

El sueño: fisiología y homeostasis

The sleep: Physiology and homeostasis

Dora Nancy Padilla-Gil^{1*}

¹Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Biología, San Juan de Pasto, Colombia.

*Correspondencia: dnpadilla@udenar.edu.co

Recepción: 15 Enero 2023 | Aprobación: 12 Abril 2023 | Publicación: 25 mayo 2023

RESUMEN

Todos los animales disponen de mecanismos fisiológicos y homeostáticos para generar, mantener, ajustar y sincronizar los ciclos endógenos/exógenos del sueño. Varias áreas del cerebro intervienen en la activación y regulación de los ciclos sueño/vigilia y su sincronía con el ciclo luz/oscuridad. Toda esta actividad fisiológica está incluida en el reloj biológico (o ritmo circadiano) de cada animal, el cual está modulado por genes, proteínas, y neurotransmisores. El sueño se relaciona con los procesos de recuperación o reparación, mantenimiento y restauración de la eficacia de todos los sistemas del organismo, principalmente de los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico. Dada la importancia del sueño tanto para los animales como para los humanos, esta revisión presenta una reseña sobre la fisiología y homeostasis del sueño, documentada a través de bibliografía científica publicada en los últimos cinco años (2017-2022), en revistas científicas como Science y Nature, de las bases de datos PubMed, Science Direct, o clasificadas en Scimago. El sueño está regulado por factores exógenos y endógenos, en estos últimos son actores principales los neurotransmisores (serotonina, histamina), neuromoduladores (noradrenalina), hormonas (sistema orexina/hipocretina, melatonina), el sistema glinfático y los genes que activan las diferentes vías de señalización para que funcione en forma óptima las neuronas y la glía del encéfalo.

Palabras clave: Cerebro; homeostasis; melatonina; neurotransmisores; ondas lentas del sueño; reloj circadiano; ritmo circadiano; sistema glinfático; sueño REM.

ABSTRACT

All animals have physiological and homeostatic mechanisms to generate, maintain, adjust and synchronize the endogenous/exogenous cycles sleep. Various areas of the brain are involved in the activation and regulation of the sleep/wake cycle and its synchrony with the light/dark cycle. All this activity is included in the biological clock (or circadian rhythm) of each animal, the which is modulated by genes, proteins and neurotransmitters. The sleep is related to the recovery or repair processes, maintenance and restoration of the efficiency of all the body systems, mainly of the nervous, endocrine and immune systems. Given the importance of the sleep for both the animals and humans, this article presents a review about the physiology and homeostasis sleep documented through scientific bibliography published in the last five years (2017-2022), in scientific journals such as Science and Nature, the databases PubMed, Science Direct, or the Scimago journal rankings. The sleep is regulated by exogenous and endogenous factors, in the latter are main actors the neurotransmitters (serotonin, histamine), neuromodulators (noradrenaline), hormones (orexin/hypocretin system, melatonin), glymphatic system, and genes that active the different signaling pathways so that neurons and glial cells in the brain work optimally.

Keywords: Brain; circadian clock; circadian rhythms; glymphatic system; homeostasis; melatonin; neurotransmitters; REM sleep; slow wave sleep.

Como citar (Vancouver).

Padilla-Gil DN. El sueño: fisiología y homeostasis. Rev Colombiana Cienc Anim. Recia. 2023; 15(1):e985. <https://doi.org/10.24188/recia.v15.n1.2023.985>

INTRODUCCIÓN

Todos los Bilateria presentan tejido nervioso, órganos y en mayor o menor complejidad un sistema nervioso central (SNC); los sistemas nervioso y endocrino controlan toda la actividad del organismo y su respuesta a estímulos. El sueño es una actividad organizada asociada tanto a la reducción de la respuesta a estímulos, como a la disminución muscular y a la restauración de la eficacia de los sistemas inmunológico, nervioso, esquelético y muscular; caracterizado por su reversibilidad; además, está regulado por mecanismos circadianos y homeostáticos, los cuales se alinean entre sí (1,2).

Una de las actividades más importantes de los animales (AA) y que ocupa un buen tiempo del ritmo circadiano, sincronizado con el ciclo luz/oscuridad es el sueño. Los mecanismos moleculares que promueven sueño/vigilia (S/V) dependen de sistemas de señalización de neuropéptidos/receptores, los cuales son expresados por neuronas (N) particulares (3).

Dormir hace parte de la vida de todos los AA, es necesario para un funcionamiento saludable del cerebro, y asegura el aprendizaje y la memoria (A/M) (4). Igualmente, el conservar la energía durante el sueño, puede ser adaptativo para satisfacer otras necesidades fisiológicas. Actualmente se plantea el papel del sueño para permitir o facilitar la neurogénesis, en conexión con la plasticidad del hipocampo (Hc), cognición y estado de ánimo (1,5).

Respecto a la relación, sueño y ahorro de energía, se demuestra en los colibríes quienes experimentan un reposo nocturno, con duración variable desde periodos cortos a toda la noche; v. g. *Calypte anna*, cuyo sueño cubre más del 87,5% de la noche (6). Durante el sueño la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y el metabolismo se reducen de manera significativa (6,7). El sueño y su duración es clave, para el ahorro de energía de un 65 a 92% por hora (8). El colibrí *Metallura phoebe* de los Andes peruanos, durante el sueño disminuye su temperatura corporal a 3,26 °C; su frecuencia cardíaca diurna de 1200 latidos/minuto pasa a 40 lat/min, con un ahorro de energía hasta del 95% (9).

El sueño mantiene la normalización y la fuerza sináptica durante la vigilia en ratones jóvenes, cuando el cerebro está en crecimiento (10). Asimismo, beneficia el rendimiento cognitivo de las aves, desde temprana edad (11). Hay evidencias en aves v. g. en pinzones cebra juveniles *Taeniopygia guttata* y en estorninos adultos *Sturnus vulgaris*, de la importancia del sueño en el aprendizaje de cantos (12).

En bebés humanos el sueño contribuye a la maduración del cerebro, mejora el A/M, las habilidades cognitivas y el desarrollo del lenguaje. En los niños y adolescentes contribuye al desarrollo físico, cognitivo, socioemocional y del comportamiento (13,14). El sueño está enlazado al desarrollo, tanto de la corteza prefrontal, responsable tanto del proceso cognitivo superior, como de habilidades cognitivas y sociales (15,16,17).

Los humanos (HH) duermen alrededor de un tercio de sus vidas, buena parte de los primates duermen casi la mitad de su vida, pero otros AA, duermen más de la mitad de sus vidas; v. g., los murciélagos y las zarigüeyas casi todo el día (18-20 h de las 24 h); las abejas dedican más tiempo a dormir que a realizar otras tareas (18,19,20). Por consiguiente, el tiempo dedicado a satisfacer esta necesidad biológica es diferente por especie. Igualmente, las jirafas y los elefantes (3-4 h de las 24 h) disponen de una cantidad limitada de sueño, respaldado por varias mutaciones genéticas, que le confieren al fenotipo un sueño corto. El tiempo de sueño para los mamíferos carnívoros es mayor, le siguen los omnívoros y por último los herbívoros (1,21).

Dada la relevancia del sueño en la vida de los AA y teniendo en cuenta que, dentro de los pilares de la vida sana del HH se contempla entre otros, la alimentación, el sueño y el ejercicio (22); se plantea esta revisión cuyo objetivo es informar sobre la fisiología y homeostasis del sueño, destacando sus fases e importancia.

La información presentada se basa en la búsqueda, de las temáticas afines con el sueño, ritmos circadianos, cronotipos y trastornos del sueño, con aportes significativos de revistas científicas como Science y Nature, o clasificadas en Scimago: Current Biology, eLife, Frontiers in Neuroscience y Journal of Neuroscience; o pertenecientes a las bases de datos PubMed o Science Direct; inclusive revistas

de acceso abierto: Cell Press y MDPI, la revisión se acoto principalmente a las publicaciones de los últimos cinco años (2017-2022).

Generalidades

Para comprender la actividad del sueño en los AA es necesario precisar el punto de partida que es el SNC y la evolución del encéfalo en los vertebrados, quienes disponen de un plan estructural similar. En los amniotas la similitud estructural y fisiológica es mayor en los reptiles y mamíferos, donde se evidencia el desarrollo de la corteza cerebral. A diferencia de los anteriores vertebrados, las aves divergen en la estructura del telencéfalo, por tanto, muestran cambios en los circuitos y redes neuronales.

En contraposición a los vertebrados los taxones de invertebrados Bilateria, aunque poseen un SNC, difieren en su desarrollo evolutivo entre sí. Los más estudiados y con referentes en esta temática son el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, la abeja *Apis mellifera* y algunos moluscos como los cefalópodos.

Muchos genes, neurotransmisores y mecanismos moleculares, implicados en las redes neuronales del proceso y regulación de la actividad del sueño, son similares o análogos en invertebrados y vertebrados (23). Los mecanismos del sueño y el reloj circadiano son evolutivamente antiguos y muy conservados (23).

Fisiología del sueño

El reloj biológico de los vertebrados, componente endógeno, esta mediado por las N gabaérgicas del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que a su vez modifica su actividad, dependiendo del componente exógeno ambiental, del ciclo diario luz/oscuridad (22). Por tanto, el núcleo supraquiasmático e hipotálamo dorsomedial sincronizan y controlan el S/V (22).

En el sueño cerebral en vertebrados y HH hay dos fases: REM y NREM, el primero se caracteriza por movimientos oculares rápidos, también llamado paradójico, constituye el 20% del sueño; y el segundo sin movimientos oculares rápidos, representa un 80% del sueño y se caracteriza por ser profundo con actividad alta de ondas lentas (OL) (24,25).

En los vertebrados al parecer surgieron estas fases hace 300 Ma en el ancestro de reptiles y mamíferos, cuando pasaron a colonizar la tierra. Así lo sugieren Norimoto et al (26) quienes detectaron áreas, donde se generan este tipo de ondas durante el sueño en el dragón barbudo australiano *Pogona vitticeps* y en la tortuga *Trachemys scripta*.

En los HH el sueño REM es promovido por las N gabaérgicas del hipotálamo lateral. Por su parte, NREM es promovido por las N gabaérgicas de la corteza hipotálamo lateral y de la zona incerta y parafacial del bulbo raquídeo. Las N talámicas reticulares (TRN) y talamocorticales establecen un ciclo oscilatorio, el cual inicia con la producción de parvalbúmina por parte de TRN, que estimula a las N neuronas talamocorticales y luego a la corteza cerebral, para posteriormente rebotar al TRN; esto genera tanto los husos del sueño (11-16 Hz), como el cambio de NREM a REM (27,28).

En la fase REM de HH se pueden manifestar pesadillas, las cuales ocurren esporádicamente; y a veces se manifiestan con sudoración, movimientos de las piernas, dificultad para respirar; al mismo tiempo pueden tener emociones como tristeza, ira, miedo y vergüenza (29).

En el sueño profundo del HH prevalecen las OL, con mayor amplitud, denominadas ondas delta con registro en el electroencefalograma animal y HH entre 0,3 a 4 Hz; en la corteza frontal con rango entre 0,5 a 1,5 Hz y en el tálamo 1,5-4 Hz. Por otra parte, están las ondas agudas del hipocampo (Hc) (70-200 Hz), que ocurren esporádicamente y coinciden con un aumento temporal, de la conectividad en todo el cerebro. Tanto las OL como las agudas son coordinadas por el claustró, quien regula el sueño en los reptiles y mamíferos. El claustró se ubica en el prosencéfalo y coordina las OL de la corteza frontal y las ondas agudas del Hc, lo cual se manifiesta en la dinámica particular del sueño NREM (22,26,30).

Las ondas delta están implicadas en la regulación del metabolismo celular, reparación del ADN, regulación endocrina, consolidación de la memoria (M), y función inmunológica. Las etapas del sueño profundo NREM, cuentan con estados estables cardio-respiratorios y están vinculadas, con la eliminación glifática, de proteínas tóxicas en vertebrados y HH (22,24,25,31).

Las OL facilitan el afianzamiento de la M y su función cambia en las diferentes etapas de la vida, v. g., en HH la consolidación de la M declarativa y de motricidad gruesa dependiente del sueño, mejora al pasar de la niñez a la adolescencia y aumenta progresivamente hasta la adultez temprana. Este aprendizaje requiere de la integración de las estructuras corticales y extracorticales, asociadas a la reactivación de la M del Hc durante el sueño; donde se coordinan y acoplan las OL-huso; y se conduce la información subcortical a la corteza para su almacenamiento a largo plazo (13,14).

De nuevo, la microestructura de las OL cambia con la edad, con disminución de ondas de mayor amplitud y fragmentación de las OL en ancianos; en correspondencia tanto con el déficit de sueño, y con la reducción de la M en adultos de mediana edad y mayores. En efecto, la calidad del sueño decrece con el envejecimiento incluso, hay individuos que después de los 60 años, rara vez entran en sueño profundo NREM (31). En ratones viejos hubo reducción del sueño REM, sin embargo, en la fase activa aumentó el sueño NREM y disminuyó la vigilia (25,32,33,34).

En los ratones y HH hay diferencias en el sueño; en el HH, la fase primaria del sueño es nocturna, los patrones de sueño con duración entre 6 a 8 horas, pasan por 4 a 6 ciclos de sueño NREM y REM. En los roedores su fase primaria de sueño es diurna, los ciclos son más cortos y ocurren periódicamente en las 24 horas del día, con episodios de sueño de día/noche, entre 2 a 4 minutos (35).

A diferencia de los mamíferos terrestres antes descritos, las aves, si bien comparten los mismos patrones de sueño con los primeros, difieren en otros aspectos como el hecho de tener un sueño REM más corto; con periodo inferior a 10 s y las OL categorizadas en bihemisféricas, actúan los dos hemisferios cerebrales o unihemisféricas, con un solo hemisferio comprometido (2); en esta última, un ojo puede estar abierto y el otro cerrado durmiendo; condición que constituye una ventaja, al simultáneamente estar en vigilia/sueño o alerta/descanso mientras se está en actividad, por ejemplo en vuelo. El origen de las OL parece ser el hiperpalio de las aves, aunado a las funciones visuales y somatosensoriales (2). Sin embargo, Van der Meij et al (36) sugieren el origen de NREM en el tálamo. Por otro lado, la actividad migratoria en las aves desencadena una serie de comportamientos y mecanismos fisiológicos que afectan el sueño (37).

Los mamíferos marinos muestran un patrón de sueño similar a las aves, respecto a la disminución o ausencia del sueño REM y a la regulación uni/bihemisférico del sueño NREM. En los cetáceos (delfines, ballenas), los sirenios (manatíes) y pinnípedos (lobo marino) tienen OL unihemisféricas y al igual que las aves, mantienen asimetría ocular. Durante el sueño los mamíferos marinos están activos, por ejemplo, el delfín *Tursiops truncatus*, flota o descansa en el fondo, nada en una sola dirección, incluso cuando su regulación es unihemisférica. El estado ocular asimétrico facilita, tanto el movimiento como la vigilancia visual (1,38,39).

Por su parte los cefalópodos como *Octopus insularis* cuentan con dos fases del sueño análogas a los amniotas, un sueño tranquilo con mayor duración y un sueño activo periódico, con secuencia cíclica de sueño tranquilo a activo. El sueño activo es parecido a REM descrito para *Sepia officinalis* con similitud al sueño REM de mamíferos (40).

Homeostasis del sueño

En la regulación y homeostasis del sueño actúan muchos bucles y circuitos, que van desde la activación de los genes, la expresión de péptidos y la coordinación de varios sistemas, los cuales permiten el inicio y mantenimiento del sueño. Aquí se esbozan algunos de estos mecanismos reguladores del sueño como son los sistemas: orexina/hipocretina (O/H), la melatonina, serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, colinérgico e histaminérgico, y el sistema glifático (SG).

El sueño es impulsado por el aumento secuencial de la adenosina y el óxido nítrico durante la vigilia (22). La adenosina es un producto del metabolismo del ATP de N y neuroglia; y ejerce control homeostático sobre el circuito S/V (41).

El sueño REM es regulado por las N del O/H y por la hormona concentradora de melatonina, ambas vinculadas al hipotálamo. El O/H esta genéticamente determinado y funciona principalmente suprimiendo el sueño (22).

El O/H, es necesario para la estabilización del S/V y modulación de diferentes neurotransmisores de este ciclo. Se proyecta desde el hipotálamo a todo el SNC, médula y motoneuronas. Las N excretoras de hipocretina se activan para promover la vigilia, la inhibición de la aparición de REM, la reducción de NREM y la regulación del tono muscular (42, 43); por ejemplo, en perros el ejercicio aunado al aumento del tono muscular, se mantuvo en relación directa con el aumento de hipocretina (42,43,44). Constituye un centro modulador de neurotransmisores como dopamina, norepinefrina, acetilcolina (ACh), histamina, neuropéptido S, galanina y hormona concentradora de melatonina (43,45,46).

Por otra parte, el pez *Astyanax mexicanus*, habitante de las cavernas ha reducido la actividad del sueño un 80%, incluso con 2 h de sueño por día; ligado al aumento de N del O/H; con expresión diferencial de genes exclusivos de estas poblaciones; esto evidencia cambios genéticos/neuronales/metabólicos que inciden en la evolución de la pérdida de sueño (47,48).

Con respecto a la melatonina, deriva del aminoácido triptófano y es secretada por la glándula pineal y la retina; controla los ritmos circadianos y promueve el sueño. Los receptores (MT) de esta hormona, se encuentran en el núcleo supraquiasmático (MT1) y en el TRN (MT2) (20). La melatonina experimenta un pico en la noche y desciende en el día; igual presenta diferencias individuales en los HH respecto a la edad y sexo, así como cambios a lo largo de la vida. Juega también un papel en los procesos de envejecimiento, respuesta al estrés e inmunidad (22,49,50). La melatonina activa un canal de potasio, a través de un receptor específico acoplado a la proteína G, así lo determinaron Niu et al (51) en *C. elegans*.

La melatonina también se expresa en el sistema cardiovascular, corazón, músculo, riñón, piel, donde se ubica un tercer receptor (MT3) (52). En el intestino se hallan los tres receptores de la melatonina, incluyendo hígado y vesícula biliar; por tanto, se asume una interacción entre cerebro-intestino (49,52) y los procesos de regulación sinérgicos vinculados con el metabolismo/sueño.

El sistema serotoninérgico es otro regulador del ciclo S/V, del estado de ánimo y tolerancia al dolor. La serotonina (5-HT) es el neurotransmisor, el cual cuenta con un mínimo de 14 receptores diferentes; uno de los receptores más estudiado es 5-HT_{1A}R, acoplado a la proteína G; y se encuentra en los núcleos del rafe central y medio (53,54). El circuito neuronal hipotalámico-rombencéfalo se evidenció en el pez cebra (*Danio rerio*) para mantener los niveles de sueño normales, vinculados con las N del hipotálamo, que sintetizan el neuropéptido VF, con el fin de promover el sueño, a través de la activación de las N de los núcleos del rafe serotoninérgico (55).

El sistema noradrenérgico del núcleo cerúleo en el rombencéfalo de todos los vertebrados, mejor conocido en los mamíferos, constituye otro regulador del sueño (56,57), el núcleo cerúleo produce la noradrenalina (NA) la cual mantiene un perfil de aumento y disminución durante el sueño en sus dos fases; con niveles elevados de NA en el prosencéfalo durante NREM y supresión de NA en REM. Cambios disfuncionales en el núcleo cerúleo pueden conllevar al aumento de NA trayendo como consecuencia, primero, una hiper-excitabilidad la cual conduce a la fragmentación del sueño, característico de estados de estrés, envejecimiento o alteraciones del sueño por enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer; y segundo, puede cambiar la disminución de NA durante REM, trayendo como consecuencia la inhibición de la extinción de la M emocional (58).

La dopamina parece jugar un papel modulador inhibidor/activador de diferentes N del cerebro de *D. melanogaster*, de manera que su señalización, aumenta el sueño nocturno, cuando inerva un tipo específico de N del centro del sueño del cerebro y promueve la vigilia en N del reloj circadiano (10). En los mamíferos las N dopaminérgicas se ubican, en el área tegmental ventral y en el núcleo del rafe dorsal, y promueven la vigilia; su inhibición reduce la vigilia y aumenta la duración del sueño NREM

(59). Al parecer el aumento transitorio de la dopamina en la parte basolateral de la amígdala, durante NREM, termina este sueño, para dar paso a la fase REM (60).

El sistema colinérgico del prosencéfalo basal, actúa como regulador de funciones corticales tales como la alternancia S/V, la plasticidad, la atención, el A/M (61). En el Hc de ratón las N colinérgicas co-transmiten GABA (tipo P/Q) y ACh (tipo N), en vesículas separadas, a través de distintos canales de calcio, dependientes de voltaje, entre paréntesis el tipo de canal de calcio; y su regulación presináptica diferencial (inhibiendo/excitando) la actividad del Hc. La liberación de GABA por estas N colinérgicas, suprime las ondas agudas del Hc (61).

En ratones el inicio del sueño REM se activa con la ACh; luego procede una disminución de este neurotransmisor, conducente a la inactivación de los receptores muscarínicos/nicotínicos, para aumentar la actividad de las OL del Hc y de la corteza. Todo esto contribuye a la consolidación de la M motora procedimental (62). El sistema colinérgico presenta una red en el encéfalo que integra ACh alto/bajo, que regulan los cambios en el cerebro (activación/inhibición) para permitir la consolidación de la M; v. g. modulación baja de ACh ocasiona aumento de OL, disparo sincrónico de baja frecuencia, y debilitamiento sináptico general (63).

El sistema histaminérgico, actúa a través de la amina biogénica histamina, neurotransmisor y neuroregulador del SNC en procesos neuroinflamatorios (64). Los axones de las N histaminérgicas son proyectados desde el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior a todo el cerebro. En el SNC controla el ciclo S/V, el apetito y la recuperación de la M (65, 66). Los periodos de actividad están ligados con mayores niveles de histamina vs. los de descanso en el hipotálamo de ratones. Su disminución en el SNC se produce por la privación del sueño por estrés en ratones y trasciende en el deterioro de la M de trabajo, en la prueba del laberinto en Y (65). Varias neuropatías están ligadas a la disminución de la concentración de histamina, tanto en el hipotálamo como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (66).

El SG es otro regulador del sueño, se trata de una red que pone en movimiento el LCR y el líquido intersticial (LI), proceso coordinado por la glía, y red de neurotransmisores concomitantes con la función cardio-respiratoria. Su papel es muy importante en la eliminación de desechos metabólicos, drogas y toxinas del cerebro; regulación direccional del LI y en la inmunidad cerebral (22, 24, 25). Los astrocitos (Ast) junto con los vasos sanguíneos determinan tanto la forma del espacio perivascular, como el control del movimiento del líquido perivascular. Así pues, las OL cerebrales se sincronizan con el flujo de la sangre y el aumento del LCR en los ventrículos; lo cual permite la pulsación del LCR, con el consiguiente aumento de la actividad glifática e intersticial, durante el sueño (67, 68,69).

LCR es esencial para el sueño, permitiendo la eliminación de desechos metabólicos del encéfalo; está bajo el control del ritmo circadiano y de la acuaporina-4 localizada en los pies perivasculares de los Ast. Así mismo el SG duplica su función durante el sueño, concomitante con la expansión del espacio intersticial y del LI (24,68,70,71). La fase NREM del HH promueve el transporte del LCR en el encéfalo, impulsado por los ritmos cardiovasculares y respiratorios, de nuevo ligados con el proceso cerebral glifático (72).

El neuromodulador NA actúa sobre el SG; el descenso de los niveles de NA durante el sueño provoca la expansión del espacio extracelular con elevación de la tasa de depuración glifática, para lo cual desencadena la supresión del LCR del plexo coroideo y el aumento de la producción del LI (68); luego, disminuye la resistencia y aumenta la perfusión, lo que conlleva a incrementar la eliminación de sustancias de desecho del cerebro (68). Cabe destacar la homeostasis generada por la interacción de la NA entre el núcleo cerúleo y Ast, para conservar la limpieza de proteínas neurotóxicas, así como el mantenimiento de los procesos cognitivo y neurogénesis (73).

En el proceso de homeostasis, se destacan los Ast y la microglía (Mic) quienes, actúan en todo el SNC, especialmente en los núcleos basales, corteza entorrinal, corteza cerebral e Hc; intervienen en la expresión de varios genes; activan diversas vías de señalización a través de la activación/inhibición de receptores de membrana y canales iónicos; ajustan el metabolismo de monoaminas como dopamina y serotonina; inducen factores pro y antiinflamatorios; y eliminan y detienen la propagación de proteínas tóxicas a través de la proteólisis; v. g., los Ast y Mic regulan la vía de señalización de la adenosina;

los Ast disminuyen las concentraciones de las monoaminas antes indicadas, acumuladas durante la privación del sueño; además activan la eliminación endocítica de proteínas tóxicas como beta amiloide. Precisamente la expresión de la apolipoproteína $\epsilon 4$ por los Ast se liga con el déficit de eliminación de beta amiloide por endocitosis; lo cual constituye un factor de riesgo para la demencia, Alzheimer y se asocia a trastorno del sueño (68,74,75).

Por su parte la Mic participa tanto en la regulación de la respuesta inmunitaria como del flujo sanguíneo capilar cerebral en el Hc, núcleos basales y corteza cerebral, tanto en REM como en NREM y vigilia, en estos dos últimos no hay diferencia en dicho flujo (76). En la vigilia la Mic modula positivamente la liberación sináptica de glutamato. Durante el sueño regula positivamente los genes que participan en la homeostasis sináptica, regeneración y maduración de sinapsis, reparación de lesiones cerebrales y poda sináptica, lo cual contribuye a mantener los recuerdos, la función cognitiva y la plasticidad sináptica (75,76,77,78).

Se puede señalar el papel de la Mic en la regulación y mantenimiento de las redes perineuronales. Tanto el cerebro como el Hc disponen de estas redes que son estructuras de la matriz extracelular, las cuales rodean el soma y las sinapsis proximales de los subconjuntos neuronales. La red envuelve las N gabaérgicas que expresan parvalbúmina en el encéfalo y su aumento se evidencia en la noche en las áreas prelímbica, ínfraquímbica, de la corteza prefrontal, Hc, amígdala y núcleo TRN; asociadas con las funciones de la toma de decisiones, el aprendizaje, el procesamiento de la M a largo plazo; además participan en la protección de las N contra el estrés oxidativo (79).

Conjuntamente tanto Ast como Mic se encargan, de la fagocitosis de células no deseadas o apoptóticas y eliminación de desechos (v. g. mielina) en el SNC; a diferencia de la Mic, los Ast inician su actividad fagocítica más tarde, pero persiste por más tiempo (80). Con respecto a la señalización de Ca^{2+} astrocítica, es primordial para conservar las OL ininterrumpidas y los husos del sueño, importantes tanto para mantener la duración y profundidad del sueño como para el A/M; también el calcio astrocítico juega un papel en la respuesta compensatoria en la privación del sueño (77,81,82).

En la membrana plasmática de los Ast se encuentran los receptores del GABA, denominados gat, los cuales modulan su señalización, disminuyendo las concentraciones de este neurotransmisor, y activando otros que promueven la vigilia. Así lo demuestran Chaturvedi et al (83), en *D. melanogaster*.

Tanto la homeostasis adecuada del ciclo S/V y el sueño de calidad, contribuyen a facilitar la eliminación de las proteínas -amiloide y tau, en el LCR y el LI, causantes del Alzheimer en ratones y en HH (84); por tanto, el sueño protege al cerebro de esta enfermedad (84). A sí mismo, el SG/sueño/ α -sinucleína, se asocian para evitar los agregados de la última proteína, cuya acumulación provoca el Parkinson (85).

La actividad del SG disminuye con la vejez. En ratones viejos la depuración de este sistema se reduce en un 80-90%, con el aumento de acumulación de proteínas tóxicas y la pérdida de polarización de los canales de agua acuaporina-4; trayendo como consecuencia el lento intercambio LCR-LI, con el deterioro de la función glinfática (68).

El flujo sanguíneo cerebral y la regulación del intercambio de agua también dependen de la barrera hematoencefálica, cuya función disminuye con el envejecimiento, y está relacionada también con el Alzheimer y la enfermedad cerebral de vasos pequeños (69). Paralelamente la frecuencia respiratoria, la fuerza de las pulsaciones arteriales y la presión intracraneal disminuyen con la edad, aumentando la disfunción glinfática (68). Finalmente, la interrupción del sueño y la disminución de la duración del sueño en la senectud, afectan el buen funcionamiento de los Ast y la Mic (75).

En conclusión, el papel del sueño en la homeostasis de los AA es relevante para la recuperación y reparación de todos los sistemas, especialmente del SNC, inmunitario y endocrino. Todos los AA necesitan dedicar buena parte de sus vidas a esta actividad. En las aves y mamíferos está bien caracterizado los dos estados de sueño NREM (ondas lentas y agudas) y REM, ambos con patrones diferentes del tono muscular, del electroencefalograma, de las constantes fisiológicas y del comportamiento; igualmente estos amniotas han adoptado maneras de dormir según la activación de sus hemisferios cerebrales (sueño unihemisférico o bihemisférico).

El hipotálamo, TRN, hc, y la corteza cerebral, son áreas del encéfalo comprometidas con la sincronización y control del ciclo S/V; el hc conjuntamente con la corteza cerebral coadyuvan en la consolidación del A/M, especialmente relacionado con el almacenamiento de la M a largo plazo y la consolidación de la M motora procedimental, procesos asociados al sueño NREM.

En los últimos cinco años se están investigando nuevos mecanismos moleculares para establecer circuitos y redes neuronales que expliquen el inicio, mantenimiento, regulación y homeostasis del sueño. Actualmente hay avances significativos relacionados con el ensamble de redes neuronales y su interacción con los sistemas O/H, melatonina, de los neurotransmisores serotonina, dopamina, ACh, histamina; del neuromodulador NA y del SG/Ast/Mic, importante para la detoxificación del SNC.

Los trastornos del sueño en los AA incluidos los HH traen consecuencias que afectan la homeostasis del sueño y los mecanismos de regulación del ritmo circadiano y de la fisiología de los distintos sistemas. Igualmente, tienen relación directa con los procesos de envejecimiento, neuropatías, enfermedades neurodegenerativas y metabólicas.

REFERENCIAS

1. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. 2005; 437(7063):1264–1271. <https://doi.org/10.1038/nature04285>
2. Yadav A, Kumar R, Tiwari J, Kumar V, Rani S. Sleep in birds: Lying on the continuum of activity and rest. *Biol Rhythm Res*. 2017; 48(5):805–814. <https://doi.org/10.1080/09291016.2017.1346850>
3. Van der Auwera P, Frooninckx L, Buscemi K, Vance RT, Watteyne J, Mirabeau O, et al. RPamide neuropeptides NLP-22 and NLP-2 act through GnRH-like receptors to promote sleep and wakefulness in *C. elegans*. *Sci Rep*. 2020; 10(1):9929. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66536-2>
4. Helfrich-Förster C. Sleep in Insects. *Ann Rev Entomol*. 2018; 63(1):69–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-020117-043201>
5. Navarro-Sanchis C, Brock O, Winsky-Sommerer R, Thuret S. Modulation of Adult Hippocampal Neurogenesis by Sleep: Impact on Mental Health. *Front Neural Circuits*. 2017; 11(74). <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00074>
6. Spence AR, LeWinter H, Tingley MW. Anna's hummingbird (*Calypte anna*) physiological response to novel thermal and hypoxic conditions at high elevations. *J Exp Biol*. 2022; 225(10):jeb243294. <https://doi.org/10.1242/jeb.243294>
7. Krüger K, Prinzinger R, Schuchmann KL. Torpor and metabolism in hummingbirds. *Comp Biochem Physiol Part A: Physiol*. 1982; 73(4):679–689. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(82\)90275-4](https://doi.org/10.1016/0300-9629(82)90275-4)
8. Shankar A, Schroeder RJ, Wethington SM, Graham CH, Powers DR. Hummingbird torpor in context: Duration, more than temperature, is the key to nighttime energy savings. *J Avian Biol*. 2020; 51(5):jav.02305. <https://doi.org/10.1111/jav.02305>

9. Wolf BO, McKechnie AE, Schmitt CJ, Czenze ZJ, Johnson AB, Witt CC. Extreme and variable torpor among high-elevation Andean hummingbird species. *Biol Lett.* 2020; 16(9):20200428. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2020.0428>
10. Nagai H, de Vivo L, Marshall W, Tononi G, Cirelli C. Effects of Severe Sleep Disruption on the Synaptic Ultrastructure of Young Mice. *eNeuro.* 2021; 8(4):0077. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0077-21.2021>
11. Aulsebrook AE, Johnsson RD, Lesku JA. Light, Sleep and Performance in Diurnal Birds. *Clocks & Sleep.* 2021; 3(1):115–131. <https://doi.org/10.3390/clockssleep3010008>
12. Johnsson RD, Connelly F, Gaviraghi Mussoi J, Vyssotski AL, Cain KE, Roth TC, et al. Sleep loss impairs cognitive performance and alters song output in Australian magpies. *Sci Rep.* 2022; 12(1):6645. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10162-7>
13. Hahn MA, Heib D, Schabus M, Hoedlmoser K, Helfrich RF. Slow oscillation-spindle coupling predicts enhanced memory formation from childhood to adolescence. *ELife.* 2020; 9:e53730. <https://doi.org/10.7554/eLife.53730>
14. Hahn MA, Bothe K, Heib D, Schabus M, Helfrich RF, Hoedlmoser K. Slow oscillation–spindle coupling strength predicts real-life gross-motor learning in adolescents and adults. *ELife.* 2022; 11:e66761. <https://doi.org/10.7554/eLife.66761>
15. Alrousan G, Hassan A, Pillai AA, Atrooz F, Salim S. Early Life Sleep Deprivation and Brain Development: Insights From Human and Animal Studies. *Front Neurosci.* 2022; 16:833786. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.833786>
16. Hernandez-Reif M, Gungordu N. Infant sleep behaviors relate to their later cognitive and language abilities and morning cortisol stress hormone levels. *Infant Behav Dev.* 2022; 67:101700. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2022.101700>
17. Schlieber M, Han J. The Role of Sleep in Young Children’s Development: A Review. *J Genet Psychol.* 2021; 182(4):205–217. <https://doi.org/10.1080/00221325.2021.1908218>
18. Campbell SS, Tobler I. Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci Biobehav Rev.* 1984; 8(3):269–300. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(84\)90054-X](https://doi.org/10.1016/0149-7634(84)90054-X)
19. Klein K, Busby MK. Slumber in a cell: honeycomb used by honeybees for food, brood, heating and sleeping. *PeerJ.* 2020; 8:e9583 <https://doi.org/7717/peerj.9583>
20. Samson DR, Vining A, Nunn CL. Sleep influences cognitive performance in lemurs. *Anim Cogn.* 2019; 22(5):697–706. <https://doi.org/10.1007/s10071-019-01266-1>
21. Geissmann Q, Beckwith EJ, Gilestro GF. Most sleep does not serve a vital function: Evidence from *Drosophila melanogaster*. *Sci Adv.* 2019; 5(2):9253. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau9253>
22. Brown RE, Spratt TJ, Kaplan GB. Translational approaches to influence sleep and arousal. *Brain Res Bull.* 2022; 185:140–161. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.05.002>
23. Fernandez-Chiappe F, Hermann-Luibl C, Peteranderl A, Reinhard N, Senthilan PR, Hieke M, et al. Dopamine Signaling in Wake-Promoting Clock Neurons Is Not Required for the Normal Regulation of Sleep in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 2020;40(50):9617–9633. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1488-20.2020>
24. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Sci.* 2019; 366(6465):628–631. <https://doi.org/10.1126/science.aax5440>

25. Guo D, Thomas RJ, Liu Y, Shea SA, Lu J, Peng CK. Slow wave synchronization and sleep state transitions. *Sci Rep.* 2022; 12(1):7467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11513-0>
26. Norimoto H, Fenk LA, Li HH, Tosches MA, Gallego-Flores T, Hain D, et al. A claustrum in reptiles and its role in slow-wave sleep. *Nature.* 2020; 578(7795):413–418. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1993-6>
27. Bandarabadi M, Herrera CG, Gent TC, Bassetti C, Schindler K, Adamantidis AR. A role for spindles in the onset of rapid eye movement sleep. *Nat Commun.* 2020; 11(1):5247. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19076-2>
28. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin Knockout Mice. *Cell.* 1999; 98(4):437–451. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81973-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81973-X)
29. Gazerani P. Nightmares in Migraine: A Focused Review. *Behav Sci.* 2021; 11(9):122. <https://doi.org/10.3390/bs11090122>
30. Nitzan N, Swanson R, Schmitz D, Buzsáki G. Brain-wide interactions during hippocampal sharp wave ripples. *Proc Natl Acad Sci.* 2022; 119(20):e2200931119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2200931119>
31. Salehpour F, Khademi M, Bragin DE, DiDuro JO. Photobiomodulation Therapy and the Glymphatic System: Promising Applications for Augmenting the Brain Lymphatic Drainage System. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6):2975. <https://doi.org/10.3390/ijms23062975>
32. Russell JK, Bubser M, Newhouse PA, Lindsley CW, Jones CK. Age and circadian rhythm-dependent effects of M₁ muscarinic acetylcholine receptor positive allosteric modulators and donepezil on sleep-wake architecture and arousal. *Alzheimers Dement.* 2021; 17(S9). <https://doi.org/10.1002/alz.057851>
33. Schneider J, Lewis PA, Koester D, Born J, Ngo HVV. Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep.* 2020; 43(12):zsa111. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa111>
34. Vanderlinden J, Boen F, Puyenbroeck SV, van Uffelen JGZ. The effects of a real-life lifestyle program on physical activity and objective and subjective sleep in adults aged 55+ years. *BMC Public Health.* 2022; 22(1):353. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12780-210.1016/j.bcp.2021.114438>
35. Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, Oster H, Videnovic A, Rawashdeh O. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models. *Mol Neurodegener.* 2022; 17(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00504-w>
36. Van der Meij J, Martinez-Gonzalez D, Beckers GJL, Rattenborg NC. Neurophysiology of avian sleep: comparing natural sleep and isoflurane anesthesia. *Front Neurosci.* 2019; 13:262. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00262>
37. Yadav A, Tiwari J, Vaish V, Malik S, Rani S. Migration gives sleepless nights to the birds: A study on a Palearctic–Indian migrant, *Emberiza bruniceps*. *J Ornithol.* 2021; 162(1):77–87. <https://doi.org/10.1007/s10336-020-01829-x>
38. Kendall-Bar JM, Vyssotski AL, Mukhametov LM, Siegel JM, Lyamin OI. Eye state asymmetry during aquatic unihemispheric slow wave sleep in northern fur seals (*Callorhinus ursinus*). *PloS one.* 2019; 14(5):e0217025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217025>
39. Lyamin OI, Mukhametov LM, Siegel JM. Sleep in the northern fur seal. *Curr Opin Neurobiol.* 2017; 44:144–151. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.009>

40. Medeiros SL de S, Paiva MMM de, Lopes PH, Blanco W, Lima FD de, Oliveira JBC, et al. Cyclic alternation of quiet and active sleep states in the octopus. *iScience*. 2021; 24(4):102223. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102223>
41. Carús-Cadavieco M, De Andrés I. Adenosina y control homeostático del sueño. Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño. *Rev Neurol*. 2012; 55:413–420. <https://neurologia.com/articulo/2012258>
42. Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep Problems in Narcolepsy and the Role of Hypocretin/Orexin Deficiency. En: Steiner MA, Yanagisawa M, Clozel M, editors. *Front Neurol Neurosci*. S. Karger AG. 2021; 45:103–116. <https://doi.org/10.1159/000514959>
43. Wu MF, John J, Maidment N, Lam HA, Siegel JM. Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 283(5):1079–1086. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00207.2002>
44. Zhao P, You Y, Wang Z, Zhou Y, Chai G, Yan G, et al. Orexin A peptidergic system: Comparative sleep behavior, morphology and population in brains between wild type and Alzheimer's disease mice. *Brain Struct Funct*. 2022; 227(3):1051–1065. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02447-w>
45. Jacobson LH, Hoyer D, Lecea L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J Intern Med*. 2022; 291(5):533–556. <https://doi.org/10.1111/joim.13406>
46. Shen YC, Sun X, Li L, Zhang HY, Huang ZL, Wang YQ. Roles of Neuropeptides in Sleep-Wake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9):4599. <https://doi.org/10.3390/ijms23094599>
47. Jaggard JB, Stahl BA, Lloyd E, Prober DA, Duboue ER, Keene AC. Hypocretin underlies the evolution of sleep loss in the Mexican cavefish. *ELife*. 2018; 7:e32637. <https://doi.org/10.7554/eLife.32637>
48. McGaugh SE, Passow CN, Jaggard JB, Stahl BA, Keene AC. Unique transcriptional signatures of sleep loss across independently evolved cavefish populations. *J Exp Zool B Mol*. 2020; 334(7–8):497–510. <https://doi.org/10.1002/jez.b.22949>
49. Anghel L, Baroiu L, Popazu C, Pătraș D, Fotea S, Nechifor A, et al. Benefits and adverse events of melatonin use in the elderly (Review). *Exp Ther Med*. 2022; 23(3):219. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11142>
50. Lalanne S, Fougereou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, et al. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(3):1490. <https://doi.org/10.3390/ijms22031490>
51. Niu L, Li Y, Zong P, Liu P, Shui Y, Chen B, et al. Melatonin promotes sleep by activating the BK channel in *C. elegans*. *Proc Natl Acad Sci*. 2020; 117(40):25128–25137. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010928117>
52. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, Keely S, Burns GL. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions. *Front Neurosci*. 2022; 16:825246. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.825246>
53. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95(18):10734–10739. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.18.10734>
54. Quintero-Villegas A, Valdés-Ferrer SI. Role of 5-HT₇ receptors in the immune system in health and disease. *Mol Med*. 2020; 26(1):2. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0126-x>

55. Lee DA, Oikonomou G, Cammidge T, Andreev A, Hong Y, Hurley H, et al. Neuropeptide VF neurons promote sleep via the serotonergic raphe. *ELife*. 2020; 9:e54491. <https://doi.org/10.7554/eLife.54491>
56. Wang S, Wang Z, Mu Y. Locus Coeruleus in Non-Mammalian Vertebrates. *Brain Sci*. 2022; 12(2):134. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020134>
57. Manger PR, Eschenko O. The Mammalian Locus Coeruleus Complex-Consistencies and Variances in Nuclear Organization. *Brain Sci*. 2021; 11(11):1486. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111486>
58. Osorio-Forero A, Cherrad N, Banterle L, Fernandez LMJ, Lüthi A. When the Locus Coeruleus Speaks Up in Sleep: Recent Insights, Emerging Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9):5028. <https://doi.org/10.3390/ijms23095028>
59. Ashton A, Jagannath A. Disrupted Sleep and Circadian Rhythms in Schizophrenia and Their Interaction With Dopamine Signaling. *Front Neurosci*. 2020; 14:636. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00636>
60. Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, Cherasse Y, Li Y, Sakurai T. Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice. *Sci*. 2022; 375(6584):994–1000. <https://doi.org/10.1126/science.abl6618>
61. Takács VT, Cserép C, Schlingloff D, Pósfai B, Szőnyi A, Sos KE, et al. Co-transmission of acetylcholine and GABA regulates hippocampal states. *Nat Commun*. 2018; 9(1):2848. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05136-1>
62. Inayat S, Qandeel, Nazariahangarkolae M, Singh S, McNaughton BL, Whishaw IQ, et al. Low acetylcholine during early sleep is important for motor memory consolidation. *Sleep*. 2020; 43(6):zsz297. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz297>
63. Czarnecki P, Lin J, Aton SJ, Zochowski M. Dynamical Mechanism Underlying Scale-Free Network Reorganization in Low Acetylcholine States Corresponding to Slow Wave Sleep. *Front Netw Physiol*. 2021;1:759131. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2021.759131>
64. Carthy E, Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci*. 2021; 15:680214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>
65. Nakamura T, Naganuma F, Kudomi U, Roh S, Yanai K, Yoshikawa T. Oral histidine intake improves working memory through the activation of histaminergic nervous system in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022; 609:141–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.016>
66. Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(4):750–769. <https://doi.org/10.1111/bph.15220>
67. Hablitz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci*. 2021; 41(37):7698–7711. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021>
68. Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020; 10(11):868. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110868>
69. Sun A, Wang J. Choroid Plexus and Drug Removal Mechanisms. *AAPS J*. 2021; 23(3):61. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00587-9>
70. Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, Vinitzky HS, Stæger FF, Metcalfe T, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun*. 2020; 11(1):4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>

71. Picchioni D, Özbay PS, Mandelkow H, de Zwart JA, Wang Y, van Gelderen P, et al. Autonomic arousals contribute to brain fluid pulsations during sleep. *Neuroimage*. 2022; 249:118888. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118888>
72. Helakari H, Korhonen V, Holst SC, Piispala J, Kallio M, Väyrynen T, et al. Human NREM Sleep Promotes Brain-Wide Vasomotor and Respiratory Pulsations. *J Neurosci*. 2022; 42(12):2503–2515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0934-21.2022>
73. Leanza G, Gulino R, Zorec R. Noradrenergic Hypothesis Linking Neurodegeneration-Based Cognitive Decline and Astroglia. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11(254). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00254>
74. Blackman J, Love S, Sinclair L, Cain R, Coulthard E. APOE ϵ 4, Alzheimer's disease neuropathology and sleep disturbance, in individuals with and without dementia. *Alzheimer's Res Ther*. 2022; 14(1):47. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00992-y>
75. Xiao SY, Liu YJ, Lu W, Sha ZW, Xu C, Yu ZH, et al. Possible Neuropathology of Sleep Disturbance Linking to Alzheimer's Disease: Astrocytic and Microglial Roles. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16:875138. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.875138>
76. Corsi G, Picard K, Castro MA, Garofalo S, Tucci F, Chece G, et al. Microglia modulate hippocampal synaptic transmission and sleep duration along the light/dark cycle. *Glia*. 2022; 70(1):89–105. <https://doi.org/10.1002/glia.24090>
77. Gentry NW, McMahon T, Yamazaki M, Webb J, Arnold TD, Rosi S, et al. Microglia are involved in the protection of memories formed during sleep deprivation. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2022; 12:100073. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2021.100073>
78. Xin J, Wang C, Cheng X, Xie C, Zhang Q, Ke Y, et al. CX3C-chemokine receptor 1 modulates cognitive dysfunction induced by sleep deprivation. *Chin Med J*. 2022; 135(2):205–215. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001769>
79. Barahona RA, Morabito S, Swarup V, Green KN. Cortical diurnal rhythms remain intact with microglial depletion. *Sci Rep*. 2022; 12(1):114. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04079-w>
80. Wan T, Zhu W, Zhao Y, Zhang X, Ye R, Zuo M, et al. Astrocytic phagocytosis contributes to demyelination after focal cortical ischemia in mice. *Nat Commun*. 2022; 13(1):1134. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28777-9>
81. Bojarskaite L, Bjørnstad DM, Pettersen KH, Cunen C, Hermansen GH, Åbjørsbråten KS, et al. Astrocytic Ca²⁺ signaling is reduced during sleep and is involved in the regulation of slow wave sleep. *Nat Commun*. 2020; 11(1):3240. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17062-2>
82. Ingiosi AM, Hayworth CR, Harvey DO, Singletary KG, Rempe MJ, Wisor JP, et al. A Role for Astroglial Calcium in Mammalian Sleep and Sleep Regulation. *Curr Biol*. 2020; 30(22):4373–4383. e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.052>
83. Chaturvedi R, Stork T, Yuan C, Freeman MR, Emery P. Astrocytic GABA transporter controls sleep by modulating GABAergic signaling in *Drosophila* circadian neurons. *Curr Biol*. 2022; 32(9):1895–1908.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.066>
84. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Sci*. 2019; 363(6429):880–884. <https://doi.org/10.1126/science.aav2546>
85. Si X, Guo T, Wang Z, Fang Y, Gu L, Cao L, et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022; 8(1):54. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00316-9>