

Restauración cerebral: Una función del sueño

Acosta-Peña Eva,* García-García Fabio**

RESUMEN

En los humanos el sueño abarca casi una tercera parte de la vida. Aunque el número de horas de sueño varía de acuerdo con las exigencias del medio y del propio individuo, es un hecho inobjetable que tanto humanos como animales necesitan dormir para mantener la homeostasis del organismo. Evidencias experimentales señalan que la vigilia prolongada favorece el estrés oxidativo, disminuye la neurogénesis e induce apoptosis neuronal, entre otros eventos dañinos para el cerebro; de ahí que se sugiera que una de las funciones del sueño es favorecer la restauración o mantenimiento neuronal para compensar al cerebro del desgaste sufrido durante la vigilia. En la presente revisión se describen, en primer lugar, los aspectos generales de la biología del ciclo vigilia-sueño y posteriormente se dan a conocer las evidencias más importantes que apoyan la hipótesis restauradora del sueño. Aunque es poco el trabajo que se ha realizado sobre el tema, la información que existe es suficiente para darse cuenta de la importancia que el sueño tiene en el mantenimiento y la conservación de la integridad cerebral.

Palabras clave: función del sueño, estrés oxidativo, apoptosis, neurogénesis.

Brain restoration: A function of sleep

ABSTRACT

In humans, sleep spans almost a third of their life time. Although the number of sleep hours may vary according to environmental demands and personal needs, it is unquestionable that both humans and animals need to sleep to maintain their body's homeostasis. Experimental evidences indicate that prolonged wakefulness increases oxidative stress, decreases neurogenesis and induces neuronal apoptosis, among other brain-harmful events. Therefore it has been proposed that one of sleep functions is neuronal restoration or maintenance to compensate the brain damage occurring during wakefulness. In this review, we first describe some basic aspects of sleep-wake cycle biology; then we address some important evidences that support the hypothesis of sleep-dependent cerebral recovery. Despite the little work about this topic, current information is enough to realize the importance of sleep in the maintenance and conservation of cerebral integrity.

Key words: sleep function, oxidative stress, apoptosis, neurogenesis.

INTRODUCCIÓN

Varias son las hipótesis que se han propuesto con la finalidad de resolver la interrogante de la función biológica del sueño, y aunque esta última sigue siendo un tema de discusión, todas las teorías comparten en conjunto la propuesta de que el sueño juega un papel trascendental para el desarrollo de un individuo.

El hecho de que la privación prolongada de sueño deteriore los procesos cognitivos (la memoria, por ejemplo),¹⁻³ que el tiempo total de sueño de movimientos oculares rápidos (sueño MOR) se incrementa como consecuencia de una situación de estrés⁴ o que una breve siesta diurna sea capaz de mejorar tanto el estado de ánimo como la capacidad de estar alerta y la consolidación de la memoria^{5,6} y de manera interesante, que el sueño favorezca la recuperación del daño motor subsiguiente a un infarto cerebral,⁷⁻¹⁰ sugiere que durante el sueño ocurren ciertos procesos que permiten mantener al cerebro en óptimas condiciones para soportar el daño que ocurre en diferentes situaciones a lo largo del día. Aunque la manera exacta en que esto ocurre

es desconocida, es posible que el sueño favorezca la activación de sistemas antioxidantes, el mantenimiento de la integridad celular (a través de la síntesis de moléculas involucradas en la estructura celular o en la regulación del ciclo celular), la regulación de la excitabilidad sináptica e incluso la síntesis de neuroglobinas por lo que, en conjunto, estos eventos pueden constituir una vía por medio de la cual la restauración cerebral se lleva a cabo durante el sueño.

BIOLOGÍA DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO

El sueño es un proceso fisiológico fácilmente reversible, el cual es generado y regulado de manera activa por el cerebro y, por lo tanto, está regulado por sistemas complejos de redes neuronales y neurotransmisores.¹¹⁻¹³ De manera conductual, se observa como un estado de reposo y de "desconexión" del entorno, con una reducida movilidad y baja respuesta a estímulos sensoriales.¹² Además de la conducta, el estudio detallado del sueño involucra la evaluación de tres parámetros electrográficos principales: electroencefalograma (EEG), electrooculograma

* Doctorado en Ciencias Biomédicas, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana.

** Investigador Titular C, Laboratorio de Biología del Sueño, Departamento de Biomedicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana.

(EOG) y electromiograma (EMG); conocidos en conjunto como parámetros polisomnográficos.

Durante los periodos de vigilia, un sujeto presenta mayor reactividad a los estímulos externos, por lo que permanece en un estado de alerta, lo anterior es demostrado por la presencia de ondas beta en el EEG (Figura 1). Sin embargo, conforme un individuo incrementa su periodo de reposo, su actividad cerebral comienza a disminuir por lo que en el EEG aparecen ondas alfa (Figura 1), las cuales coinciden con el cierre de ojos.¹⁴ De este modo se comienza la transición del estado de vigilia al sueño. De acuerdo con los parámetros conductuales y polisomnográficos, en el sueño pueden distinguirse dos etapas principales: sueño de ondas lentas o SOL (en ocasiones denominado sueño no MOR) y sueño MOR. A continuación se hace una breve descripción de cada una de ellas.

Sol

Es la primera etapa del sueño, durante este periodo la actividad cerebral disminuye de manera gradual por lo que en las ondas registradas en el EEG se comienza a observar cierta sincronía debida a una disminución de su

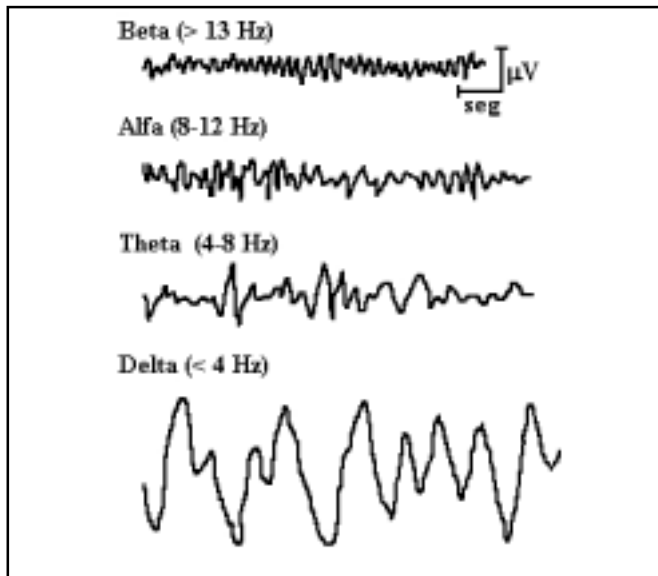


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes ondas registradas en el EEG. Los cuatro tipos de ondas se encuentran ordenados de manera descendente de acuerdo al tipo de actividad cerebral que representan. Como puede observarse, la frecuencia (Hz) de las ondas es directamente proporcional a la actividad cerebral mientras que su amplitud (μV) está relacionada de modo contrario. Durante la vigilia, la mayoría de las ondas que se presentan son ondas beta y conforme se presentan las diferentes fases del sueño, la actividad cerebral disminuye de manera gradual hasta generar ondas de tipo delta.

frecuencia y un incremento en el voltaje, hasta llegar a ser ondas muy lentas y de una amplitud considerable (Figura 1).¹⁴ Durante esta etapa las funciones vitales, incluida la frecuencia respiratoria y cardiaca, se encuentran al mínimo y el tono muscular registrado en el EMG está disminuido, es decir, los músculos se encuentran muy relajados por lo que hay pocos movimientos corporales.¹⁵ Al inicio de esta etapa pueden presentarse algunos movimientos oculares lentos, a menudo giratorios; sin embargo, conforme se incrementa la profundidad del sueño éstos pueden desaparecer.¹⁵ En los humanos el SOL suele ser subdividido en cuatro fases (I-IV), en las que la profundidad del sueño se incrementa gradualmente.¹⁶

El tipo de actividad cerebral registrada durante el SOL es producto de la disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas corticales, que se encontraban activas durante la vigilia, por acción de las neuronas GABAérgicas presentes en el área preóptica ventrolateral.¹⁷ Por lo tanto, las ondas lentas que se registran posteriormente son el resultado de una prolongada hiperpolarización de las neuronas corticales.¹⁷

Sueño MOR

Es la segunda etapa del sueño, el patrón del EEG consiste en ondas de baja amplitud y alta frecuencia. Lo caracterizan la aparición de ondas theta marcadamente rítmicas ("ritmo theta") y series de ondas beta de menos de 10 segundos de duración.^{14,15,18} El tono muscular se pierde completamente (excepto en los músculos de los ojos y los músculos respiratorios).¹⁹ En el EOG se registran movimientos oculares rápidos (horizontales o verticales),²⁰ fenómeno del que deriva el nombre de esta etapa del sueño.

Durante esta etapa, algunos grupos neuronales localizados, principalmente en los núcleos pedúnculo pontino y laterodorsal tegmental (PPT/LDT), incrementan sus potenciales de acción produciendo desincronización cortical, es decir, son neuronas que disparan únicamente en los periodos de sueño MOR (células SMOR-on) y, además, son responsables de la pérdida del tono muscular durante esta fase del sueño, debido a la inhibición de las motoneuronas de la médula espinal.²¹⁻²³ Otro componente importante del sueño MOR es el registro electroencefalográfico de las llamadas ondas ponto-genículo-occipitales o PGO, las cuales son ondas transitorias que tienen su origen en el puente, se propagan hacia el núcleo geniculado lateral del tálamo y posteriormente hacia la corteza occipital.²⁴

A lo largo de una noche, las diferentes etapas del sueño alternan de manera cíclica, generando los llamados ciclos de sueño, con una frecuencia de cuatro a seis ciclos de sueño por noche ($\approx 90-120$ minutos cada uno) y una

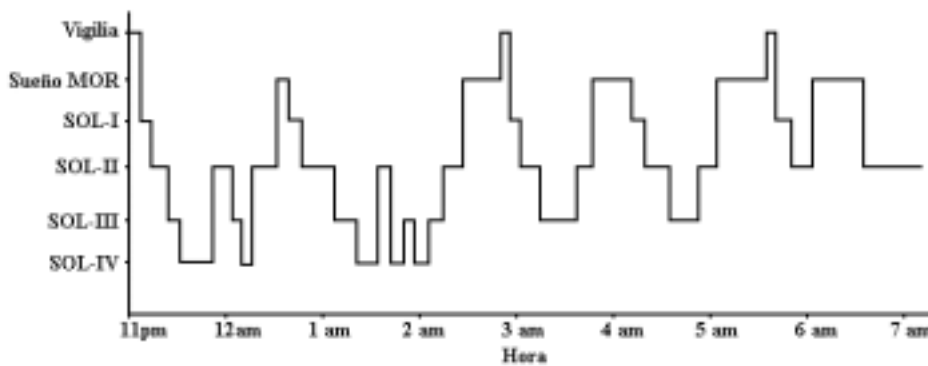


Figura 2. Hipnograma de un humano adulto en condiciones normales de sueño. El primer ciclo de sueño involucra las fases del SOL (I-IV) de manera consecutiva hasta alcanzar el sueño MOR mientras que los ciclos posteriores pueden no presentar esta distribución homogénea de las diferentes etapas del sueño. A lo largo de una noche se pueden generar alrededor de cuatro a seis ciclos de sueño, con una duración aproximada de 90 a 120 minutos cada uno y aunque todos los ciclos contienen

periodos tanto de SOL como de sueño MOR, en la primera mitad de la noche existe una mayor predominancia del SOL en sus etapas más profundas (III y IV) mientras que hacia la segunda mitad de la noche son el sueño MOR y el SOL en etapa II los que prevalecen. De manera normal, durante el sueño se pueden producir algunos pequeños despertares; sin embargo, su duración es tan breve que no afectan la calidad del sueño.

inconstante distribución de cada una de las etapas (Figura 2).¹⁵ Como puede observarse, el sueño no es un estado homogéneo sino un estado variable, de hecho se ha sugerido que el patrón de sueño, es decir, la forma en que los ciclos de sueño se distribuyen a lo largo de una noche, depende directamente de la experiencia previa ocurrida durante la vigilia.^{25,26}

LA FUNCIÓN BIOLÓGICA DEL SUEÑO

En fisiología cuando se desea conocer la función de algún órgano en particular, éste se retira del organismo (generalmente en modelos animales) y se observan los cambios producidos debido a su ausencia. El sueño no es la excepción ya que la mayoría de los métodos empleados para el estudio de su función consisten en suprimirlo, manipulación conocida como privación de sueño (PS).

De este modo, la privación total de sueño (PTS) en ratas, por un periodo de tres semanas, produce un importante deterioro físico: ulceraciones en la piel, cola y patas así como un incremento en la ingesta de alimento acompañado por una excesiva pérdida de peso, que finalmente ocasionan la muerte del animal.²⁷ Además del deterioro físico, los procesos cognitivos son severamente afectados por la PS; la PTS o bien la fragmentación prolongada del sueño disminuye tanto la proliferación celular²⁸ como la neurogénesis²⁹⁻³¹ en el hipocampo de ratas adultas, además de afectar la diferenciación y la supervivencia de nuevas células en esa región.³² En humanos, la pérdida crónica de sueño está asociada con una excesiva somnolencia diurna y una disminución en el rendimiento psicomotor, afectándose también el estado de ánimo, la autonomía y las funciones del sistema inmune del individuo.³³ Aunado a lo anterior, tanto en animales como en humanos, se ha demostrado que el sueño, posterior a un

entrenamiento, favorece la ejecución de tareas³⁴ así como la consolidación de la memoria³⁵⁻³⁷ mientras que la PTS o bien la privación selectiva de sueño MOR (PSMOR) las deteriora considerablemente.¹⁻³ Aunque el mecanismo exacto por el que la pérdida de sueño produce estos efectos cerebrales negativos es aún desconocido, se ha propuesto que la actividad neuronal generada durante periodos prolongados de vigilia puede dañar las células cerebrales e incluso puede inducir muerte celular.³⁸⁻⁴⁰

RESTAURACIÓN CEREBRAL COMO FUNCIÓN DEL SUEÑO

Durante los periodos de alta actividad neuronal, la oxidación de glucosa y la demanda de oxígeno se incrementan debido al elevado gasto energético que representa el mantenimiento de los biopotenciales.⁴¹ Consecuentemente, aumenta la producción intracelular de especies reactivas al oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), tales como los aniones superóxido, los radicales hidroxilo y el peróxido de hidrógeno.⁴² De manera normal, los niveles de ROS en el sistema nervioso son regulados por varios mecanismos antioxidantes entre los que destaca la participación del glutatión y de las enzimas glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa (SOD).^{41,43} Sin embargo, cuando la cantidad intracelular de ROS se incrementa al grado que los sistemas antioxidantes son incapaces de mantener la homeostasis celular, se produce el fenómeno conocido como estrés oxidativo.⁴² Se ha sugerido que el estrés oxidativo puede provocar daño celular, e incluso apoptosis, mediante la destrucción de diferentes componentes celulares, incluidos lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.⁴⁴

Una de las funciones sugeridas para el sueño es su acción antioxidante a nivel cerebral,³⁸ lo cual permitirá la protección o restauración del cerebro contra el des-

gaste ocurrido durante la vigilia. Por ejemplo, se ha demostrado que la inducción de oxidación cerebral (mediante la inyección de un hidroperóxido orgánico que promueve la producción de ROS, sin producir daño celular) durante la vigilia induce la aparición de sueño.⁴⁵ Aunado a lo anterior, la PTS o la PSMOR son capaces de inducir estrés oxidativo en diferentes regiones cerebrales, principalmente el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo, a través del incremento en la concentración de formas oxidadas del glutatión,⁴⁶ la disminución de los niveles de glutatión reducido,^{47,48} el incremento en la peroxidación de lípidos⁴⁶ así como el descenso de la actividad de la SOD^{45,49} (Figura 3).

Por otra parte, algunos estudios han reportado que tanto la PTS (8 horas o 14 días)⁵⁰ como la PSMOR durante 96 horas⁵¹ no inducen cambios significativos en el número y la morfología de las neuronas en la mayor parte del cerebro, o bien, la PTS > 45 horas aminora la integridad de la membrana celular sólo en neuronas del núcleo supraóptico.⁵² Sin embargo, estudios recientes demuestran que la PSMOR durante seis días afecta tanto el tamaño como la forma de las neuronas presentes en el *locus ceruleus* (LC) y los núcleos PPT/LDT, regiones involucradas en la regulación del sueño MOR;⁵³ además de favorecer la expresión neuronal de marcadores pro-apoptóticos (bax, por ejemplo) y la disminución de los ni-

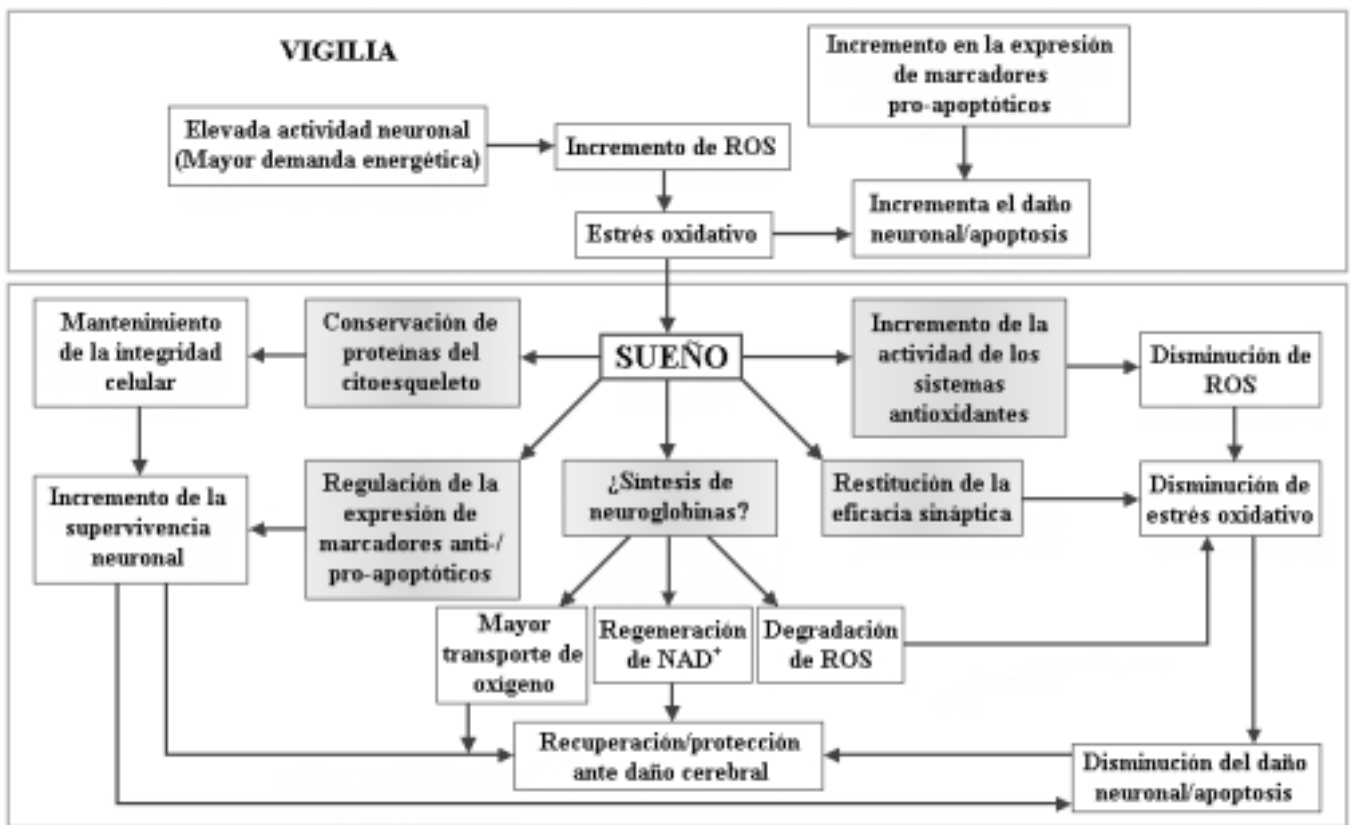


Figura 3. Posibles vías involucradas en la restauración cerebral durante el sueño. Durante la vigilia (panel superior) existe mayor actividad neuronal y, consecuentemente, un incremento en la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) al grado que los sistemas antioxidantes no pueden mantener la homeostasis celular, generando así estrés oxidativo, el cual además de favorecer el daño celular y la apoptosis, es capaz de inducir sueño. Esta inducción de sueño (panel inferior) tiene como objetivo final la restauración o protección cerebral ante el desgaste ocurrido durante la vigilia o bien en pacientes que han sufrido daño neurológico. Dicha restauración probablemente se realiza mediante el incremento en la actividad de los sistemas antioxidantes y la restitución de la eficacia sináptica (lo que origina la disminución de estrés oxidativo y por lo tanto del daño celular). Por otra parte, es posible que durante el sueño sean preservadas ciertas proteínas del citoesqueleto y que ocurra la regulación de la expresión de marcadores anti y pro-apoptóticos, lo cual permite un adecuado mantenimiento de la estructura neuronal y favorece la supervivencia neuronal. Finalmente, una vía alterna en la restauración neuronal durante el sueño, y que aún se desconoce, es la síntesis de neuroglobinas, las cuales podrían favorecer la supervivencia neuronal o evitar el daño celular mediante la degradación de ROS, la facilitación del transporte de oxígeno y la regeneración de NAD⁺ en condiciones de hipoxia.

veles de actina y tubulina (proteínas importantes del citoesqueleto); teniendo como consecuencia el incremento de apoptosis en dichas regiones.⁵⁴ De manera interesante, tres días de recuperación tras la PSMOR son suficientes para que dichos cambios sean revertidos (apoptosis en menor grado).^{53,54} De acuerdo con lo anterior, el sueño probablemente previene el daño neuronal a través del mantenimiento de la integridad celular y la supervivencia neuronal mediante la conservación de las proteínas citoesqueléticas existentes,⁵⁴ la regulación de la expresión de proteínas anti-/pro-apoptóticas^{54,55} o a través de la expresión de genes involucrados en el mantenimiento de diferentes procesos celulares (como son la síntesis de proteínas y de colesterol, la formación de vesículas sinápticas, la síntesis de enzimas antioxidantes, etc.)^{56,57} (Figura 3).

Asociado a lo anterior, se ha propuesto que durante el sueño debe ocurrir una restitución de la eficacia sináptica que se ha incrementado durante la vigilia como consecuencia de la interacción con el ambiente y del aprendizaje ocurrido durante esta fase^{58,59} ya que de lo contrario, el mantenimiento prolongado de una sinapsis impide que información innecesaria sea eliminada, además requerirá de mayor gasto energético⁴¹ lo cual, como se mencionó anteriormente, se traduce en mayor estrés oxidativo que finalmente afectará los fenómenos de plasticidad cerebral que ocurren durante el sueño y que son necesarios no sólo para la consolidación de la memoria⁶⁰⁻⁶² sino para el mantenimiento de las vías neuronales implicadas en procesos cerebrales adaptativos que ocurren en animales⁶³ y de manera interesante, en individuos que presentan algún tipo de daño cerebral, donde el sueño, que se encuentra aumentado en comparación con sujetos normales,^{64,65} parece tener un papel especial en la recuperación del daño motor, independientemente de la región cerebral que se encuentre afectada⁷⁻¹⁰ (Figura 3).

En relación a lo anterior, no resultaría extraño pensar que en la restauración cerebral que ocurre durante el sueño existe una participación importante de neurotrofinas (moléculas que favorecen el desarrollo neuronal y facilitan la eficacia sináptica). De acuerdo a sus características como factores inductores de sueño (por ejemplo, que exista a nivel cerebral mayor concentración durante la vigilia [y la PTS] que durante el sueño), las neurotrofinas probablemente están actuando de manera activa durante la vigilia y no durante el sueño, por lo que la restauración neuronal que ocurre durante el sueño no puede ocurrir a través de esta vía.⁶⁶ Sin embargo, es posible que durante el sueño se sintetice o restaure parte de la maquinaria necesaria (receptores, por ejemplo) para que las neurotrofinas actúen y así promover la supervivencia neuronal, es decir, es necesaria una participación conjunta de la vigilia y el

sueño para que la restauración cerebral pueda llevarse a cabo.⁶⁶

Finalmente, estudios recientes han demostrado que situaciones de hipoxia neuronal o de isquemia cerebral inducen un incremento en la expresión de neuroglobinas^{67,68} (globinas presentes principalmente en tejido nervioso, donde son sintetizadas normalmente y de manera exclusiva por neuronas de diferentes regiones, entre ellas el tálamo, el hipotálamo, el LC y los núcleos PPT/LDT⁶⁹⁻⁷²), las cuales desempeñan una función neuroprotectora ante dichas condiciones^{73,74} posiblemente a través de la difusión de oxígeno al interior celular, la regeneración de NAD⁺ bajo condiciones anaerobias (para mantener la glucólisis) o por la degradación de especies reactivas al oxígeno⁷⁵ (Figura 3). El hecho de que las neuroglobinas jueguen un papel importante en la recuperación del cerebro dañado, que éstas sean sintetizadas de manera normal en regiones cerebrales involucradas en la regulación del sueño⁶⁹ y, como se mencionó anteriormente, que los pacientes con daño cerebral presenten mayor cantidad de sueño,^{64,65} en conjunto, hace pensar que la síntesis de estas proteínas sea una manera por la cual el sueño podría favorecer la restauración cerebral; sin embargo, éste es un tema que aún falta por investigar con mayor detenimiento.

CONCLUSIÓN

La función biológica del sueño es un tema que ha sido ampliamente estudiado; sin embargo, a pesar de la gran cantidad de información que existe, aún no hay un consenso sobre ¿por qué se tiene la necesidad de dormir? A nivel celular se conoce poco acerca del papel que tiene el sueño en la conservación de la integridad celular tanto en condiciones de salud como de daño neuronal.⁷⁶ Por lo tanto, vale la pena continuar con la búsqueda de los procesos involucrados en la restauración tanto física como cerebral que ocurren (ya sea de manera exclusiva o complementaria) durante el sueño y que de alguna manera hacen que después de una noche de sueño un individuo tenga mayor capacidad para afrontar los cambios del medio en que se desenvuelve y que en cierto modo arriesgan su supervivencia.

AGRADECIMIENTOS

EAP agradece la beca para estudios de posgrado otorgada por CONACYT, con número de becario 215331.

REFERENCIAS

1. Drummond SPA, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: S68-73.

2. Smith ME, McEvony LK, Gevins A. The impact of moderate sleep loss on neurophysiologic signals during working-memory task performance. *Sleep* 2002; 25: 784-94.
3. Nilsson JP, Söderstrom M, Karlsson AU, Lekander M, Åkerstedt T, Erixon Lindroth N, et al. Less effective executive functioning after one night's sleep deprivation. *J Sleep Res* 2005; 14: 1-6.
4. Rampin C, Cespuglio R, Chastrette N, Jouvet M. Immobilization stress induces a paradoxical sleep rebound in rat. *Neurosci Lett* 1991; 126: 113-8.
5. Hayashi M, Watanabe M, Hori T. The effects of a 20-min nap in the mid-afternoon on mood, performance and EEG activity. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 272-9.
6. Backhaus J, Junghanns K. Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med* 2006; 7: 508-12.
7. Gomez Beldarrain M, Astorgano AG, Gonzalez AB, Garcia-Monco JC. Sleep improves sequential motor learning and performance in patients with prefrontal lobe lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 245-52.
8. Siengsukon CF, Boyd LA. Sleep enhances implicit motor skill learning in individuals poststroke. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 1-12.
9. Siengsukon CF, Boyd LA. Sleep to learn after stroke: Implicit and explicit off-line motor learning. *Neurosci Lett* 2009; 451: 1-5.
10. Siengsukon CF, Boyd LA. Sleep enhances off-line spatial and temporal motor learning after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 327-35.
11. Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatry Clin North Am* 2006; 29: 841-5.
12. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1187-204.
13. García-García F, Corona-Morales A. Bases biológicas del ciclo vigilia-sueño. En: Caba M (ed.). *Bases celulares y moleculares de los ritmos biológicos*. México: Universidad Veracruzana; 2008, p. 127-38.
14. Dobato-Ayuso JL, Barriga-Hernández FJ, Pareja-Grande JA. EEG normal durante el sueño. En: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM (eds.). *Manual de electroencefalografía*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002, p. 43-50.
15. Carskadon M, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005, p. 13-23.
16. Gala FJ, Lupiani-Giménez M, Guillén C, Gómez-Sanabria A, Lupiani-Cerdeira N, Roa JM. El sueño normal: perspectivas actuales. *C Med Psicosom* 2003; 67/68: 7-19.
17. Steriade M. Active neocortical processes during quiescent sleep. *Arch Ital Biol* 2001; 139: 37-51.
18. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 2006; 21: 482-93.
19. Chase MH, Morales FR. The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. *Annu Rev Psychol* 1990; 41: 557-84.
20. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 454-5.
21. Alóe F, Pinto de Acevedo A, Hasan R. Sleep-wake cycle mechanisms. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27(Suppl. 1): 33-9.
22. Sakai K, Koyama Y. Are there cholinergic and non-cholinergic paradoxical sleep-ON neurons in the pons? *Neuroreport* 1996; 7: 2449-53.
23. Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical sleep. *Arch Ital Biol* 2001; 139: 93-107.
24. Datta S, Siwek DF. Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *J Neurosci Res* 2002; 70: 611-21.
25. Drucker-Colín 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.
26. García-García F, Beltrán-Parral L, Jiménez-Anguiano A, Vega-González A, Drucker-Colín R. Manipulations during forced wakefulness have differential impact on sleep architecture, EEG power spectrum, and Fos induction. *Brain Res Bull* 1998; 47: 317-24.
27. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* 1989; 12: 13-21.
28. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Stewart DR, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J Physiol* 2003; 549: 563-71.
29. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Methippara M, Greiffenstein R, Szymusiak R, McGinty D. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2111-6.
30. Guzmán-Marín R, Bashir T, Suntsova N, Szymusiak R, McGinty D. Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience* 2007; 148: 325-33.
31. García-García F, Calzada Romero E, Aguilar Rosas G, Millán-Aldaco D, Juárez Aguilar E, Drucker Colín R. Neurogenesis and sleep deprivation: possible role of Growth Hormone. *Sleep* 2006; 29(Suppl. 1). Abstract.
32. Roman V, Van der Borght K, Leemburg SA, Van der Zee EA, Meerlo P. Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Res* 2005; 1065: 53-9.
33. Malik SW, Kaplan J. Sleep deprivation. *Prim Care* 2005; 32: 475-90.
34. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: a multi step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 246-54.
35. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 534-47.
36. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1987-91.
37. Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, et al. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* 2004; 27: 395-401.
38. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses* 1994; 43: 231-3.
39. Inoué S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res* 1995; 69: 91-6.
40. Mamelak M. Neurodegeneration, sleep, and cerebral energy metabolism: a testable hypothesis. *J Ger Psych Neurol* 1997; 10: 29-32.
41. Attwell D, Laughlin SB. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 21: 1133-45.
42. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
43. Joung IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-86.
44. Kannan K, Jain SK. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology* 2000; 7: 153-63.
45. Ikeda M, Ikeda-Sagara M, Okada T, Clement P, Urade Y, Nagai T, et al. Brain oxidation is an initial process in sleep induction. *Neuroscience* 2005; 130: 1029-40.
46. Komoda Y, Honda K, Inoué S. SPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstem of sleep-deprived rats, identified as oxidative glutathione. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990; 38: 2057-9.
47. D'Almeida V, Hipólido DC, Lobo LL, Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport* 1998; 9: 2853-6.
48. Singh R, Kiloung J, Singh S, Sharma D. Effect of paradoxical sleep deprivation on oxidative stress parameters in brain regions of adult and old rats. *Biogerontology* 2008; 9: 153-62.
49. Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport* 2002; 13: 1387-90.
50. Cirrelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Res* 1999; 840: 184-93.
51. Hipólido DC, Almeida VD, Roger R, Sergio T, Jose NN. Sleep deprivation does not affect indices of necrosis or apoptosis in rat brain. *Intern J Neurosci* 2002; 112: 155-66.
52. Eiland MM, Ramanathan L, Gulyani S, Gilliland M, Bergmann BM, Rechtschaffen A, et al. Increases in amino-cupric-silver staining of

- the supraoptic nucleus after sleep deprivation. *Brain Res* 2002; 945: 1-8.
53. Majumdar S, Mallick BN. Cytomorphometric changes in rat brain neurons after rapid eye movement sleep deprivation. *Neuroscience* 2005; 135: 679-90.
 54. Biswas S, Mishra P, Mallick BN. Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss. *Neuroscience* 2006; 142: 315-31.
 55. Montes-Rodríguez CJ, Alavez S, Soria-Gómez E, Rueda-Orozco PE, Guzmán K, Morán J, et al. BCL-2 and BAX proteins expression throughout the light-dark cycle and modifications induced by sleep deprivation and rebound in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2009; 87: 1602-9.
 56. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 2004; 41: 35-43.
 57. Mackiewicz M, Shockley KR, Romer MA, Galante RJ, Zimmerman JE, Naidoo N, et al. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol Genomics* 2007; 31: 441-57.
 58. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003; 62: 143-50.
 59. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 49-62.
 60. Tononi G, Cirelli C. Some considerations on sleep and neural plasticity. *Arch Ital Biol* 2001; 139: 221-41.
 61. Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to remember. *Neuroscientist* 2006; 12: 410-24.
 62. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med* 2007; 8: 331-43.
 63. Shank SS, Margoliash D. Sleep and sensorimotor integration during early vocal learning in a songbird. *Nature* 2009; 458: 73-7.
 64. Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, Kuna ST. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1526-32.
 65. Watson NF, Dikmen S, Machamer J, Doherty M, Temkin N. Hypersomnia following traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 363-8.
 66. Montes-Rodríguez CJ, Rueda-Orozco PE, Urteaga-Urías E, Aguilar-Roblero R, Prospero-García O. De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Rev Neurol* 2006; 43: 409-15.
 67. Schmidt-Kastner R, Haberkamp M, Schmitz C, Hankeln T, Burmester T. Neuroglobin mRNA expression after transient global brain ischemia and prolonged hypoxia in cell culture. *Brain Res* 2006; 1103: 173-80.
 68. Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 15306-11.
 69. Hundahl CA, Allen GC, Nyengaard JR, Dewilde S, Carter BD, Kelsen J, et al. Neuroglobin in the rat brain: localization. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 173-82.
 70. Hankeln T, Wystub S, Laufs T, Schmidt M, Gerlach F, Saaler-Reinhardt S, et al. The cellular and subcellular localization of neuroglobin and cytoglobin - A clue to their function? *IUBMB Life* 2004; 56: 671-9.
 71. Wystub S, Laufs T, Schmidt M, Burmester T, Maas U, Saaler-Reinhardt S, et al. Localization of neuroglobin protein in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2003; 346: 114-6.
 72. Burmester T, Weich B, Reinhardt S, Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 2000; 407: 520-3.
 73. Wang X, Liu J, Zhu H, Tejima E, Tsuji K, Murata Y, et al. Effects of neuroglobin overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2008; 39: 1869-74.
 74. Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3497-500.
 75. Burmester T, Hankeln T. Neuroglobin: A respiratory protein of the nervous system. *News Physiol Sci* 2004; 19: 110-3.
 76. García-García F, Drucker Colín R. *Sleep Factors*. In: Pandi-Perumal SR, Verster JC, Monti JM, Lader M, Langer SZ (eds.). *Sleep Disorders: Diagnosis and Therapeutics*. UK: Informa Healthcare; 2008, p. 125-32.



Correspondencia: Dr. Fabio García-García
 Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana
 Av. Luis Castelazo Ayala s/n. Col. Industrial Ánimas
 91190, Xalapa, Ver.
 Tel.: +52 (228) 8418-925
 Fax: +52 (228) 8418-926
 Correo electrónico: fgarcia@uv.mx