



ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN LA DINÁMICA NEURONAL EN LOS CICLOS DE SUEÑO DURANTE EL ENVEJECIMIENTO EN PERROS.

Catanzariti, Magaly¹

¹Instituto de Matemática Aplicada del Litoral (IMAL – UNL)

Director/a: Mondino, Alejandra

Codirector/a: Mateos, Diego

Área: Ciencias Biológicas

Palabras claves: Perros, Cerebro, Sueño.

INTRODUCCIÓN

El sueño es un proceso fisiológico fundamental que surge tempranamente en la evolución de los animales. Aunque aún se desconoce la función exacta del sueño, cumple un rol fundamental en funciones críticas para la vida, como por ejemplo, la restauración del almacenamiento energético, la recuperación física e incluso, en animales jóvenes, el crecimiento. Además, durante el sueño ocurre la consolidación de la memoria y del aprendizaje ocurrido durante la vigilia (Assefa, 2015) (Krueger, 2016). La privación de sueño provoca inmunosupresión, aumenta la percepción del dolor, puede generar alteraciones metabólicas y afectar el desempeño físico y cognitivo (Ratcliff, 2008).

Título del proyecto: DESARROLLO DE TÉCNICAS ANALÍTICAS Y ALGEBRÁICAS PARA SU APLICACIÓN A INTERFACES CEREBRO-ORDENADOR, BIG DATA Y CAMBIO CLIMÁTICO

Instrumento: PUE / CAID

Año convocatoria: 2020

Organismo financiador: CONICET

Director/a: Aimar, Hugo / Mateos, Diego





El envejecimiento en seres humanos está asociado con varios cambios bien descritos en los patrones de sueño. Por lo general, hay un avance de fase en el ciclo de sueño circadiano normal: las personas mayores tienden a irse a dormir más temprano por la noche, pero también a despertarse más temprano. También pueden despertarse con más frecuencia durante la noche lo que conduce a una fragmentación del sueño. Además, la prevalencia de muchos trastornos del sueño aumenta con la edad. El insomnio, ya sea primario o secundario a una enfermedad coexistente o al uso de medicamentos, por ejemplo, es muy común entre las personas mayores. (Wolkove, 2007)

La herramienta considerada como estándar de oro para el registro de la cantidad y calidad del sueño es la polisomnografía. Esta consiste en el registro simultáneo del electroencefalograma (EEG), de la actividad eléctrica muscular o electromiograma (EMG) y de los movimientos oculares o electrooculograma (EOG). Esto permite determinar la estructura del sueño, así como también análisis de la señal EEG mediante densidad espectral de potencia (PSD) y el análisis no lineal de medidas de la información (Tortero, 2022). La observación del comportamiento de señales en el dominio de la frecuencia mediante el cálculo de PSD resulta de gran ayuda, ya que se pueden discriminar las variaciones más fácilmente que en el dominio del tiempo, esto permite la comparación entre dos grupos, y detectar una variación en el comportamiento del parámetro estudiado. Estudios anteriores han mostrado que existen variaciones entre los grupos “jóvenes” y “ancianos”, es decir, que el envejecimiento genera cambios considerables en los resultados. Estos resultados sugieren que el aumento de la edad puede estar relacionado con una atenuación de la homeostasis de sueño (Carrier, 2001). También hay trabajos anteriores donde se realizan análisis no lineales de las señales EEG mediante medidas de la información y se evidencia que pueden reflejar claramente las etapas de sueño en humanos (Wei-Xing, 2005).

El perro ha sido propuesto como un modelo apropiado para la investigación traslacional de envejecimiento y sueño. Esto se debe a que por un lado, el perro comparte muchas de las enfermedades asociadas al envejecimiento que sufren los humanos, y de hecho, los perros geriátricos pueden desarrollar el síndrome de disfunción cognitiva, una enfermedad análoga de la enfermedad de Alzheimer en humanos. En cuanto al sueño, los perros domésticos se han adaptado a los ciclos de sueño de los humanos, pueden sufrir de enfermedades del sueño similares tales como la apnea del sueño, narcolepsia o desorden del sueño REM y además, un método no invasivo de polisomnografía ha sido desarrollado y validado en esta especie (Kis, 2014).

Si bien, existen estudios en perros que han mostrado cambios en la estructura del sueño asociados al envejecimiento como una marcada reducción de sueño REM (rapid eye movements), una fragmentación de la vigilia durante el día y una interrupción del sueño durante la noche, alteraciones en el patrón sueño-vigilia, la somnolencia diurna y las dificultades para mantener el sueño (Takeuchi, 2002), hasta el momento, no existen reportes de estudios exhaustivos de análisis no lineales de medidas de la información en EEG de sueño en perros.



Dadas estas similitudes, planteamos como hipótesis que la dinámica cerebral en perros, en los diferentes estados de sueño se ve modificada con el transcurso del envejecimiento. Esto brindaría evidencia adicional que sustenta el uso del perro doméstico como un modelo útil traslacional de sueño y envejecimiento.

OBJETIVOS

- Analizar similitudes y diferencias en la dinámica cerebral en los diferentes estados de sueño tanto en perros jóvenes como en seniors.
- Estudiar las señales EEG de sueño en perros mediante análisis no lineales de medidas de la información.
- **Objetivo principal:** evaluar si la dinámica cerebral en perros domésticos se ve modificada con el transcurso del envejecimiento, comparando perros jóvenes con perros senior.

METODOLOGÍA

PACIENTES

Participaron de este estudio 36 perros domésticos de los cuales 24 son perros senior (a partir de 10 años) y 12 son adultos jóvenes (entre 1 y 7 años)

ESTUDIO

Se estudiaron las diferencias de la dinámica cerebral en los ciclos de sueño-vigilia mediante análisis no lineales de medidas de la información de señales de EEG de sueño en perros. Se realizaron registros de dos horas de duración en la tarde, periodo en el que los perros domésticos tienden a realizar siestas. Las señales fueron adquiridas sobre los canales *F3*, *F4*, *Fz* y *Cz* y estratificadas en cuatro estados: *despierto*, *somnolencia*, sueño *REM* y sueño no-*REM* (*NREM*).

ANÁLISIS

Sobre estas señales se realizaron estudios de PSD, y análisis no lineales de medidas de información basados en patrones ordinales, en particular, entropía de permutación (PE) (Bandt,2002), complejidad estadística (SC) (Martin,2006) y complejidad de Lempel-Ziv (PLZC) (Zozor,2014)

CONCLUSIONES

Entre los resultados obtenidos, para análisis de PSD se encontró un aumento de la potencia en las bandas altas (20-40) Hz durante el estado NREM en perros jóvenes en comparación con los adultos, en todos los canales estudiados; por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en dichas bandas en los estados *despierto*, *somnolencia* y *REM*. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las bandas bajas en ningún estado. En cuanto a PE, se observó un aumento significativo de la entropía entre perros jóvenes y adultos para todos los estados estudiados, específicamente para el estado despierto, somnolencia y NREM en los canales F3, F4, Cz, sumando el estado REM en F4. Se hallaron diferencias significativas en SC en el estado despierto en Ch1, despierto y NREM en Ch4, despierto, NREM y somnolencia en Fz, y en los cuatro estados en F4. Por último, se encontraron diferencias significativas mediante el cálculo de PLZC en el estado despierto en el canal F3, despierto, somnolencia y NREM en Fz y en NREM en Cz. Estos resultados afirman la hipótesis planteada y muestran que la dinámica cerebral en los diferentes estados de sueño se ve modificada con el transcurso del envejecimiento en perros. También son una evidencia adicional de que el perro es un modelo útil para la investigación translacional en sueño. Futuros trabajos deberían determinar si la dinámica cerebral en perros se encuentra influenciada por otras variables tales como el sexo, la raza del perro en trabajos a futuro.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Assefa, S. Z., Diaz-Abad, M., Wickwire, E. M. & Scharf, S. M. 2015** The Functions of Sleep. *AIMS Neuroscience* 2, 155-171, doi:10.3934/Neuroscience.2015.3.155
- Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P. & Roy, S. 2016** Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev* 28, 46-54, doi:10.1016/j.smrv.2015.08.005.
- Wolkove, N., Elkholy, O., Baltzan, M., & Palayew, M. 2007.** Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *Cmaj*, 176(9), 1299-1304.
- Ratcliff, R. & Van Dongen, H. P. A. 2018** The effects of sleep deprivation on item and associative recognition memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 44, 193-208, doi:10.1037/xlm0000452.
- Patrick, Y. et al. 2017** Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms* 15, 217-225, doi:10.1007/s41105-017-0099-5 (2017).
- Walker, M. P. 2008** Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine* 9, S29-S34, doi:10.1016/s1389-9457(08)70014-5 .
- Torterolo, P., González, J., Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., Mondino, A., Pascovich, C. & Vanini, G. 2022.** Polysomnography in humans and animal models: basic procedures and analysis. In E.



Murillo-Rodríguez (Ed.), *Methodological Approaches for Sleep and Vigilance Research* (pp. 17-32): Academic Press.

Carrier, J., Land, S., Buysse, D., Kupfer, D. y Monk, T. 2001. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20–60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232-242. doi:10.1111/1469-8986.3820232

Wei-Xing H., Xiang-Guo Y., Xiao-Ping C. and Hui L. 2005., Nonlinear Feature Extraction of Sleeping EEG Signals. *IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, 2005, pp. 4614-4617, doi: 10.1109/IEMBS.2005.1615498.

Prinz, P. N., Vitiello, M. V., Raskind, M. A., & Thorpy, M. J. 1990. Sleep disorders and aging. *New England Journal of Medicine*, 323(8), 520-526.

Kis A., Szakadát, S., Kovács, E., Gácsi, M., Simor, P., Gombos F., Topál J., Miklósi, A. & Bódizs R. 2014 Development of a non-invasive polysomnography technique for dogs (*Canis familiaris*), *Physiology & Behavior*, *Physiology & behavior*, vol. 130, p. 149-156.

Bódizs, R., Kis, A., Gácsi, M., & Topál, J. 2020. Sleep in the dog: comparative, behavioral and translational relevance. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 33, 25-33.

Takeuchi, T., & Harada, E. 2002. Age-related changes in sleep-wake rhythm in dog. *Behavioural brain research*, 136(1), 193-199.

Mondino, A., Gutiérrez, M., González, C., Mateos, D., Torterolo, P., Olby, N., & Delucchi, L. 2022. Electroencephalographic signatures of dogs with presumptive diagnosis of canine cognitive dysfunction. *Research in Veterinary Science*.

Bandt, C., & Pompe, B. 2002. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Physical review letters*, 88(17), 174102.

Martin, M. T., Plastino, A., & Rosso, O. A. 2006. Generalized statistical complexity measures: Geometrical and analytical properties. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 369(2), 439-462.

Zozor, S., Mateos, D., & Lamberti, P. W. 2014. Mixing Bandt-Pompe and Lempel-Ziv approaches: another way to analyze the complexity of continuous-state sequences. *The European Physical Journal B*, 87(5), 1-12.

