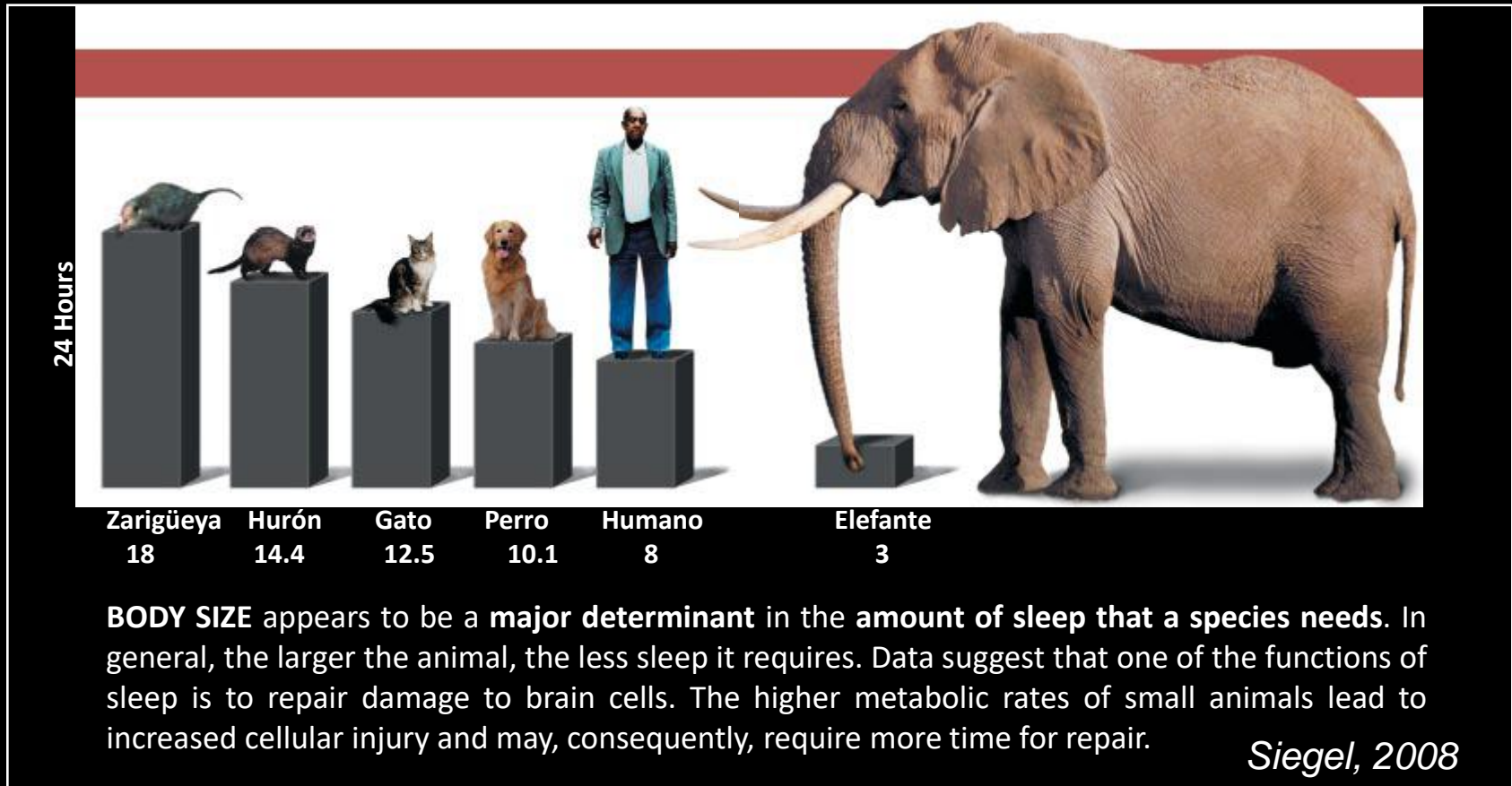
we show that natural sleep or anesthesia are associated with a 60% increase in the interstitial space, resulting in a striking increase in convective exchange of cerebrospinal fluid with interstitial fluid. In turn, convective fluxes of interstitial fluid increased the rate of β -amyloid clearance during sleep. Thus, the restorative function of sleep may be a consequence of the enhanced removal of potentially neurotoxic waste products that accumulate in the awake central nervous system.

Aportes desde la filogenia

“Nothing in biology makes sense except in light of evolution”

— *Theodosius Dobzhansky*

Claves del tamaño corporal y cantidad de sueño



Masa corporal, metabolismo y sueño

- **Relación inversa entre masa corporal y tasa metabólica- masa específica** (consumo de O_2 /gr de tejido)
 - Animales pequeños tienen elevada tasa metabólica
 - Animales grandes tienen bajas tasas metabólicas
- **Elevadas tasas metabólicas producen altos niveles de especies reactivas del oxígeno.**
- La privación de sueño aumenta el **estrés oxidativo** en varias regiones cerebrales (*Eiland, et al., 2002; Ramanathan et al., 2002; Everson et al., 2004*)

Hipótesis : Animales con elevadas tasas metabólicas necesitan periodos de sueño más prolongados como mecanismo protector (Zimmerman et al., 2004)

Estrés oxidativo

Restauración celular

- **N-REM**
 - En mayoría de neuronas por menor tasa metabólica
 - Excepción cerebro anterior basal
- **REM**
 - En sistemas monoaminérgicos (NA, 5-HT, His) REM-off
 - Restauración y además evitar desensibilización receptores

Posibles funciones del sueño REM



“The best way for a physiologist to lose his reputation is to advocate a function for paradoxical sleep.”

Jouvet 1998

REM: Ontogenia

Consideraciones desde el desarrollo

REM es mayor en etapas tempranas de la vida

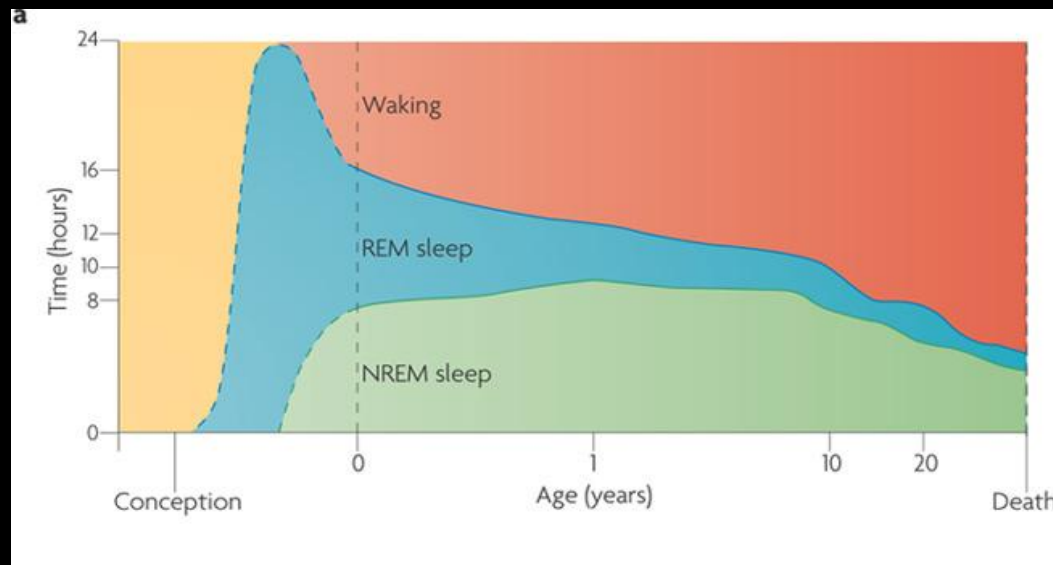


Figure 2 | Developmental and evolutionary considerations. a | Human sleep and age. The marked preponderance of rapid eye movement (REM) sleep in the last trimester of pregnancy and the first year of life decreases progressively as waking time increases. Note that non-rapid eye movement (NREM) sleep time, like waking time, increases after birth. Despite its early decline, REM sleep continues to occupy approximately 1.5 hours per day throughout life. This suggests that its strongest developmental contribution is to early brain–mind development but that it subsequently plays an equally indispensable part in brain–mind maintenance. **b | The evolution of REM sleep. Birds and mammals**

REM: Filogenia

Consideraciones según desarrollo de crías al nacer

Mayor predictor de cantidad de sueño REM en el adulto es el grado de inmadurez de la cría al nacer

Crías altriciales vs crías precosiales



5.8-8 h/día en el platypus



0h/día en el delfín

REM: Ontogenia y Filogenia

Michel Jouvet:

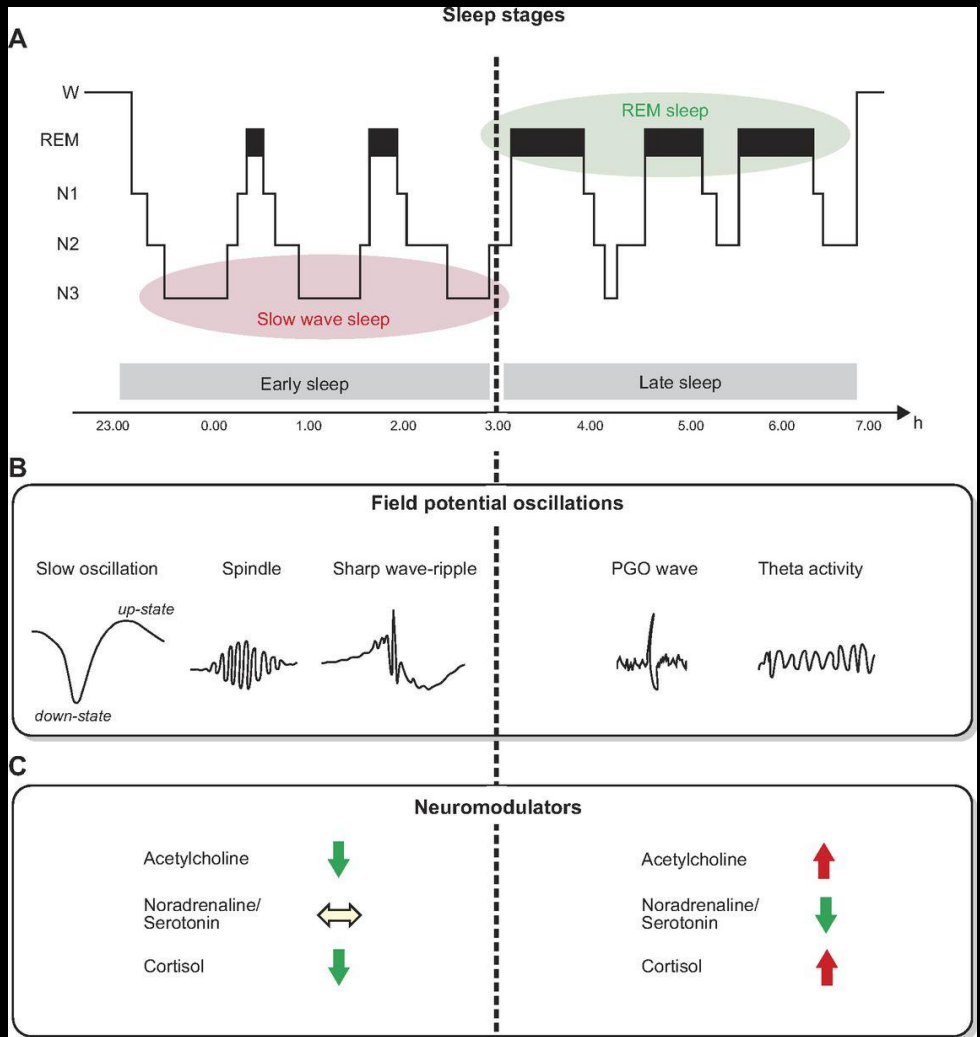
- REM en animales inmaduros sustituiría la estimulación externa que promueve el desarrollo en crías que son maduras al nacer
- Establecería conexiones neuronales programadas genéticamente que hacen posible el comportamiento instintivo

REM: Filogenia

- Ayuda a lograr una vigilia mejor adaptada al entorno (homeotermos vs poiquilotermos)
- Nivel de alerta mayor cuando vigilia es precedida por REM que por NREM

Alternancia cíclica de estados

- Primeros ciclos dominados por SWS
- Últimos ciclos dominados por REM.



Hipótesis:

Activación cerebral periódica..
..vigilia más eficiente

*I dream my painting
and then I paint my dream.*

- Vincent Van Gogh

**REM y los
ensueños**

Jouvet 1999:

- Reprogramación genética de las redes neuronales de la corteza (refuerza o elimina conexiones)
- Mantenimiento de la conducta instintiva/ individualidad
- *Crick & Michison 1983*
 - “Reverse learning” or “Dream to forget”

Teoría de protoconciencia

REM: estado de protoconciencia, de realidad virtual del mundo que es útil para el desarrollo y mantenimiento de la conciencia en vigilia



REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness

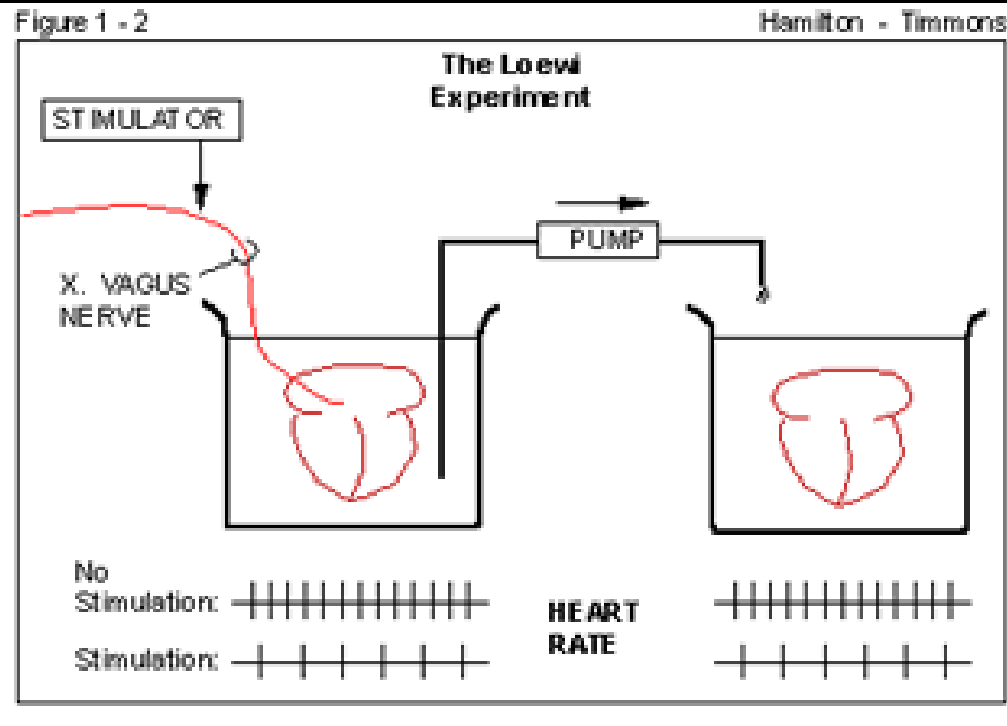
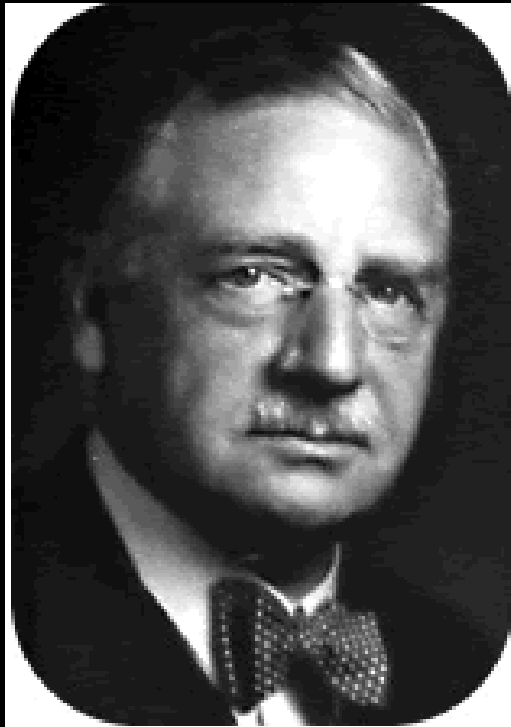
J. Allan Hobson

Abstract | Dreaming has fascinated and mystified humankind for ages: the bizarre and evanescent qualities of dreams have invited boundless speculation about their origin, meaning and purpose. For most of the twentieth century, scientific dream theories were mainly psychological. Since the discovery of rapid eye movement (REM) sleep, the neural underpinnings of dreaming have become increasingly well understood, and it is now possible to complement the details of these brain mechanisms with a theory of consciousness that is derived from the study of dreaming. The theory advanced here emphasizes data that suggest that REM sleep may constitute a protoconscious state, providing a virtual reality model of the world that is of functional use to the development and maintenance of waking consciousness.

La inspiración llegó en un sueño..

Otto Loewi

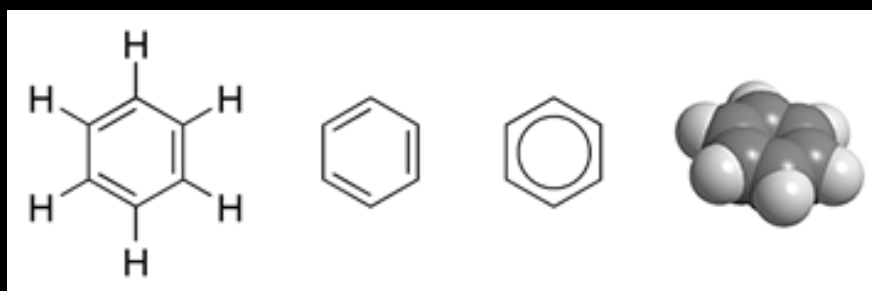
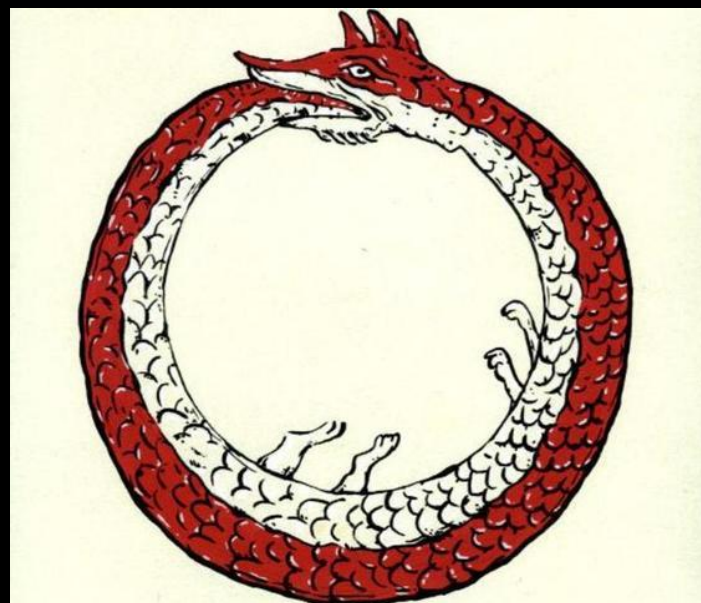
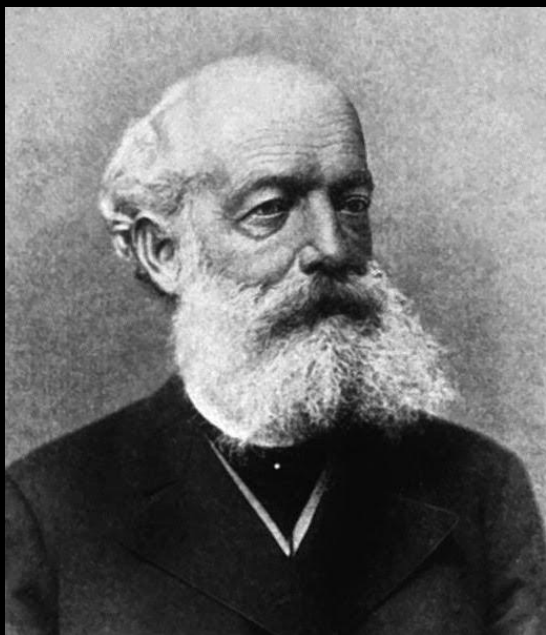
Neurotransmisión química



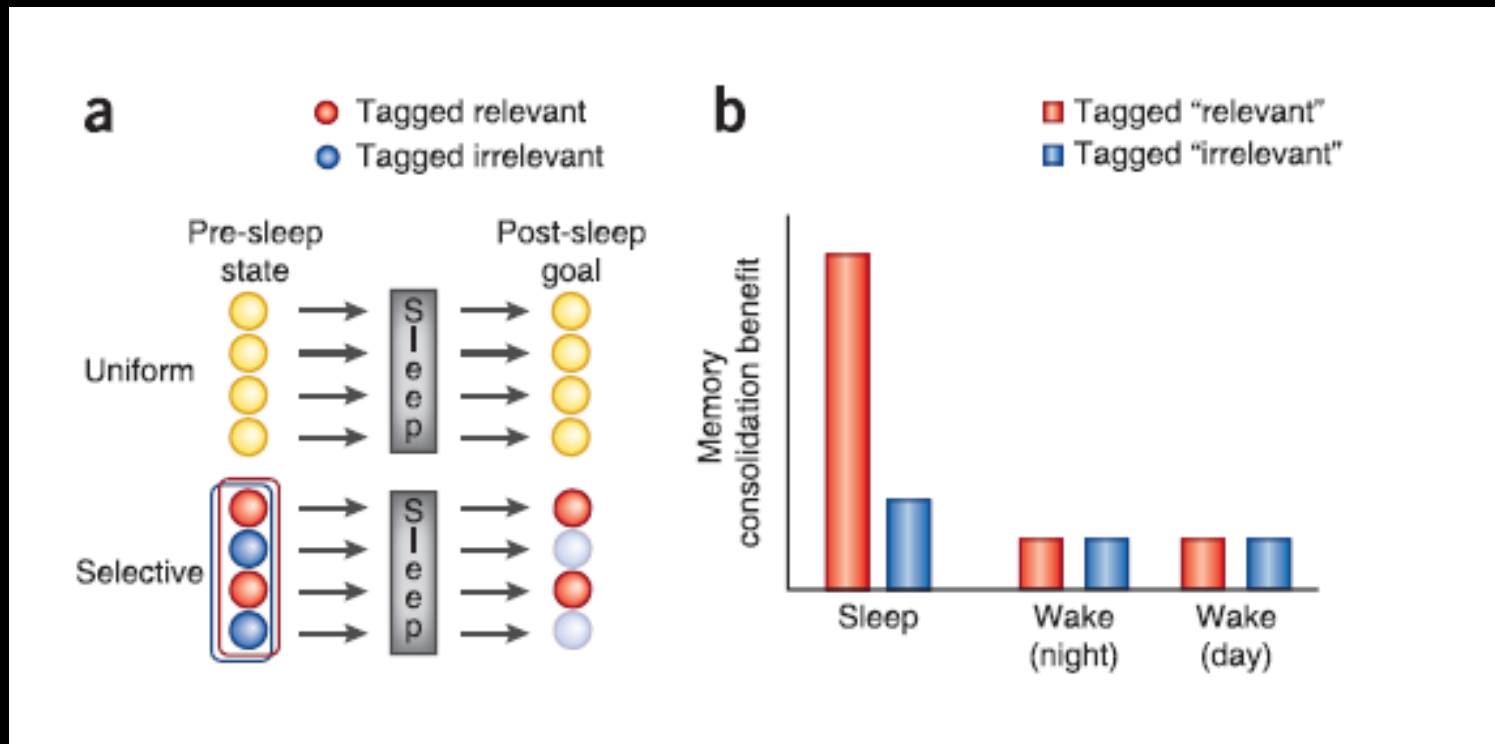
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1936 was awarded jointly to Sir Henry Hallett Dale and Otto Loewi "for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses"

Friedrich August Kekulé

Estructura atómica circular del benceno



Sueño y consolidación de la memoria



Stickgold & Walker; Nat Neurosci. 2013 Feb;16(2):139-45

■ M. DECLARATIVA:

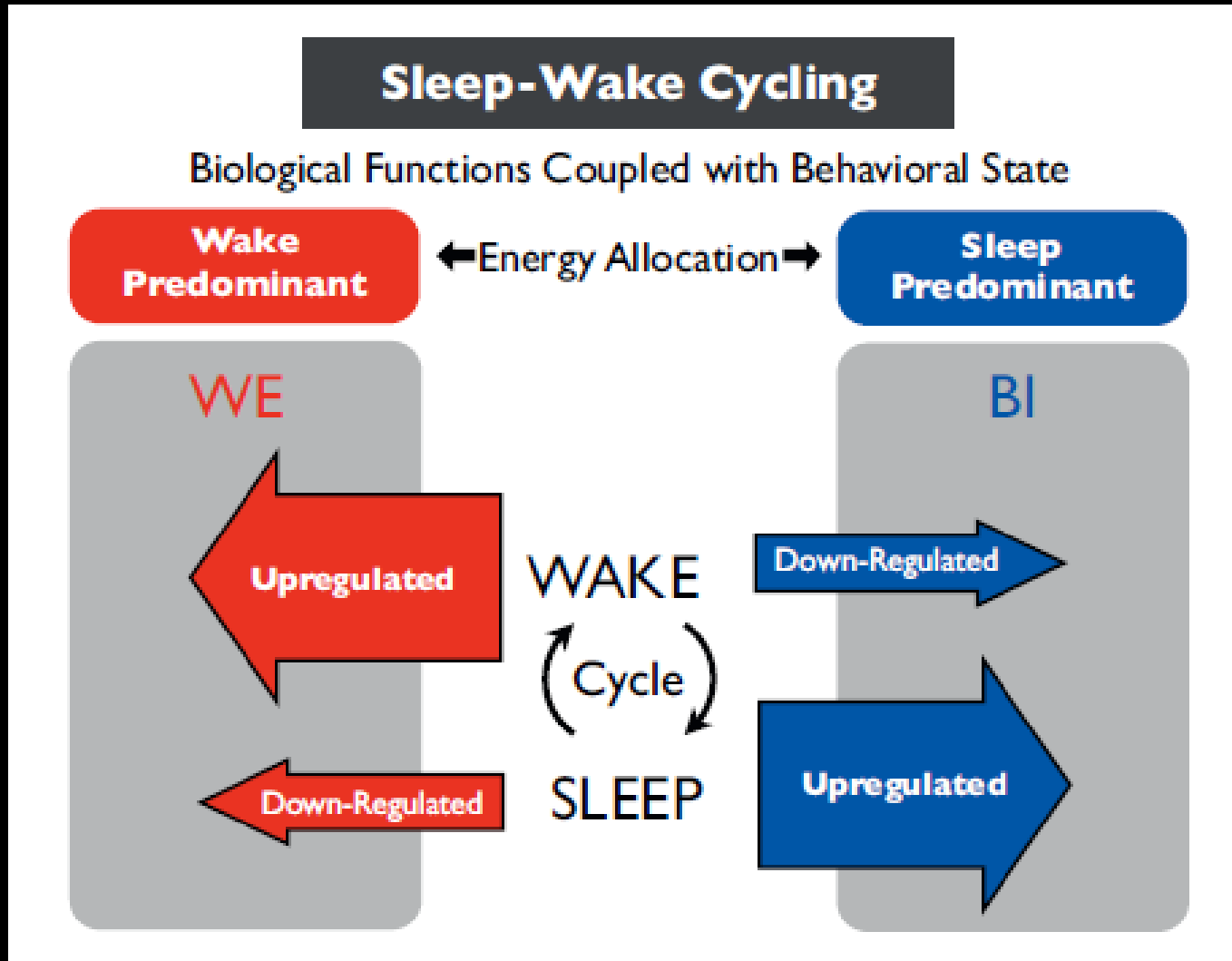
- SWS y REM involucrados en consolidación de memoria declarativa con contenido emocional

■ M. PROCEDUAL:

- Aprendizaje motor: S2 NREM
- Aprendizaje percepción visual: SWS y REM (noche o siesta)
- Aprendizaje auditivo: SWS y Rem (noche de sueño)

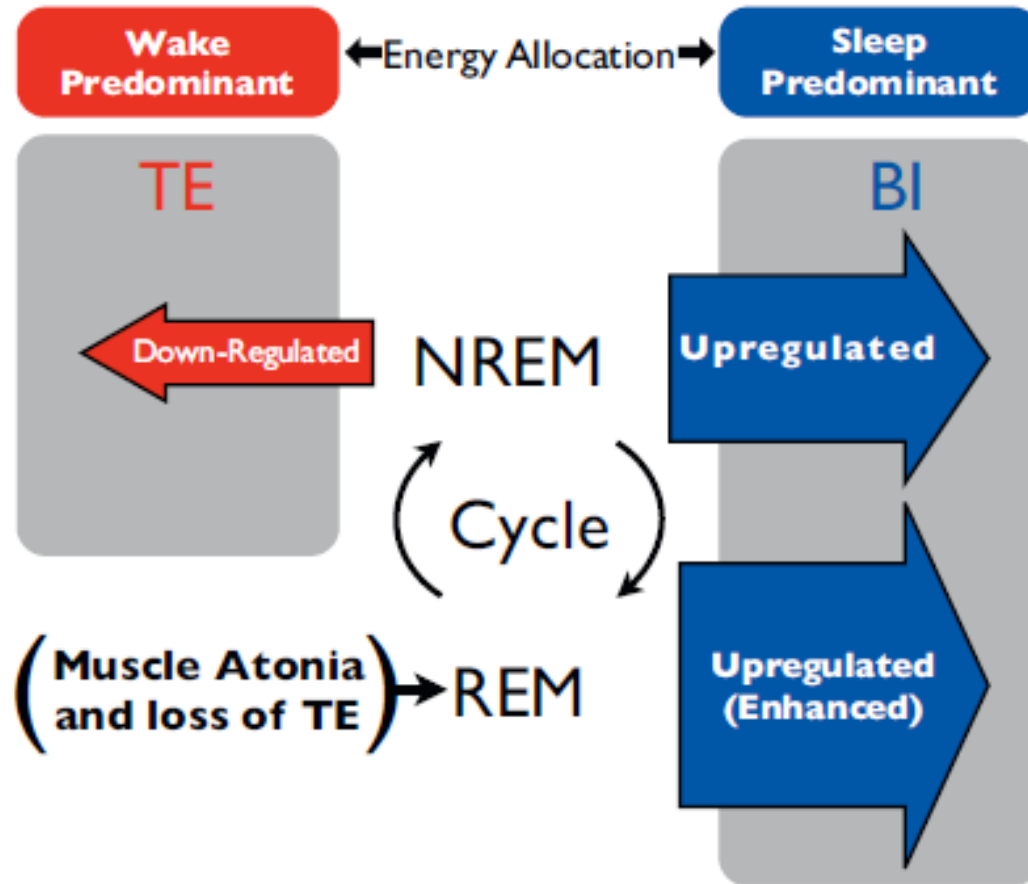
Nueva teoría unificadora:

“The energy allocation function of sleep”



NREM & REM Sleep Cycling

Biological Functions Coupled with Behavioral State



Punteo final

- Sueño es vital
- Teorías
- Sueño como fenómeno local: red
- Sueño del organismo entero
- Animales homeotermos: aparece REM
- Posibles funciones de cada etapa de sueño: aportes desde privación de sueño, filogenia, ontogenia, memoria
- Teoría sobre función en *Energy allocation* del sueño