

De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño

C.J. Montes-Rodríguez^a, P.E. Rueda-Orozco^a, E. Urteaga-Urías^a,
R. Aguilar-Roblero^b, O. Prospero-García^a

FROM NEURONAL RECOVERY TO THE REORGANISATION OF NEURONAL CIRCUITS: A REVIEW OF THE FUNCTIONS OF SLEEP

Summary. Aim. To analyse the data and concepts that have been produced in relation to one of the functions that have been suggested for sleep, namely, neuronal recovery. Development. Sleep is a state of consciousness that is different to that of arousal. Mammals devote an important part of their lives to sleeping; for example, as humans, we sleep for a third of our lives, but why do we spend so much time in a state where we lose contact with our surroundings? What would happen if we didn't sleep? Total sleep deprivation alters cognitive processes such as memory or attention, and if this deprivation is prolonged, the individual deteriorates and dies. It has been suggested that sleep provides the organism with time to recover from the wear and tear that occurs during the waking state and, given that the first effects of the absence of sleep are seen to affect processes that are directly dependent on the brain, it has been claimed that its main purpose is to allow neuronal recovery. In this work we analyse some of the studies on the effects of total sleep deprivation in humans and rats, as well as the relationship between sleep and the neurotrophin system, which promotes neuronal survival and recovery. Finally, the latest theories about the function of sleep are discussed. Conclusions. Neuron recovery is not the ultimate purpose of sleep; rather it is to allow for maintenance and reorganisation of neuronal circuits, including new synapse formation, which enables existing neuronal networks to be modified by the effect of experience, and all this makes it possible for the brain to work properly and to adapt itself to the environment. [REV NEUROL 2006; 43: 409-15]

Key words. Functions of sleep. Neuronal recovery. Neuronal survival. Neurotrophins. Sleep deprivation.

INTRODUCCIÓN

Los humanos adultos dormimos ocho horas diarias en promedio, lo que equivale a una tercera parte del día, ¿para qué pasar la tercera parte de nuestra vida dormidos? Por experiencia sabemos que si una noche no dormimos, la vigilia del día siguiente será desagradable, estaremos somnolientos, no atenderemos bien a los diferentes estímulos y la capacidad para retener información estará disminuida. Consecuentemente, nuestra capacidad para generar y emitir respuestas adaptativas estará deteriorada [1-4]. Estos síntomas desaparecen tan sólo con dormir. ¿Qué ha pasado durante la vigilia prolongada?, ¿qué sucede cuando dormimos? Numerosas personas aseguran que el sueño sirve para descansar y, a pesar de que esto puede ser cierto, los científicos que estudiamos el sueño difícilmente podríamos explicar lo que significa 'descansar' en términos fisiológicos, y menos aún, si este descanso ocurre durante el sueño. Por mucho tiempo se ha propuesto que el sueño sirve para restaurar, principalmente al cerebro y a sus neuronas, del desgaste ocurrido durante la vigilia [5-7], en base a los efectos que tienen diferentes períodos de privación de sueño sobre el organismo [6-9]. Sin em-

bargo, los datos obtenidos hasta ahora no son suficientes para sustentar que la restauración neuronal es dependiente del sueño y, mucho menos, cuáles son los potenciales mecanismos por los que se llevaría a cabo.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es abordar las funciones del sueño. Primordialmente se discute que la restauración neuronal no es la única función del sueño, sino, aún más importante, que es la reorganización funcional de los circuitos neuronales. Esto sugiere el fortalecimiento de conexiones neuronales existentes y la formación de nuevas. Es decir, la formación de nuevas sinapsis. Para ello, primero debe revisarse qué es el sueño y algunos conceptos generales en torno a él; posteriormente, se analizan los efectos de la privación de sueño y la relación entre las neurotrofinas y el sueño. Finalmente, se abordan teorías propuestas para la función del sueño.

¿QUÉ ES EL SUEÑO?

El sueño se ha definido como un estado de quietud conductual de los organismos, acompañado de una postura de inmovilidad o reposo (propia de la especie), con una disminución en la capacidad de responder a los estímulos externos [10] (Fig. 1).

El sueño forma parte del ciclo sueño-vigilia. Durante la vigilia percibimos e interpretamos los estímulos, por lo que decimos que somos conscientes del mundo externo, interactuamos con él y respondemos a él, incluso modificándolo. En este sentido, estamos equiparando la conciencia con la vigilia con fines operacionales. En tal contexto, la esencia fundamental del sueño es retirarnos de dicha interacción con el ambiente [10]. Esto supone que la interacción cognición-ambiente, considerada por

Aceptado tras revisión externa: 24.05.06.

^a Grupo de Neurociencias. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. ^b Departamento de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dr. Óscar Prospero García. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Apdo. Postal 70-250. México DF, 04510, México. Fax: (+52 55) 5622 5607. E-mail: opg@servidor.unam.mx

Este trabajo contó con la beca DGAPA-UNAM IN230503, otorgada a OPG.

Agradecimientos. A los psicólogos K. Guzmán, por la realización de la figura 1, y E. Soria-Gómez, por la revisión crítica de este manuscrito.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

algunos autores como el estado de conciencia, ocurre durante la vigilia [11], pero no durante el sueño, presentándose entonces un estado de 'inconsciencia' donde la interacción ambiente-cerebro ocurre aunque de forma disminuida, pero no así la interacción conciencia-ambiente.

Desde la perspectiva anterior, el estado de conciencia y vigilia, así como el de inconsciencia y sueño, son producto de la activación e interacción de sistemas cerebrales, de los cuales unos se activan para producir nuestra conciencia, mientras que, simultáneamente, otros se inhiben. Algunos de ellos se pondrán en marcha cuando dormimos, con la simultánea inactivación de los sistemas que estuvieron activos durante la vigilia [12-15].

SUEÑO REM, NO REM Y VIGILIA

El registro de la actividad electroencefalográfica ha permitido realizar una clasificación de los estados de vigilancia en mamíferos: vigilia y sueño. El sueño se ha dividido en dos grandes fases: la fase de sueño con movimientos oculares rápidos (REM, del inglés *rapid eye movements*) y la fase sin ellos (no REM) [10,12].

La vigilia se caracteriza por un ritmo de actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje; se puede registrar actividad tan rápida hasta de 40 Hz (ritmo γ), el cual puede interrumpirse por estímulos auditivos [13]. Este ritmo se supone que está generado por la actividad del asa corteza cerebral-tálamo-corteza cerebral. Hay movimientos oculares coordinados, se observa la presencia de tono muscular y una clara interacción del sujeto con su medio externo [10,12] (Fig. 1).

El sueño no REM se caracteriza por una disminución en la velocidad de la actividad eléctrica cerebral, llegando a ser lenta y de gran amplitud, por lo que se conoce como sueño de ondas lentas. Hay ausencia de ritmo γ (aunque la estimulación auditiva puede provocarlo) [13], el tono muscular está disminuido en comparación con la vigilia y los movimientos oculares son lentos y asincrónicos. La mayor cantidad de sueño no REM en humanos se presenta en la primera mitad de la noche [10,12].

El sueño REM se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje, y con presencia de ritmo γ . Este ritmo no puede interrumpirse con la estimulación auditiva que lo interrumpe en la vigilia [13]. La presencia de respuesta a potenciales provocados a lo largo del ciclo sueño-vigilia, así como la actividad unitaria a lo largo del sistema auditivo durante el sueño, indican que el sistema talamocortical es sensible a la entrada sensorial. Sin embargo, como se señaló anteriormente, el estímulo auditivo que interrumpe el ritmo γ durante la vigilia, no lo hace durante el sueño REM, lo que indica que la entrada sensorial se selecciona en el tálamo durante el sueño REM de una manera diferente a como sucede durante la vigilia [16]. Huelga decir que estos estímulos auditivos no interrumpen la fase de sueño REM como tal.

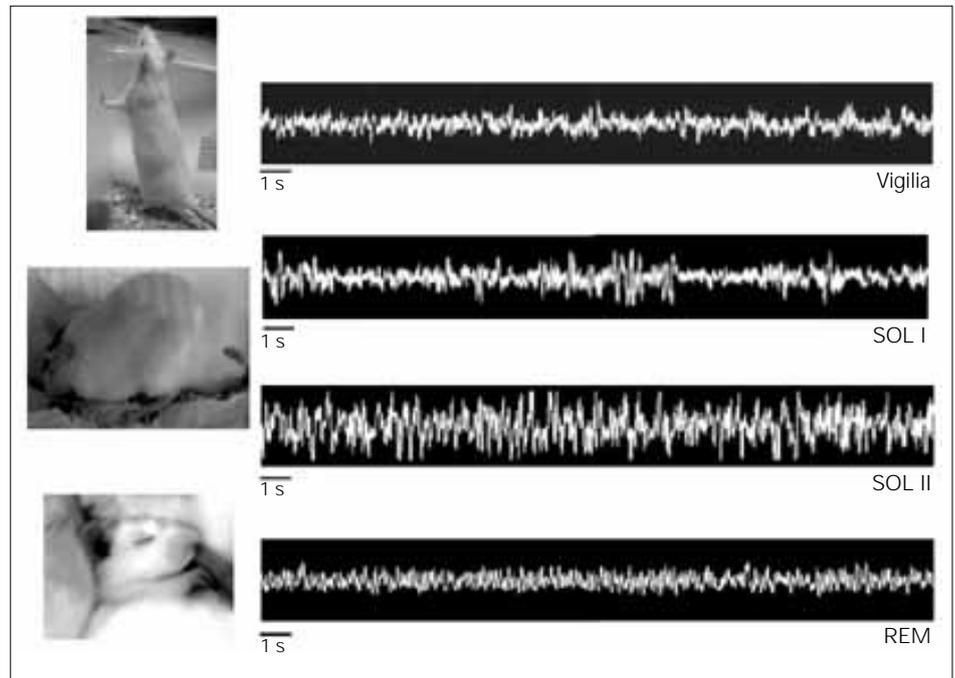


Figura 1. Actividad eléctrica cerebral de la rata a través de las fases del ciclo sueño-vigilia. SOL: sueño de ondas lentas; REM: sueño de movimientos oculares rápidos.

Hay ausencia de tono muscular y presencia de movimientos oculares rápidos. La mayor parte del sueño REM se presenta en la segunda mitad de la noche y se ha relacionado con las ensueños en el humano [10,12].

ESTRUCTURAS CEREBRALES Y SUEÑO

La actividad eléctrica cerebral de las neuronas de varias estructuras cerebrales es diferente a lo largo de la vigilia, el sueño no REM y el sueño REM. Para la detección de los grupos neuronales que se activan en estos estados de vigilancia se han usado indicadores metabólicos de dicha activación. Así, mediante tomografía por emisión de positrones se ha demostrado que la actividad metabólica cerebral es mínima durante el sueño no REM, en comparación con la observada durante la vigilia, principalmente en estructuras como el tálamo, los núcleos de la base, el hipotálamo y la corteza prefrontal, parietal y temporomedial. En esta fase, el cerebro presenta una actividad tan baja, que parece estar 'desconectado' del medio externo [17,18]. Adicionalmente, no se presenta de forma espontánea el ritmo de 40 Hz, que se ha asociado con procesos cognitivos [13]. En contraste, en el sueño REM se observa una intensa actividad en el tallo cerebral, el tálamo, la corteza occipital, los lóbulos prefrontales en su parte media-basal, y el sistema límbico (amígdala, hipocampo y circunvolución del cíngulo). Por el contrario, la actividad de la corteza parietal, prefrontal dorsolateral y la del cíngulo posterior disminuye [18]. Curiosamente, presenta 40 Hz, aunque no es reactivo a los estímulos auditivos, como en la vigilia [13]. Durante la vigilia siempre existe una gran actividad en la corteza prefrontal, el lóbulo occipital y el lóbulo parietal (principalmente en el izquierdo), además de la corteza del cíngulo y la amígdala [18].

La actividad de algunas estructuras como la corteza prefrontal se ha asociado con el despliegue de estrategias de un organismo para responder a los diferentes estímulos ambientales du-

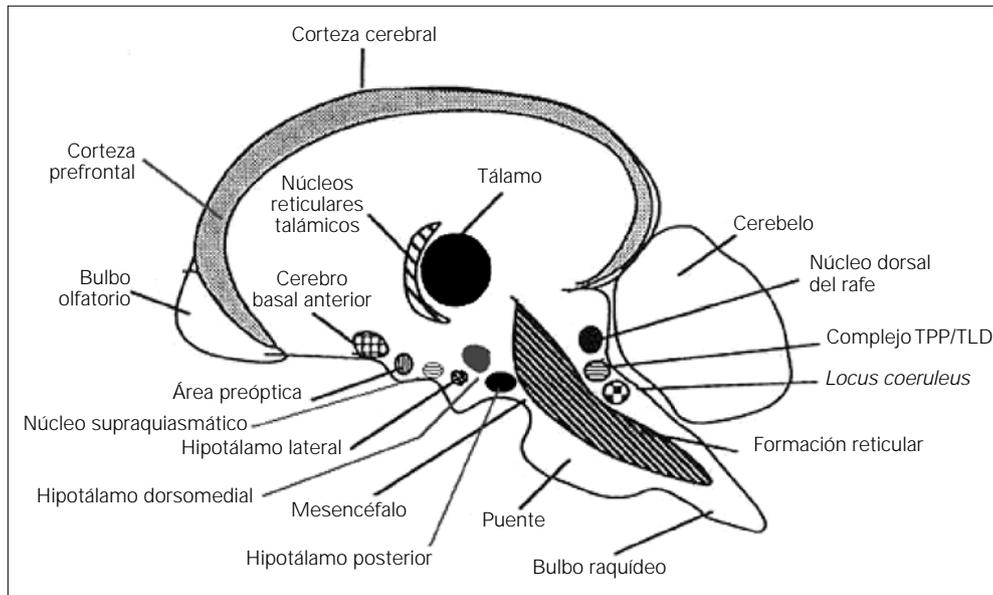


Figura 2. Principales estructuras cerebrales que regulan el ciclo sueño-vigilia. Sueño no REM: área preóptica y núcleos intralaminares talámicos. Sueño REM: núcleo pedunculopontino tegmental y laterodorsal (TPP/TLD). Vigilia: formación reticular, *locus coeruleus*, núcleo dorsal del rafe, tálamo e hipotálamo (modificado de [12]).

durante la vigilia [19]. Durante el sueño, estas estructuras disminuyen su actividad [17,18], no responden al medio, no dan señales de estar analizando los estímulos del medio, es como si 'durmieran'. Mientras tanto, podemos detectar la activación de otras estructuras [17,18] que parecen mantener al cerebro en estado 'durmiente'. Esta especificidad en la actividad neuronal sugiere la existencia de dos cerebros: uno está activo en la vigilia y permite una adecuada interacción del sujeto con su ambiente (para adaptarnos, para ser creativos y productivos, para reproducirnos o para buscar alimento). Cuando este cerebro reduce su actividad, hay otro que se despierta, y es al que responsabilizamos de la actividad de dormir. A pesar de que muchos detalles de los mecanismos de acción de este cerebro ejecutor del sueño se conocen con razonable precisión, aún no sabemos qué persigue, cuál es su fin, su función...

Si el sueño y la vigilia son un ciclo, esto querría decir que el sueño beneficia a la vigilia, y viceversa. En términos de los dos cerebros, el de la vigilia tiene funciones que nos es fácil observar, aunque sus mecanismos estén aún por elucidarse. Comer, beber, aparearse, pensar y relacionarse con los semejantes son funciones de este cerebro. Sin embargo, el cerebro del sueño cumple una función que no queda clara. En este contexto, sólo dos verdades son irrefutables: el cerebro del dormir reclama una parte del día para ejercer su función, y algo hace que beneficia al cerebro de la vigilia (Fig. 2).

PRIVACIÓN DE SUEÑO

El estudio de las funciones del sueño ha utilizado, clásicamente, manipulaciones experimentales que brindan datos muy generales sobre las consecuencias de la pérdida de sueño sobre el organismo.

El grupo de Rechtschaffen [20] observó que la privación de sueño total (PST) en ratas las conduce a una muerte inevitable en un promedio de tres semanas. En el ínterin, las ratas exhibieron un importante deterioro físico, con ulceraciones en la piel, en la cola y en las patas, alteraciones en la coordinación motora y pos-

tural (ataxia), aumento en la ingesta de alimento acompañada de una pérdida de peso considerable, e incremento en la energía expedita. Además, durante las últimas 24 horas, algunas ratas cursaron con una disminución drástica de la temperatura corporal.

Estos trabajos sugieren que el cerebro del sueño beneficia de manera crucial al de la vigilia, por lo que es indispensable para la vida. Evidentemente, estos estudios indican que surge un desequilibrio homeostático por no dormir, originando una descompensación en el metabolismo de los animales bajo una PST crónica. Los autores de estos trabajos argumentan que no hubo fallos en el metabolismo intermedio de las ratas, pero

sí un catabolismo acelerado. Esto se infirió por el aumento de urea y la disminución de albúmina circulantes. Además, el incremento en la energía expedita, el aumento de la ingesta de alimento y la ausencia de tejido graso indican un uso acelerado de nutrientes y la absorción anormal de grasas [20,21]. Así, estos autores concluyen que el bajo peso de las ratas no puede explicarse por una mala absorción de nutrientes o deshidratación, y por sí solo no explica la muerte de las ratas. Con base en el síndrome inducido por la PST y seguido de la consecuente muerte de los animales, se ha propuesto que la función del sueño consiste en 'restaurar' al organismo del desgaste ocurrido en la vigilia [5-9]. Sin embargo, estos efectos observados por la PST crónica son muy generales y no se propone un mecanismo que explique la razón de la muerte de estos animales. Además, la PST es una vigilia forzada que no se asemeja a la vigilia espontánea de las ratas [22].

Para privar de sueño total a las ratas, éstas se colocan en una plataforma que rota cada vez que el animal presenta una actividad cerebral de ondas lentas, que sugiere que el animal se está quedando dormido [22]. Esta condición es muy diferente a su ambiente natural o a la vigilia espontánea, ya que al menos está matizada por un aumento en el estrés que la rata debe manejar. Bergmann et al [21] observaron un aumento en los niveles de la hormona adrenocorticotropina y de corticosteroides en los animales con PST comparados con sus controles. Además, comunicaron que algunas ratas bajo PST presentaron puntos de erosión en el estómago y glándulas suprarrenales más grandes; los autores argumentaron un estrés terminal. A partir de estas manipulaciones se ha dicho que un organismo muere por no dormir y que, por lo tanto, el sueño debe servir para restaurar. Sin embargo, se han soslayado los mecanismos subyacentes que tienen relación con la calidad de la vigilia y no con la ausencia del sueño. Tendríamos primero que descartar el efecto del estrés que obliga a considerar que los animales no han muerto por la falta de sueño, sino por el exceso de vigilia y de mala vigilia, es decir, 'llenos' de estímulos estresantes que demandan un esfuerzo extraordinario del organismo y su cerebro.

Estudios realizados en humanos privados de sueño durante 24 y 36 horas informan que éstos exhiben un déficit moderado en la ejecución de pruebas que evalúan tareas cognitivas como memoria, atención y aprendizaje, además de una drástica disminución en el tiempo de reacción para realizar las tareas [1-4]. La eficiencia para resolver estas tareas se recupera con el simple hecho de dormir. Estos datos sugieren que el órgano que se afectó en primera instancia por la privación de sueño es el cerebro. Mediante estudios de resonancia magnética funcional podemos corroborar esta idea. La ejecución de un sujeto en una tarea que evalúa memoria trabajando se deteriora después de 24 horas de PST, lo cual correlaciona con una disminución en la captación de oxígeno en la corteza frontal anterior medial [1]. También disminuye la captación de oxígeno en la corteza cingulada posterior [1]. Si no dormimos, se alteran funciones cognitivas indispensables para la interacción del sujeto con el ambiente, lo que sugiere que la restauración del cerebro es la principal diana de la actividad neuronal que instala el sueño [5-9].

SUPERVIVENCIA NEURONAL Y NEUROTROFINAS

En la década de los cuarenta, Levi-Montalcini y Hamburger [23] aislaron una molécula capaz de promover la supervivencia y crecimiento de neuronas. A esta molécula la denominaron factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *nervous growth factor*). Observaron que la supervivencia de neuronas sensoriales y simpáticas durante el desarrollo embrionario depende del NGF. En ausencia de este factor o de su receptor de alta afinidad, las neuronas mueren. Además, el tratamiento con NGF exógeno mantiene vivas neuronas que normalmente morirían (Fig. 3).

Esta observación llevó a la hipótesis neurotrófica, la cual propone que las neuronas inmaduras compiten por células diana proveedoras de factores tróficos que se suministran limitadamente. Sólo las neuronas que tienen éxito en establecer las conexiones sinápticas correctas para la obtención del factor trófico sobrevivirán; las neuronas no exitosas morirán [23,24]. No parece que el suministro limitado de los factores tróficos sea aleatorio, sino que se persigue rescatar sólo las neuronas más aptas. La supervivencia de las neuronas por la obtención del factor trófico ejemplifica parte del proceso que Edelman denomina 'darwinismo neuronal' [25], el cual propone que ocurre una selección de grupos neuronales en base al establecimiento de nuevas sinapsis y al uso de las conexiones establecidas entre los grupos neuronales. Estas conexiones crean redes neuronales que originan la emergencia de mapas cognitivos para la interacción con el ambiente. Edelman incluso propone que estos arreglos neuronales complejos generan la conciencia como una función emergente [26].

Se han descrito cuatro neurotrofinas: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) y las neurotrofinas 3 (NT3) y 4 (NT4) [23,24]. En el sistema nervioso central adulto, las neurotrofinas facilitan diversos fenómenos plásticos como la eficiencia sináptica [24,27,28], fundamental para la adquisición de nueva información en la interacción del sujeto con su ambiente.

Si es verdad que el sueño sirve para restaurar al cerebro, las neurotrofinas son idóneas para hacerlo o, al menos, deben contribuir en parte. En este contexto se revisan algunos experimentos realizados al respecto.

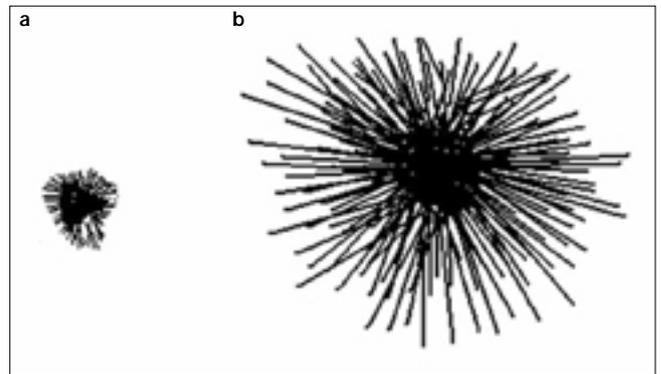


Figura 3. Esquema que ejemplifica la acción de las neurotrofinas en las neuronas: a) Neurona sin neurotrofinas, la cual muere; b) Neurona con neurotrofinas. Obsérvese el crecimiento de neuritas por acción de las neurotrofinas (dibujo realizado con base en [23]).

Neurotrofinas y sueño

Diversos experimentos han mostrado la capacidad de las neurotrofinas para inducir sueño y el incremento en la expresión de éstas por efecto de la PST.

La administración de NGF en el ventrículo cerebral de conejos les provoca un incremento en el sueño REM y no REM [29]. La administración intracerebroventricular de BDNF modifica la cantidad de sueño en ratas y conejos. En ratas se observa un incremento en el sueño no REM, y en conejos, un aumento en el sueño no REM y REM [30]. La NT-3 y la NT-4 administradas intracerebroventricularmente en conejos incrementan la cantidad de sueño no REM [31].

Por otro lado, se ha observado que la PST provoca un aumento en la expresión de BDNF y NGF en la corteza cerebral de ratas. El BDNF se incrementa con una PST de 8 horas [32], y el NGF, con una PST de 6 horas [33]. Adicionalmente, la PST durante 24 horas reduce la muerte neuronal inducida por el factor de necrosis tumoral α y la glucoproteína 120 derivada del virus de inmunodeficiencia humana, en la corteza cerebral de ratas [34], lo que sugiere una protección neuronal por la PST. Con base en estos experimentos, algunos autores han sugerido que las neurotrofinas participan en los mecanismos que regulan el sueño [29-31,33], principalmente por su capacidad de inducir sueño cuando se administran en el cerebro de los animales. Sin embargo, los datos sobre las neurotrofinas y el sueño no resultan suficientes para explicar de qué forma éstas actúan durante el sueño.

¿El cerebro durmiente utiliza las neurotrofinas para restaurar al cerebro despierto?

Las neurotrofinas podrían actuar como factores inductores de sueño. La teoría señala que estos factores se acumulan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. Además, si se administran a un organismo pueden inducir sueño, aun cuando éste se encuentre saciado de sueño. Complementariamente, si se priva de sueño a un organismo, los factores inductores de sueño se incrementan [35].

En el cerebro de la rata durante la vigilia o la PST se observa una mayor expresión del BDNF y su receptor, pero no durante el sueño [32]. Si pensamos que la PST es una vigilia prolongada y que cuando se evalúan los niveles del BDNF en el animal, éste se encuentra despierto, la interpretación podría ser diferente. Hay más neurotrofinas en la vigilia de los organismos

que durante el sueño. Las neurotrofinas promueven la transmisión sináptica, la potenciación a largo plazo y la liberación de neurotransmisores [24,27,28], eventos de plasticidad cerebral que ocurren principalmente durante la vigilia, como resultado de la interacción del sujeto con su ambiente.

Se ha mostrado que la expresión de los mensajeros del BDNF y de su receptor trkB (receptor con actividad de tirosina cinasa-B) presentan cambios a lo largo del ciclo luz-oscuridad (variaciones diurnas) en la corteza cerebral y el hipocampo de ratas. La máxima manifestación del mensajero del BDNF es en la fase de oscuridad (vigilia de la rata), mientras que el mensajero del trkB es más alto en la fase de luz (sueño de la rata) [36]. La expresión del trkB en el hipocampo de ratas es mayor durante la fase de oscuridad [37], y el del BDNF, mayor en la corteza cerebral de ratas en la fase de oscuridad [32].

Si el trkB varía a lo largo del ciclo luz-oscuridad, probablemente las moléculas intracelulares dependientes de los receptores con actividad de tirosina deben, consecuentemente, exhibir variaciones diurnas. Por ejemplo, Bcl-2 es una proteína intracelular que promueve la supervivencia celular y que es dependiente de los receptores con actividad de tirosina. En nuestro laboratorio hemos observado la expresión de Bcl-2 a lo largo del ciclo luz-oscuridad en la corteza cerebral de ratas. Los datos preliminares muestran que hay más Bcl-2 durante la fase de oscuridad. Así, la expresión de Bcl-2 es mayor durante la vigilia de la rata, como el trkB y el BDNF, lo que correlaciona con la máxima actividad de la corteza cerebral, la cual, como se mencionó anteriormente, origina en parte el patrón de actividad cerebral característico de la vigilia.

La expresión de neurotrofinas depende de la actividad neuronal [24,36-38]; la pregunta que surge de ello es: ¿con qué se relaciona la protección celular dada por estas moléculas, con el sueño o con la vigilia? En el hipocampo o en la corteza cerebral de ratas, la disponibilidad de moléculas que promueven la supervivencia celular como BDNF, trkB y Bcl-2 resulta mayor durante la fase de oscuridad, que corresponde a la vigilia del animal. Este sistema de restauración parece permanecer activo cuando las estructuras cerebrales están a su vez más activas. Probablemente, la reparación de las células es un evento tan importante que se produce en el momento mismo en que se están 'desgastando'.

Sin embargo, el mensajero del trkB en la corteza cerebral y el hipocampo es mayor en la fase de luz (fase de sueño) [36]. La síntesis de este receptor durante la fase de luz puede sugerir que es en el sueño cuando parte de la maquinaria para la supervivencia de las neuronas debe recargarse.

Entonces, ¿es la restauración neuronal una función del sueño?

Para abordar la restauración neuronal como una función del sueño primero debe definirse qué significa 'restaurar' y qué restauraría el sueño.

El término 'restaurar' se define como recuperar, colocar una 'cosa' en el estado o circunstancia en que se encontraba anteriormente, por lo que, hablando de sistemas cerebrales, 'restaurar' sería el proceso celular básico que llevaría a dichos sistemas a permanecer sin cambios, regresándolos al estado original. Este fenómeno no solamente no ocurre, sino que no es deseable desde un punto de vista adaptativo. Sin embargo, cierta restauración resulta necesaria para que las neuronas tengan las condiciones óptimas después de un período de uso y desgaste, todo ello para el buen funcionamiento del cerebro. El sustrato específico de la restauración serían las neuronas.

El sistema neuroquímico idóneo de restauración neuronal pareciera ser el de las neurotrofinas, por sus propiedades inductoras de crecimiento y supervivencia neuronal antes descritas. Sin embargo, los datos aquí presentados descartan esta idea. La restauración vía neurotrofinas no parece ocurrir durante el sueño, y por el contrario, la acción de las neurotrofinas sobre las neuronas parece suceder cuando hay una mayor actividad de éstas, y ello es generalmente durante la vigilia. Si nos restringimos a definir la restauración como lo hemos hecho, entonces ésta se lleva a cabo en cualquier momento del día. ¿Cuál sería entonces la función del cerebro del sueño? Pensamos que podría ser, preferentemente, el mantenimiento y la reorganización de los circuitos neuronales.

CÓMO SE REORGANIZAN LAS NEURONAS Y SUS CONEXIONES

Si la restauración cerebral, como hemos dicho, se refiere a la restitución de las condiciones óptimas para el buen funcionamiento de las neuronas, el buen funcionamiento del cerebro depende del mantenimiento y la reorganización de sus sistemas. El término 'reorganizar' se refiere a 'organizar algo de manera distinta y de forma que resulte más eficiente'. Dicha reorganización tendría que ocurrir en las conexiones neuronales y llevarse a cabo mientras dormimos, ya que es cuando disminuimos nuestra interacción con el medio ambiente. De esta forma trabajamos con lo que hemos adquirido y no incluimos información de estímulos que ocurren en ese preciso instante. Por ejemplo, Krueger et al [39] proponen la teoría de los grupos neuronales, retomando la teoría del darwinismo neuronal [25,26]. Estos autores plantean que el sueño resulta del uso y mantenimiento de las sinapsis que se estimularon insuficientemente durante la vigilia, por lo que la función del sueño sería preservar una constancia en la superestructura sináptica. Lo limitante de esta hipótesis es que se descarta la neoformación de sinapsis, un fenómeno que ampliamente se ha demostrado que sucede en el cerebro y forma parte del sustrato de la memoria y el aprendizaje. Por ello, la propuesta de Tononi et al [40] de que la función del sueño es mantener una homeostasis sináptica resulta más interesante. Por ejemplo, Tononi et al sugieren que durante la vigilia hay una actividad cerebral dada que permite la formación de nuevas sinapsis por efecto del aprendizaje. La disminución y sincronización de la actividad de la corteza cerebral que ocurre en el sueño no REM permite una reducción en la cantidad de sinapsis, por lo que la función del sueño no REM sería conservar una homeostasis sináptica [37]. Es decir, constituye un proceso de 'desaprendizaje', un deshacerse de la 'basura' cognitiva. Esto ya lo habían formulado Crick et al [41], quienes propusieron que ésta era una función del sueño REM. La teoría de los grupos neuronales propuesta por Krueger et al [39] y la hipótesis de la homeostasis sináptica de Tononi et al [40] adjudican al sueño la responsabilidad de la reorganización de las conexiones neuronales. Sin embargo, aún no hay evidencias experimentales que respalden totalmente estas propuestas.

Aunque la función del sueño no es clara, puede afirmarse que el sueño es modulado por la vigilia y las actividades ocurridas en ella [42,43]. Así, un nuevo aprendizaje incrementa la amplitud de las ondas lentas presentes en el sueño no REM, y las estructuras que generan este incremento son aquellas que se activan por la tarea aprendida durante la vigilia. Por ejemplo, una tarea visuomotora provoca un incremento en la actividad de

la corteza parietal durante el sueño de ondas lentas, incrementando la amplitud de éstas [44]. Además, una rata que durante la vigilia aprendió a evitar un choque eléctrico, cuando duerme presenta episodios de ondas lentas más largos que una rata que sólo estuvo en su jaula durante la vigilia [45]. Otros estudios indican que durante el sueño REM ocurre un reprocesamiento de la información adquirida durante la vigilia [46]: se ha observado que el patrón de actividad eléctrica de células del hipocampo de una rata que resuelve un laberinto circular durante la vigilia resulta similar al patrón de actividad que presentan las mismas células cuando la rata duerme en sueño REM [46]. De acuerdo con estos experimentos, las actividades realizadas durante la vigilia por el organismo se reflejan en su actividad cerebral presente en el sueño [39,40]. En este contexto suponemos que, al dormir, el cerebro reprocesa la información obtenida en la vigilia, tal vez para consolidarla o para categorizarla. Ello implicaría el fortalecimiento de sinapsis existentes y la activación de sinapsis silentes, e incluso la neoformación de sinapsis. El resultado global sería un cerebro despierto más apto para lidiar con las demandas del medio por la adecuada organización de sus circuitos neuronales.

CONCLUSIONES

No creemos que la restauración de las neuronas sea el fin único del sueño porque ello significaría retornar las conexiones a su estado basal cada vez que se instala la fase del dormir; sería no aprender, no memorizar, regresar cada mañana a aprender lo aprendido el día anterior. Cada día despertaríamos sin recuerdos. Sin embargo, interpretamos que, al dormir, puede ocurrir la restauración de las neuronas, aunque está claro que dicha restauración también ocurre en la vigilia. El fin último del sueño es el funcionamiento óptimo del cerebro. Si no dormimos, nuestras habilidades cognitivas se verán alteradas al día siguiente, esto es, el mal funcionamiento del cerebro es el coste de la ausencia de descanso nocturno [1-4]. Lo que parece resultar de un período de sueño es la formación de la organización neuronal adecuada para ganarle la delantera al medio, con las sinapsis necesarias para que el sujeto pueda desplegar estrategias que prevean, por así decirlo, el futuro, garantizando su supervivencia. De forma sutil, el cerebro inconsciente del sueño es una pieza clave que afecta los procesos cognitivos que emprende el cerebro consciente de la vigilia. El sueño hace que no seamos los mismos a la mañana siguiente, sino por el contrario, diferentes y más aptos para la vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Chee MWL, Choo CW. Functional imaging of working memory after 24 hours of total sleep deprivation. *J Neurosci* 2004; 24: 4560-7.
- Harrison Y, Horne JA. Sleep loss and temporal memory. *Q J Exp Psychol* 2000; 53: 271-9.
- Drummond SPA, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral response to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: S68-73.
- Drummond SPA, Brown GG, Guillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 2000; 403: 655-7.
- Inoué S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res* 1995; 69: 91-6.
- Benington JH, Heller C. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progr Neurobiol* 1995; 45: 347-60.
- Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003; 254: 6-12.
- Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *NeuroReport* 2002; 13: 1387-90.
- Eiland MM, Ramanathan L, Gulyani S, Gilliland M, Bergmann BM, Rechtschaffen, et al. Increase in amino-cupric-silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation. *Brain Res* 2002; 945: 1-8.
- Astobus J, Balter M, Battles J, Berger R, Bliwise D, Carskadon M, et al. Basics of sleep behavior. Los Angeles, CA: Sleep Research Society; 1993.
- Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124: 1263-89.
- Prospero-García O, Drucker-Colin R. Control neural del ciclo vigilia-sueño: mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos. Factores inductores del sueño. In Ramos-Platón, MJ, ed. Sueño y procesos cognitivos. Madrid: Síntesis; 1996. p. 131-60.
- Llinás R, Ribary U. Consciousness and the brain. The thalamocortical dialogue in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 929: 166-75.
- Barriga-Ibars C, Rodríguez-Moratinos AB, Esteban S, Rial RV. Interrelaciones entre el sueño y el sistema inmune. *Rev Neurol* 2005; 40: 548-56.
- Pedemonte M, Velluti RA, Del Cid-Pellitero E, Garzón-García M. El procesamiento sensorial podría estar organizado en el tiempo por ritmos cerebrales ultradianos. *Rev Neurol* 2005; 40: 166-72.
- Velluti RA, Pedemonte M. El sistema auditivo en el ciclo sueño-vigilia. *Rev Neurol* 2005; 41: 280-6.
- Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Péters JM, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 1997; 17: 2807-12.
- Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Carson MV, Baldwin P, Selbie S, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain* 1997; 120: 1173-97.
- Duncan J, Seitz RJ, Kolodny J, Bor D, Herzog H, Ahmed A, et al. A neural basis for general intelligence. *Science* 2000; 21: 456-60.
- Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* 1989; 12: 13-21.
- Bergmann BM, Rechtschaffen A, Everson CA, Kushida CA, Fang VS, Leitch CA, et al. Sleep deprivation in the rat: V. Energy use and medication. *Sleep* 1989; 12: 31-41.
- Bergmann BM, Kushida CA, Rechtschaffen A, Everson CA, Gilliland MA, Obermeyer W, et al. Sleep deprivation in the rat: II. Methodology. *Sleep* 1989; 12: 5-12.
- Cowan MW. Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcini: the path to the discovery of nerve growth factor. *Annu Rev Neurosci* 2000; 24: 551-600.
- Zigmond MJ, Blomm FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. Fundamental neuroscience. San Diego, CA: Academic Press; 1999.
- Edelman GM. Building a picture of the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 882: 68-89.
- Edelman GM. Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5520-4.
- Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 381-91.
- Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001; 21: 4249-58.
- Takahashi P, Krueger JM. Nerve growth factor enhances sleep in rabbit. *Neurosci Lett* 1999; 264: 149-52.
- Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain-derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 276: R1334-8.
- Kushikata T, Kubota T, Fang J, Krueger, JM. Neurotrophins 3 and 4 enhance non-rapid eye movement sleep in rabbits. *Neurosci Lett* 2003; 346: 161-4.
- Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 2000; 20: 9187-94.
- Brandt J, Churchill L, Guan Z, Fang J, Chen L, Krueger JM. Sleep deprivation but not a whisker trim increases nerve growth factor within barrel cortical neurons. *Brain Res* 2001; 898: 105-12.
- Montes-Rodríguez CJ, Alavez S, Helder JH, Haro R, Morán J, Prospero-García O. Prolonged waking reduce human immunodeficiency virus glycoprotein 120- or tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in the cerebral cortex of rats. *Neurosci Lett* 2004; 360: 133-6.
- Prospero-García O, Méndez-Díaz M, Navarro L. Los endocannabinoides y el sueño. *Vigilia Sueño* 2001; 13: 177-86.
- Bova R, Micheli MR, Qualadrucci P, Zucconi GG. BDNF and trkB mRNAs oscillate in rat brain during the light-dark cycle. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 57: 321-4.
- Dolci C, Montaruli A, Roveda E, Barajon I, Vizzotto L, Zucconi GG, et al. Circadian variations in expression of the trkB receptor in adult rat hippocampus. *Brain Res* 2003; 994: 67-72.
- Haapasalo A, Sipola I, Larsson K, Åkerman KEO, Stoilov P, Stamm S, et

- al. Regulation of trkB surface expression by brain-derived neurotrophic factor and truncated trkB isoforms. *J Biol Chem* 2002; 45: 43160-7.
39. Krueger JM, Obál F, Kapás L, Fang J. Brain organization and sleep function. *Behav Brain Res* 1995; 69: 177-85.
40. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003; 62: 143-50.
41. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep. *Nature* 1983; 302: 111-4.
42. Drucker-Colin R. The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav Brain Res* 1995; 69: 117-24.
43. García-García F, Drucker-Colin R. Endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 297-314.
44. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004; 430: 78-81.
45. Ambrosini MV, Sadile AG, Gironi-Carnevale UA, Mattiaccio M, Giuditta A. The sequential hypothesis on sleep function: I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experience. *Physiol Behav* 1988; 43: 325-37.
46. Louie K, Wilson MA. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* 2001; 29: 145-56.

DE LA RESTAURACIÓN NEURONAL A LA REORGANIZACIÓN DE LOS CIRCUITOS NEURONALES: UNA APROXIMACIÓN A LAS FUNCIONES DEL SUEÑO

Resumen. *Objetivo. Analizar datos y conceptos que se han generado en torno a una de las funciones propuestas para el sueño: la restauración neuronal. Desarrollo. El sueño es un estado de conciencia diferente de la vigilia. Los mamíferos invierten una buena parte de su vida en dormir; por ejemplo, los humanos dormimos una tercera parte de nuestra vida, pero ¿para qué invertir tanto tiempo en un estado donde perdemos contacto con el entorno?, ¿qué pasaría si no durmiéramos? La privación de sueño total altera procesos cognitivos, como la memoria o la atención; si esta privación se prolonga, el sujeto se deteriora y muere. Se ha propuesto que el sueño sirve para restaurar a los organismos del desgaste ocurrido durante la vigilia y, dado que los primeros efectos de la ausencia de sueño se observan en procesos que dependen directamente del cerebro, se ha sugerido que la restauración neuronal es su principal objetivo. En este trabajo se analizan algunos estudios sobre los efectos de la privación de sueño total en humanos y ratas, así como la relación entre el sueño y el sistema de las neurotrofinas, el cual promueve la supervivencia y la restauración neuronal. Finalmente, se discuten teorías recientes sobre la función del sueño. Conclusiones. La restauración de las neuronas no es el fin último del sueño, sino mantener y reorganizar los circuitos neuronales, incluyendo la neoformación de sinapsis, que permiten modificar redes neuronales existentes, por efecto de la experiencia, y todo esto para el adecuado funcionamiento del cerebro y su adaptación al ambiente. [REV NEUROL 2006; 43: 409-15]*

Palabras clave. *Función del sueño. Neurotrofinas. Privación de sueño. Restauración neuronal. Supervivencia neuronal.*

DA RESTAURAÇÃO NEUROLÓGICA À REORGANIZAÇÃO DOS CIRCUITOS NEUROLÓGICOS: UMA APROXIMAÇÃO ÀS FUNÇÕES DO SONO

Resumo. *Objetivo. Analisar dados e conceitos que têm sido gerados em torno de uma das funções propostas para o sono: a restauração neurológica. Desenvolvimento. O sono é um estado de consciência diferente da vigília. Os mamíferos passam uma boa parte da sua vida a dormir; por exemplo, nós humanos dormimos um terço da nossa vida, mas para quê passar tanto tempo num estado onde perdemos o contacto com o meio envolvente? O que aconteceria se não dormíssemos? A privação de sono total altera processos cognitivos, como a memória ou a atenção; se esta privação se prolongar, o indivíduo deteriora-se e morre. Tem sido proposto que o sono serve para restaurar os organismos do desgaste ocorrido durante a vigília e, dado que os primeiros efeitos da ausência de sono se observam em processos que dependem directamente do cérebro, foi sugerido que a restauração neurológica é o seu principal objetivo. Neste trabalho são analisados alguns estudos sobre os efeitos da privação de sono total em humanos e ratos, assim como a relação entre o sono e o sistema das neurotrofinas, o que promove a sobrevivência e a restauração neurológica. Finalmente, são discutidas teorias recentes sobre a função do sono. Conclusões. A restauração dos neurónios não é o último fim do sono, mas antes manter e reorganizar os circuitos neurológicos, incluindo a neoformação de sinapses, que permitem modificar redes neurológicas existentes, através do efeito da experiência, e tudo isto para o adequado funcionamento do cérebro e para a sua adaptação ao ambiente. [REV NEUROL 2006; 43: 409-15]*

Palavras chave. *Função do sono. Neurotrofinas. Privação de sono. Restauração neurológica. Supervivência neurológica.*