

Funciones del Sueño

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



¿Qué es el sueño?

¿Para qué dormimos?



Valor evolutivo del sueño





El sueño es un fenómeno complejo

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, y en diferentes niveles de organización funcional (ej: desde la expresión génica a la memoria).



El encare guía las teorías sobre sus funciones

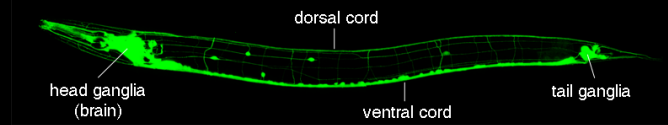
La función del sueño podrá comprenderse mejor a través de un análisis que integre los diferentes niveles de organización y tenga en cuenta su valor evolutivo

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

- Parámetros utilizados para definir el sueño requieren de potenciales sinápticos y potenciales de acción neuronales
- Células excitables

Función universal del sueño –definido de esa manera- debe estar confinada a organismos que presenten células excitables que interaccionen entre sí

Evolución del sueño



C. elegans (nematodo)



Cassiopea (cnidario)



Pulpo (cefalópodo)



Drosophila M. (artrópodo)



Pogona vitticeps



- Propiedad emergente a partir de redes neurona/glía muy pequeñas.
- Es independiente de la anatomía del organismo
- Sirve una función a nivel de pequeñas redes
- Alternancia de estados NREM-REM en amniotas

¿Cómo acercarnos a la función del sueño?

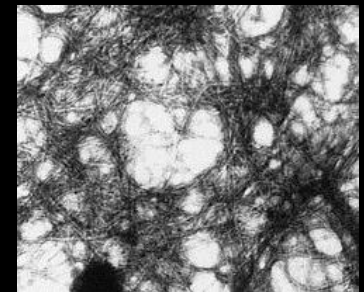
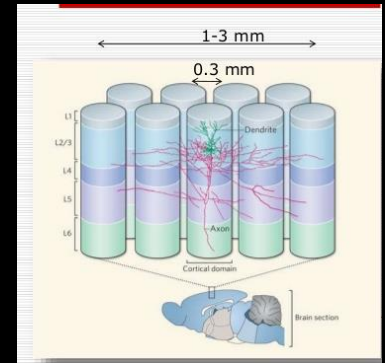
- Considerando al sueño como fenómeno local a nivel de circuitos o redes
- Como fenómeno organísmico

Sueño como fenómeno local

Evidencias

Columnas corticales

- Oscilan (cambia amplitud potenciales evocados)
- La red discrimina entre sueño y vigilia
- Actividad independiente del estado de todo el cerebro
- Homeostasis
- Su estado puede afectar performance cognitiva



Cultivos mixtos neurona/glía

- Neuronas oscilan en patrones de descarga (brotes de potenciales de acción/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)

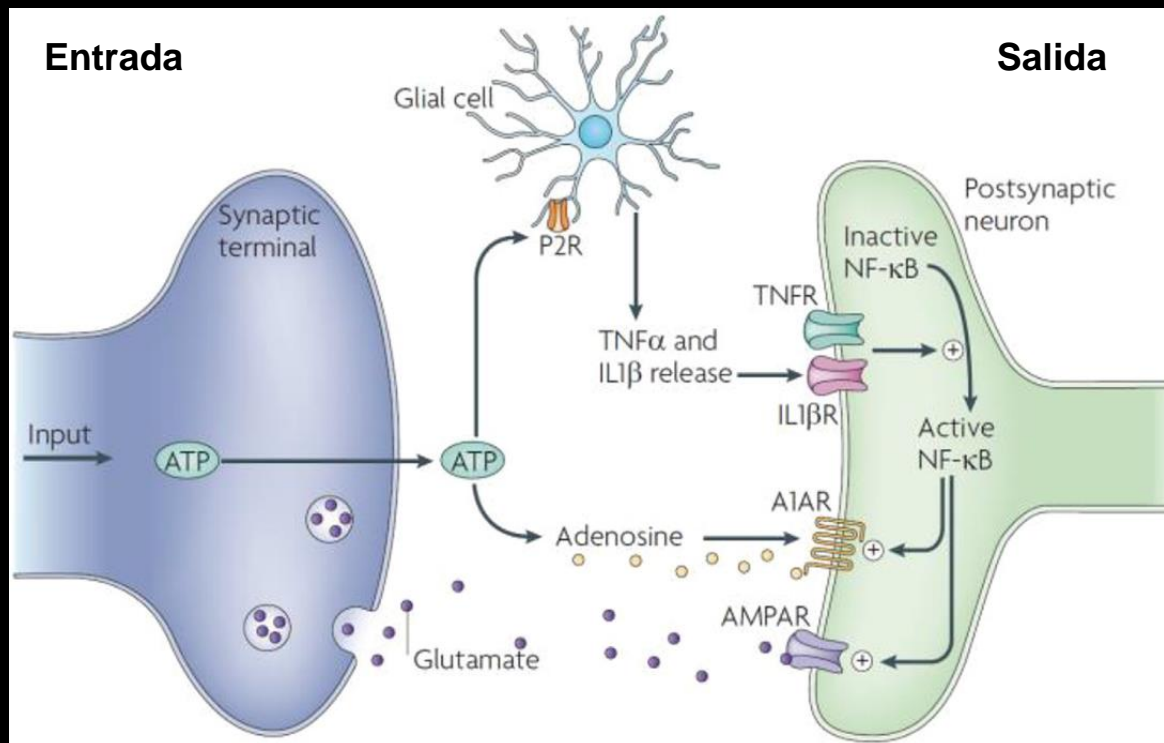
No excluyentes

- La actividad de la red modifica la bioquímica y metabolismo celular
- Metabolitos celulares (ATP, adenosina, glutatión: hipnogénicos) afectan la red

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 neuronal y de redes

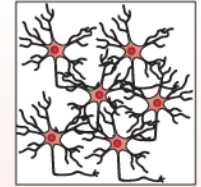
NREM

Cortical network
(LFP)



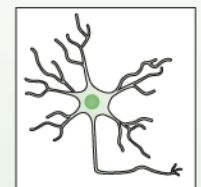
2 mm

Neuronal population
(extracellular MUA)



200 μ m

Single neuron
(membrane potential)



100 μ m

Up Down



1 s

**Considerando al sueño como
fenómeno fisiológico de
un organismo**

¿cuál es su función?

Modificaciones de parámetros fisiológicos

NREM

- Mov. Oculares Lentos
- **Disminución :**
 - Frec. respiratoria
 - Frec cardíaca
 - Presión arterial
 - Metabolismo
 - Temperatura
 - Movimientos corporales
 - Tono muscular

REM

- Mov. Oculares Rápidos
- **Incremento:**
 - Presión arterial
 - Frec cardíaca
 - Metabolismo (similar a vigilia)
 - Constricción pupilar
 - **Atonía muscular**
 - Erecciones espontáneas
 - Alucinaciones visuales con emociones fuertes (ensueños)

Funciones del sueño NREM

Teorías

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

1. Aportes desde la privación de sueño

El sueño es crucial para la vida

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

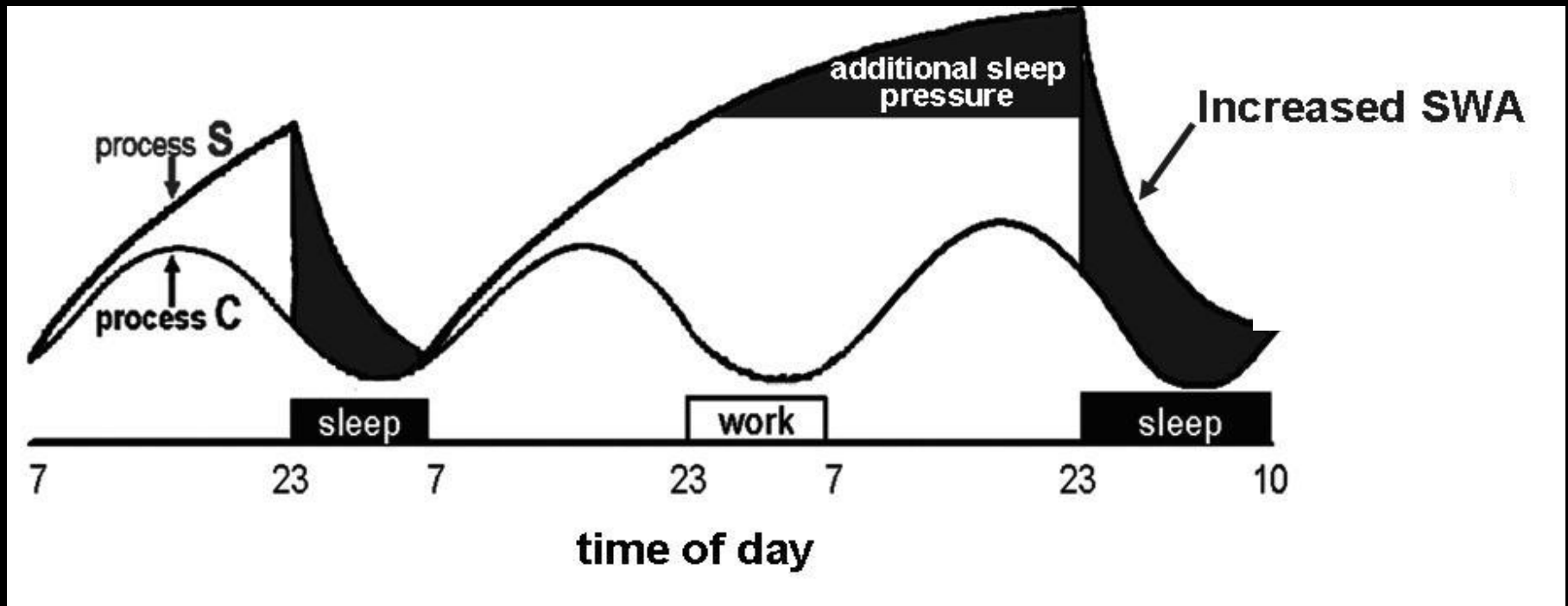
Ten rats were subjected to total sleep deprivation (TSD) by the disk apparatus. All TSD rats died or were sacrificed when death seemed imminent within 11-32 days. No anatomical cause of death was identified. All TSD rats showed a debilitated appearance, lesions on their tails and paws, and weight loss 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]

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 actividad de ondas lentas (SWA) y husos de sueño en condiciones control y durante el rebote de sueño

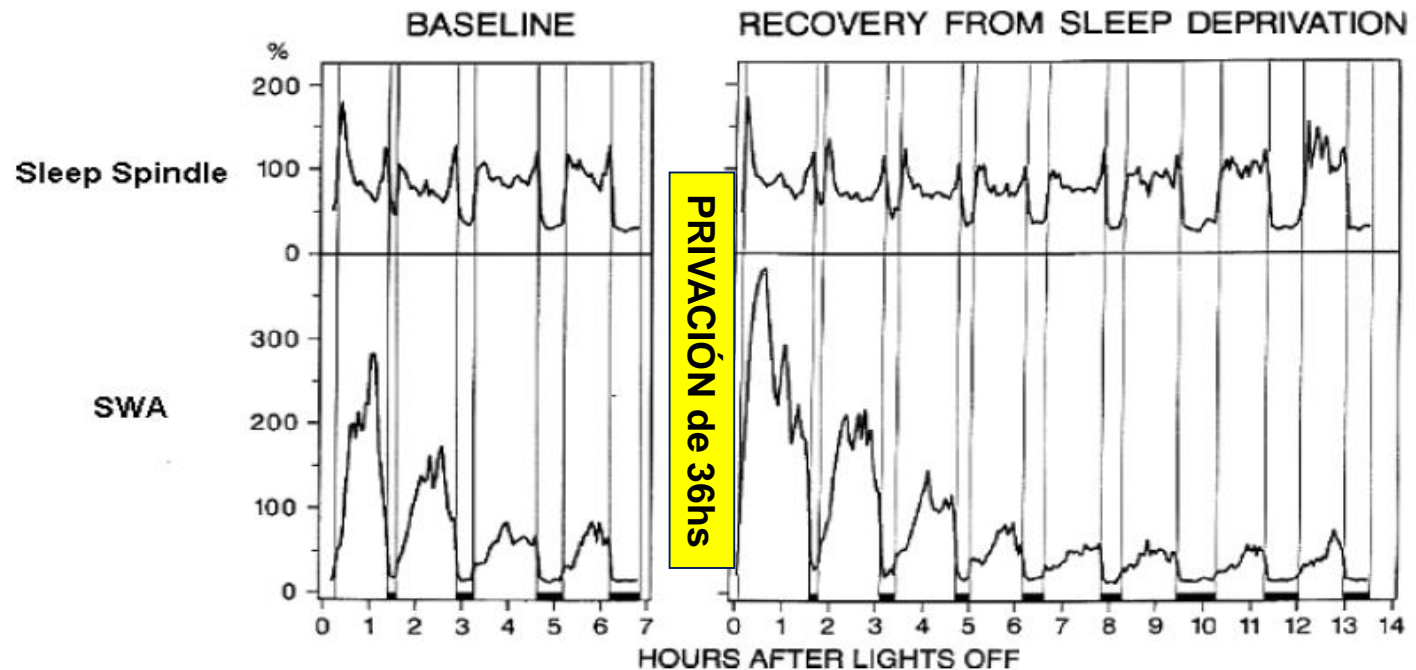


FIG. 1. Time course of SWA (power in the 0.75–4.5 Hz band; lower curves) and activity in the spindle frequency range (13.25–15.0-Hz band; upper curves) recorded under baseline conditions and after sleep deprivation (36 h of wakefulness). NREM sleep episodes were subdivided into 20 equal intervals and 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

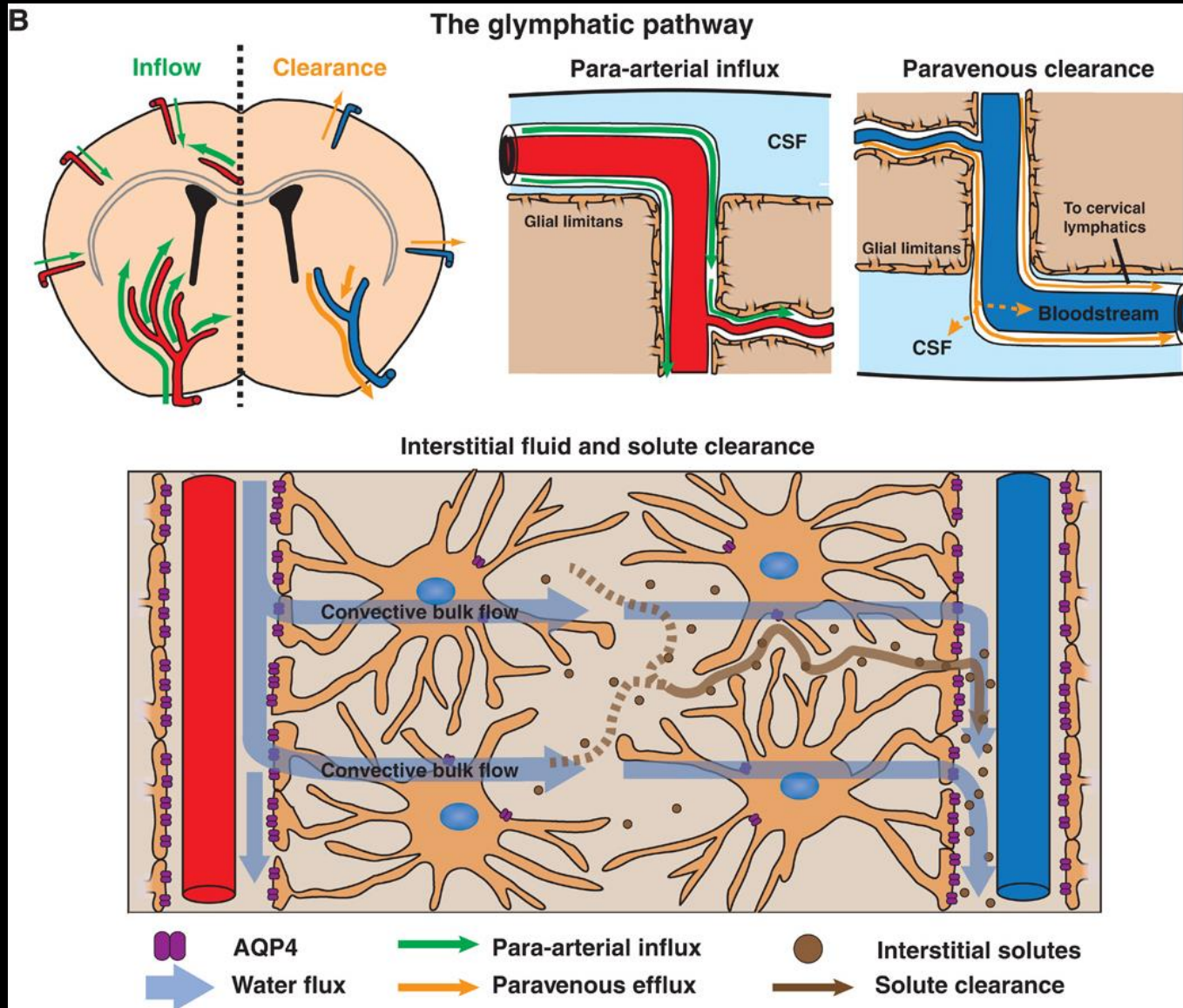
Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

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.

Vía glinfática: potenciada durante el sueño



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

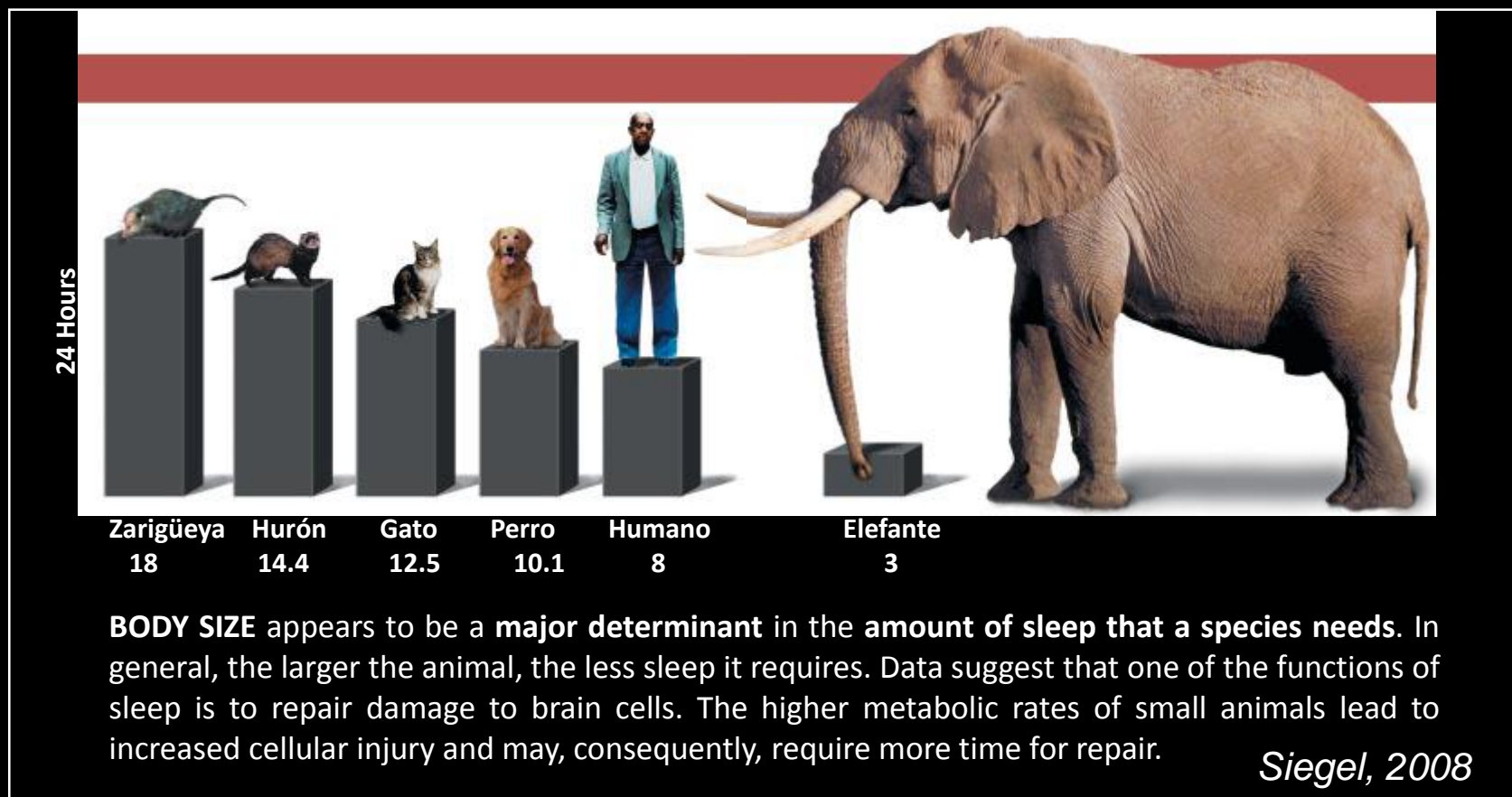
- Microsueños
- Lapsus cognitivos
- Humor
- Performance cognitiva
- Funciones motoras
- Función ejecutiva:
Corteza prefrontal

2. 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)

Función del sueño REM

Aportes desde Filogenia y Ontogenia

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

Consideraciones desde el desarrollo

REM es mayor en etapas tempranas de la vida

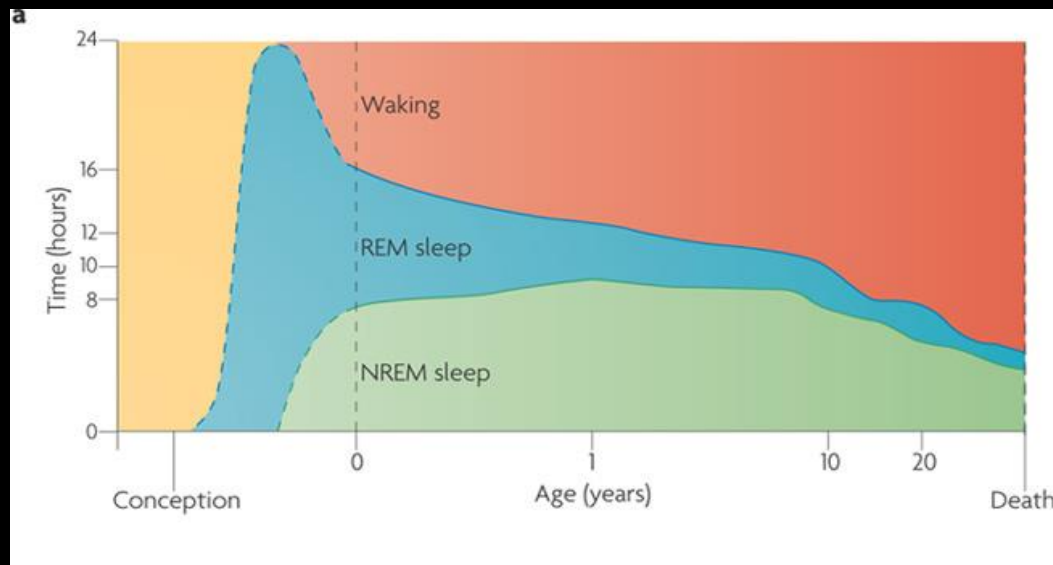


Figure 2 | Developmental and evolutionary considerations. a | Human sleep and age. The marked preponderance of rapid eye movement (REM) sleep in the last trimester of pregnancy and the first year of life decreases progressively as waking time increases. Note that non-rapid eye movement (NREM) sleep time, 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: Ontogenia y Filogenia

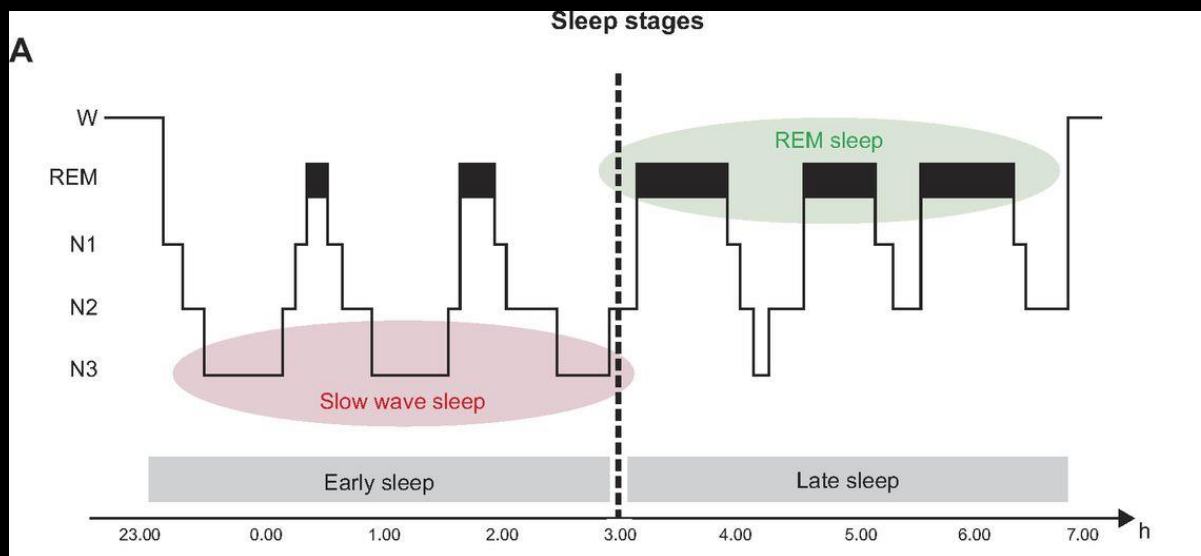
Michel Jouvet:

- 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

Alternancia cíclica de estados

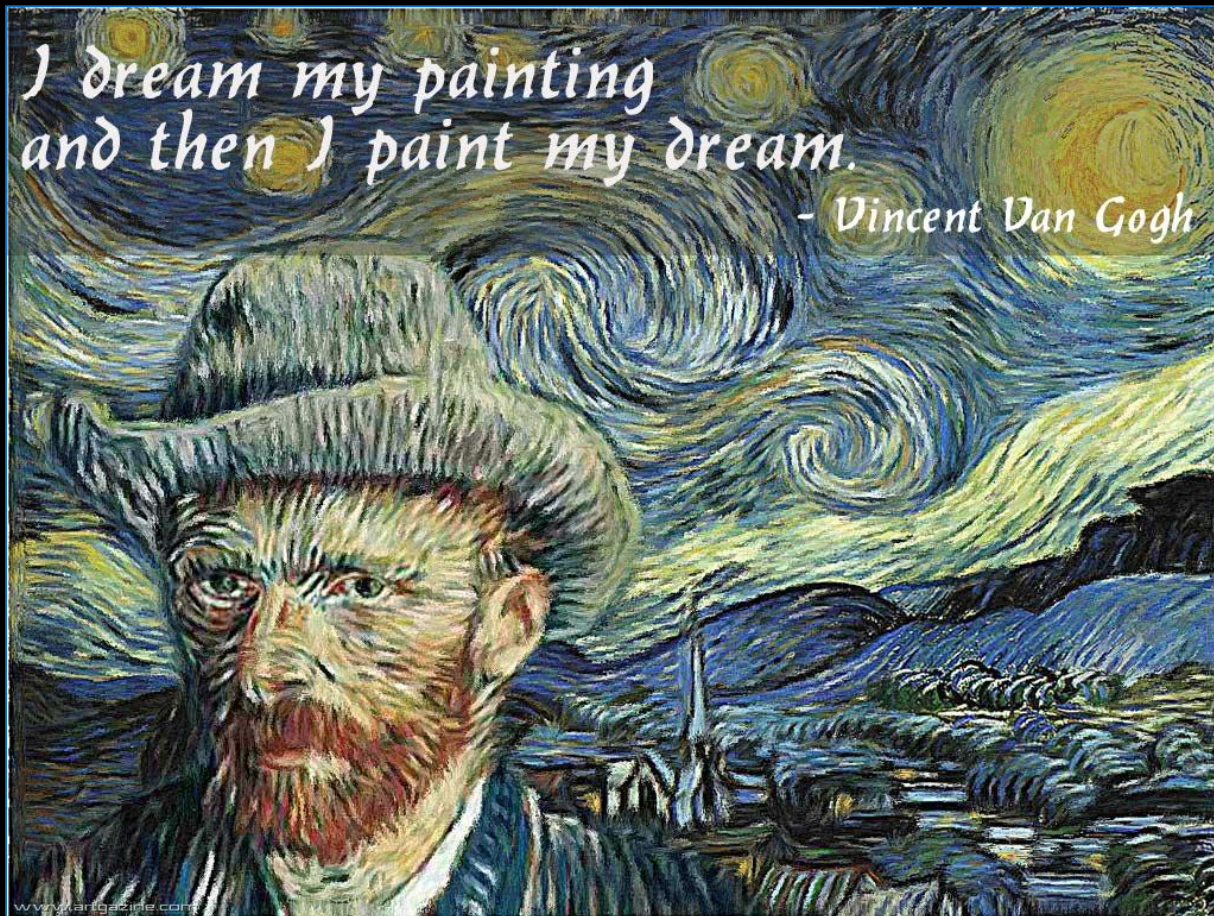
- Primeros ciclos dominados por SWS
- Últimos ciclos dominados por REM.

Hipótesis: activación cerebral periódica..vigilia más eficiente



- Ayuda a lograr una vigilia mejor adaptada al entorno
- Nivel de alerta mayor cuando vigilia es precedida por REM que por N-REM

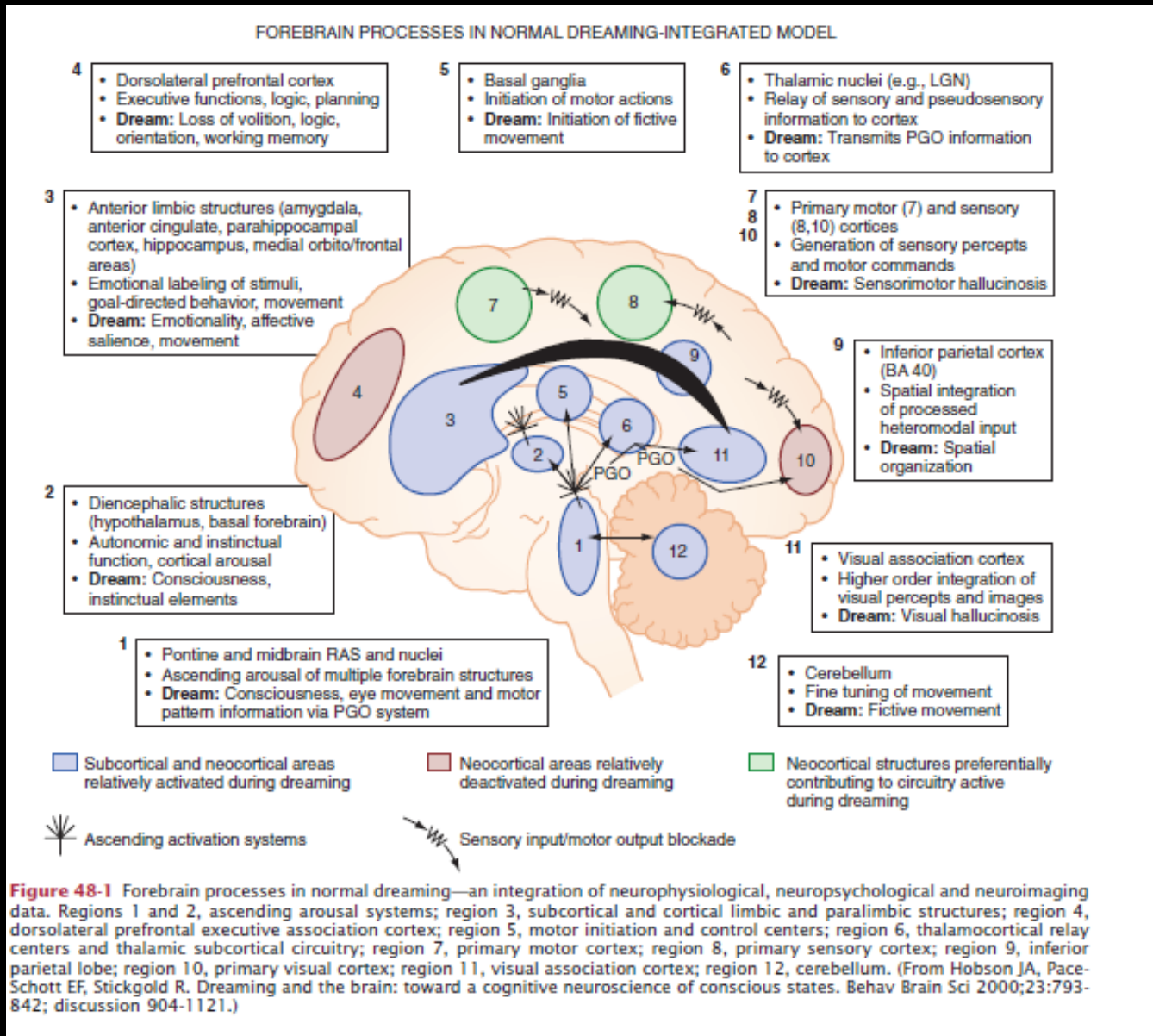
Los ensueños



Neurobiología de los ensueños

Modelo descriptivo de su generación

¿Porqué soñamos?



¿Para qué soñamos?

- Evidencia:

Reaparecen durante el sueño (REM y NREM) patrones de actividad cerebral activados en vigilia (humanos y roedores).

- Posible función:

Consolidación de la memoria

¿Con qué soñamos?



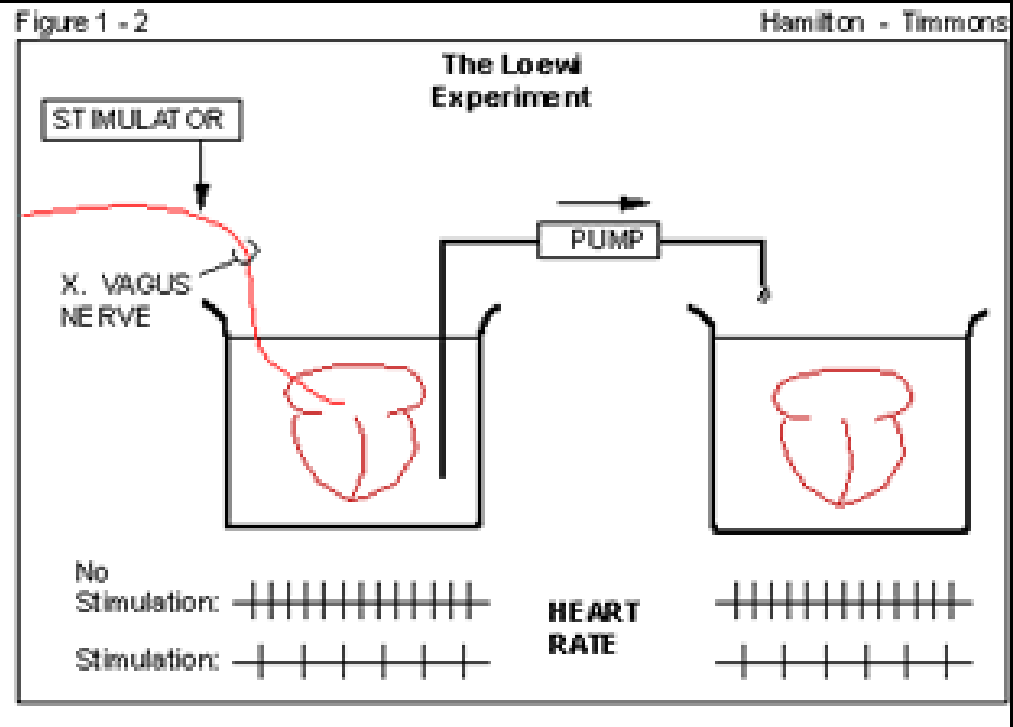
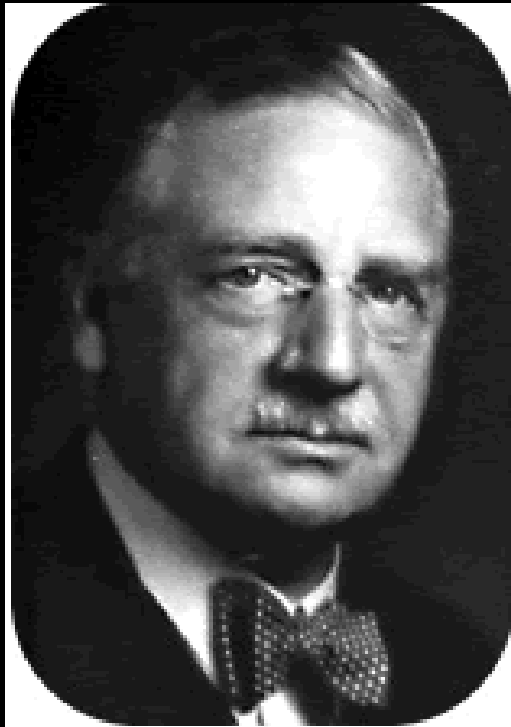
“we dream about what happened, but not what actually occurred.”

Stickgold R. Memory, cognition, and dreams. Sleep and plasticity. 2003. p. 17-40.

El funcionamiento del sistema de memoria episódica hipocampal está modificado durante el sueño debido al contexto neuroquímico particular. Además los mecanismos de asociación están modificados

Otto Lowei

La inspiración llegó en un sueño..



El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1936 fue otorgado conjuntamente a Otto Lowei y Sir Henry Hallett Dale *“por sus descubrimientos relacionando la transmisión química on los impulsos nerviosos”*

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.

Crick & Mitchison 1983

- “Reverse learning” or “Dream to forget”

Jouvet 1999

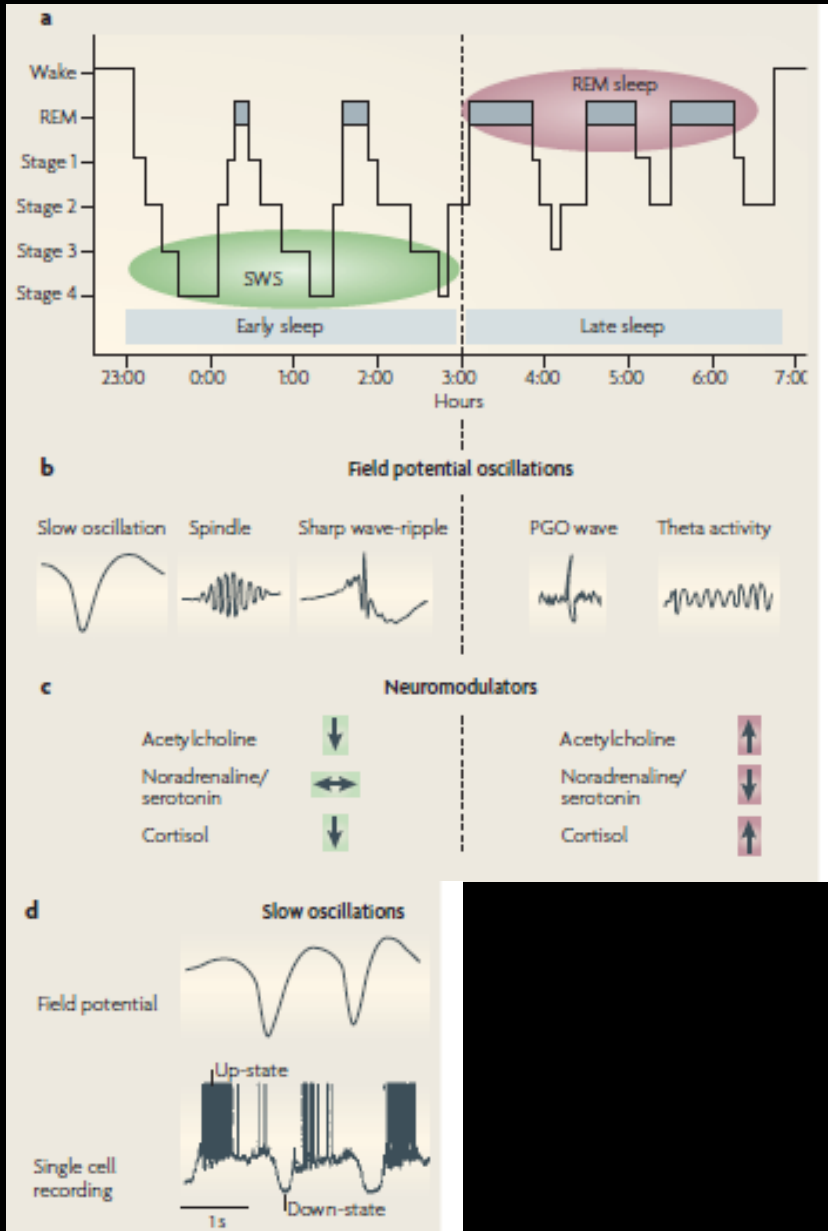
- Reprogramación genética de las redes neuronales de la corteza (refuerza o elimina conexiones)
- Mantenimiento de la conducta instintiva/ individualidad

Sueño y Memoria

Hipótesis de proceso-dual

- **SWS**: facilita memoria declarativa (dependiente del hipocampo)
- **REM**: beneficia memoria no-declarativa (independiente del hipocampo (aspectos emocionales y proceduales de la memoria),

Hipótesis secuencial



Consolidación óptima de la memoria ocurre con la sucesión de SWS y REM

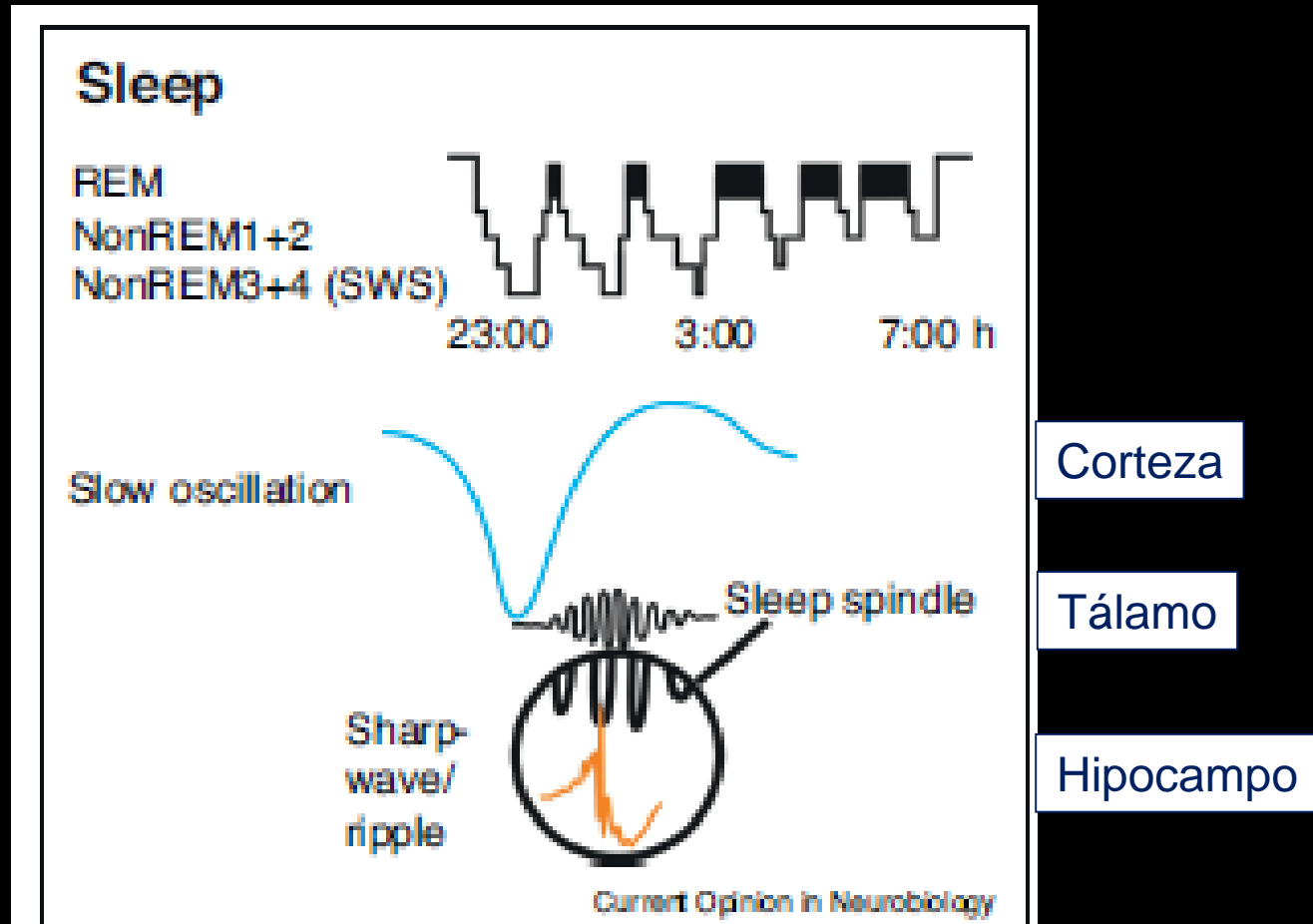
Oscilaciones características de cada estado

[The memory function of sleep.](#)

Diekelmann S, Born J.

Nat Rev Neurosci. 2010 Feb;11(2):114-26

Oscilaciones del SWS que coordinan la reactivación de memorias



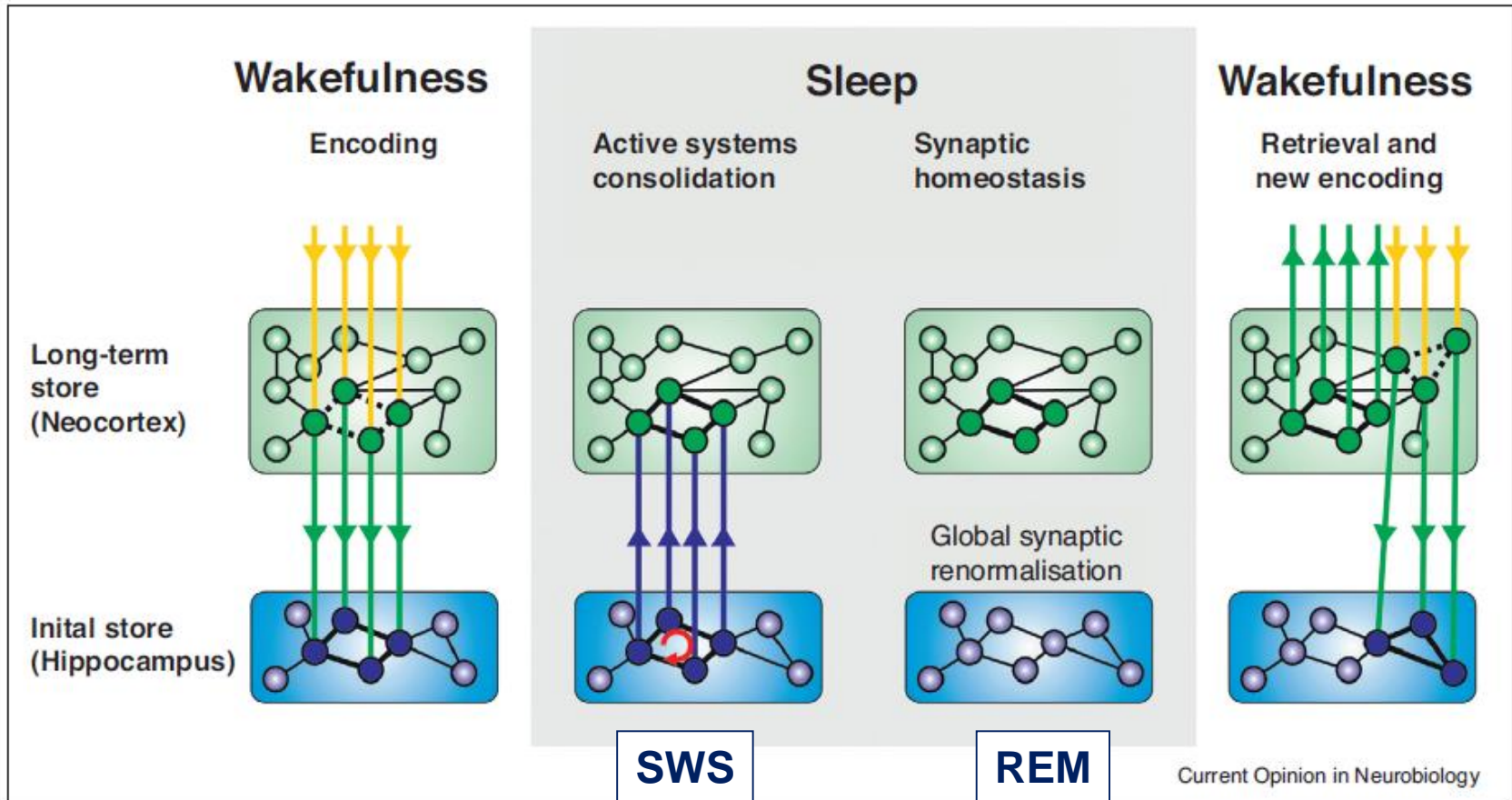
[Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting.](#)

Feld GB, Born J.

Curr Opin Neurobiol. 2017 Jun;44:20-27.

Contribución secuencial del SWS y REM en la consolidación de la memoria

-Modelo de los dos estados-



[Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting.](#)

Feld GB, Born J.

Curr Opin Neurobiol. 2017 Jun;44:20-27.



¡Gracias!

Peaceful Sleep by Jennifer Saucier