



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea triennale in Scienze psicologiche  
cognitive e psicobiologiche**

**Tesi di laurea Triennale**

**Il sonno nell'uomo e negli animali e  
specie modello per studiarne i disturbi**

**Sleep in humans and in animals and model species to study sleep disorders**

*Relatrice*

Prof.ssa Maria Elena Miletto Petrazzini

*Laureando:*

*Giorgio Belli*

*Matricola:*

*2011810*

Anno Accademico 2022/2023

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>CAPITOLO 1. Che cos'è il sonno e il sonno nell'uomo</b> .....	3
<b>CAPITOLO 2. Il sonno negli animali</b> .....	7
<b>2.1 Il sonno nei mammiferi</b> .....	7
<b>2.2 Il sonno negli uccelli</b> .....	12
<b>2.3 Il sonno nei rettili e negli anfibi</b> .....	13
<b>2.4 Il sonno nei pesci</b> .....	14
<b>2.5 Il sonno negli invertebrati</b> .....	16
<b>CAPITOLO 3. Modelli animali per i disturbi del sonno</b> .....	18
<b>CONCLUSIONE</b> .....	20
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	22
<b>SITOGRAFIA</b> .....	26

## **INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni la tematica del sonno sta attirando l'attenzione di sempre più studiosi, poiché è un meccanismo fondamentale per la sopravvivenza degli esseri viventi, ma, nonostante sembri essere presente in quasi tutte le specie animali, rimane un argomento che solleva ancora diversi interrogativi. In questa tesi si cercherà di descrivere il sonno di tutte le classi animali, ponendo l'attenzione su diverse specie che possono avere similitudini o differenze con l'essere umano. Lo studio degli animali può essere molto importante sia per studiare le origini e le funzioni del sonno, ma anche e soprattutto per cercare di trovare dei trattamenti terapeutici adeguati in risposta ai sempre più frequenti disturbi del sonno. Più nel dettaglio, sono riconosciute sette categorie di disturbi del sonno umano e l'utilizzo di modelli animali si è rivelato decisivo per lo studio e la cura di cinque categorie di disturbi.

### **CAPITOLO 1. Che cos'è il sonno e il sonno nell'uomo**

Il concetto di sonno è strettamente legato a quello di esistenza e ha accompagnato l'evoluzione della vita sulla terra fin dalle origini. Il sonno può essere definito come uno stato di incoscienza attivo in cui l'organismo entra in uno stato di riposo, incapace di reagire agli stimoli esterni e a volte anche interni (Brinkman et al., 2018). Il nostro cervello produce cinque tipi diverse di onde cerebrali: Delta da 0.5 a 4 Hz, Theta da 4 a 8 Hz, Alfa da 8 a 12 Hz, Beta da 12 a 30 Hz e Gamma da 30 a 100 Hz, che variano a seconda dell'attività. Nello specifico, durante il sonno umano si sono identificate due fasi distinte: quella del sonno Non REM (nREM), chiamato anche sonno profondo, e quella del sonno REM, il periodo durante la notte in cui si sogna. Queste due fasi insieme formano un ciclo del sonno, della durata di 90-120 minuti. Ogni fase ha delle caratteristiche ben definite e tramite strumenti come l'elettroencefalogramma si è riusciti ad individuare le diverse caratteristiche tipiche di ogni fase. Nello specifico, il sonno nREM si compone quattro sotto-stadi che vengono chiamati N1, N2, N3 e N4, mentre per il sonno REM si divide in REM tonico e REM fasico, inoltre, ogni sotto-stadio presenta delle caratteristiche peculiari. Per esempio, N2 presenta dei particolari tipi di onde cerebrali (chiamati complessi k e fusi del sonno), oppure N3 è lo stadio di sonno profondo da cui è più difficile svegliarsi, così come N4 per cui alcuni studiosi considerano solo tre stadi (Walker, 2017). Nel complesso, in tutti gli stadi si osserva una diminuzione progressiva del tono muscolare e della frequenza delle onde, che da Alfa passano

progressivamente a Theta e poi a Delta in N3 e N4 (Fig. 1). Il sonno REM invece, è caratterizzato sia da eventi fasici come i rapidi movimenti oculari da cui prende il nome questa fase (rapid eye movement), che da eventi tonici e quindi sempre presenti, come una completa atonia muscolare, la presenza di onde cerebrali con frequenze molto alte (prevalentemente Theta e Alfa con qualche attività Beta) a differenza delle fasi precedenti, derivate da un'elevata attivazione fisiologica, in particolare del sistema nervoso simpatico, e per questo viene chiamato anche "sonno paradossale". Svegliarsi dal sonno REM è molto più facile che nelle altre fasi ed occupa solo il 25% del tempo dei cicli del sonno che si ripetono fino a raggiungere un totale di circa 8 ore, il tempo di sonno che dovrebbe essere ideale per una persona adulta (Walker, 2017).

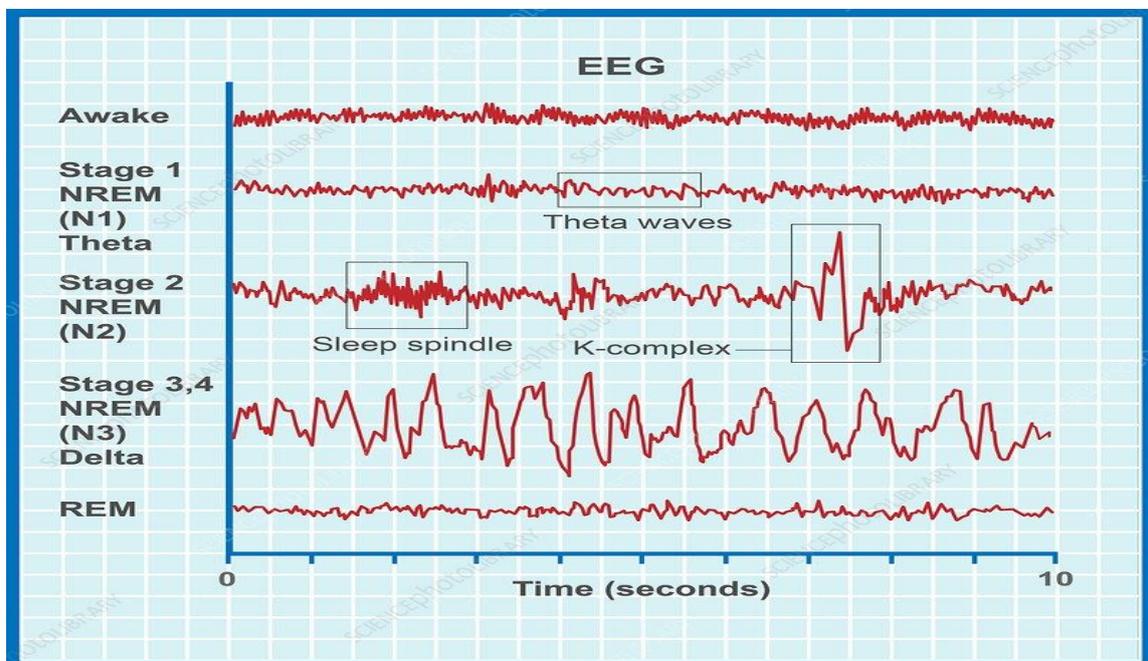


Fig. 1: *Differenti tipi di attività cerebrale durante le diverse fasi del sonno*

Sono diverse le aree cerebrali coinvolte durante il sonno: in particolare, il sonno nREM coinvolge principalmente l'area preottica ventrolaterale dell'ipotalamo (VLPO) mentre le aree del sonno REM sono localizzate nel ponte. L'ipotalamo risulta essere l'area più importante nella generazione del sonno anche perché contiene il nucleo soprachiasmatico (NCS) che regola il ritmo circadiano sonno-veglia, aiutato dalla produzione di melatonina da parte dell'ipofisi (Chokroverty, 2010).

Nonostante la funzione del sonno sia un tema ancora dibattuto, esistono ad oggi varie teorie che cercano di dare spiegazione a questo fenomeno. Tra queste, troviamo:

-la **Teoria dell'inattività** che inquadra il tema del sonno da un punto di vista evolutivo. Secondo questa teoria, il sonno si sarebbe sviluppato per prevenire l'uomo dall'esposizione al buio durante la notte, limitando dunque il pericolo di incidenti o attacchi da parte di predatori potenzialmente fatali a causa della mancanza di illuminazione;

-la **Teoria della conservazione dell'energia**, secondo cui la funzione del sonno è quella di conservare l'energia da utilizzare durante le fasi di luce ed è supportata dal fatto che quando dormiamo c'è un minore consumo metabolico;

-la **Teoria ristorativa**, secondo cui il sonno serve a compiere alcune funzioni biologiche, come per esempio il rilascio di alcuni ormoni o la sintesi di proteine;

-la **Teoria della plasticità neurale**, secondo la quale durante il sonno avvengono dei cambiamenti neurali, come la riorganizzazione neurale e la crescita delle strutture cerebrali, specialmente durante l'infanzia e che quindi durante la crescita dormire sia fondamentale per un ottimale sviluppo cerebrale (Brinkman, Reddy, Sharma, 2018).

Sono presenti anche altre teorie, come per esempio quella secondo cui dormire sia fondamentale per lo **sviluppo della memoria e dell'apprendimento**, supportata da esperimenti con deprivazione del sonno, iniziati per la prima volta nel 1924 da Jenkins e Dallenbach. In anni più recenti, grazie all'uso di risonanze magnetiche ed EEG, si è riusciti ad individuare due aree fondamentali che agiscono di notte per il consolidamento dei ricordi, ovvero l'ippocampo e la corteccia, dove i ricordi diventano permanenti. In un esperimento di Walker et. al del 2009, i partecipanti dovevano memorizzare alcune parole, presentate una per volta sullo schermo di un computer seguite da una R verde (remember) e non imparare le parole seguite da una F rossa (forget). Dopo il compito di apprendimento, metà dei partecipanti dovevano dormire per un'ora e mezza mentre il gruppo di controllo doveva restare sveglio. I risultati confermarono le ipotesi in quanto i partecipanti che avevano dormito ricordavano molte più parole con la R di remember e poche con la F di forget, mentre il gruppo che non aveva dormito non era riuscito a selezionare cosa memorizzare.

Infine, è nota anche la teoria secondo cui la fase REM e i sogni servono per lo **sviluppo della creatività**, supportata da alcuni esperimenti come quello di Ullrich Wagner (2004)

in cui i partecipanti dovevano risolvere diversi complessi enigmi numerici che potevano essere risolti velocemente senza utilizzare abilità matematiche se i partecipanti riuscivano a trovare una “regola nascosta dipendente da pattern relazionali”. I partecipanti vennero divisi in due gruppi, uno che poteva dormire la notte e l’altro che doveva rimanere sveglio ed il giorno dopo dovevano risolvere altrettanti quesiti. Il gruppo che aveva potuto dormire risolse più enigmi il secondo giorno ed il 60% di essi si sono accorti di una scorciatoia creativa per risolverli, mentre nel gruppo che era rimasto sveglio solo il 20% aveva trovato la scorciatoia. In ogni caso non c’è una teoria sicuramente giusta e nessuna di queste teorie esclude le altre, ma tutte quelle presentate sottolineano degli aspetti importanti per la comprensione del fenomeno del sonno.

Inoltre, anche l’esistenza della distinzione tra sonno REM e sonno nREM non è chiara, poiché a livello evolutivo il sonno REM sembra esser presente solamente nei mammiferi e negli uccelli. Come sopra riportato, una delle funzioni del sonno è lo sviluppo di apprendimento e memoria e in alcuni studi sui topi in cui venivano sopresse le onde Theta dell’ippocampo durante il sonno REM, si è notato come sia la memoria riguardante fatti che non dipendono dal contesto, che la memoria associata ad un evento negativo venivano influenzati. Invece, sopprimere le onde durante il sonno nREM non ha alcuna conseguenza sulla memoria (Boyce, 2016). Una spiegazione della distinzione delle due fasi è data dal fatto che la temperatura cerebrale che si abbassa durante il sonno nREM torna a livello ottimale grazie al sonno REM come dimostrato da diversi studi sui cetacei e sulle foche (Lyamin et. al, 2018)

Ma come avviene precisamente l’addormentamento? Secondo la teoria del doppio processo di Alexander Borbely (1982), ma ancora oggi valida, sono stati individuati due processi: il processo S, anche detto processo omeostatico e il processo C, ovvero il processo circadiano. Secondo il processo S, ogni giorno accumuliamo un bisogno di sonno che, a seconda di quanto tempo stiamo svegli, cresce fino ad arrivare ad un livello molto alto che ci spinge a dormire per colmare questo bisogno. Questo succede perché durante la giornata consumiamo energia, sotto forma di ATP (adenosina trifosfato) riducendolo ad adenosina, un neurotrasmettitore che favorisce l’addormentamento eccitando i neuroni dell’area preottica ventrolaterale dell’ipotalamo. Tuttavia, è necessario notare che nel caso in cui si continui ad accumulare sonno perso, non sia poi possibile recuperare quest’ultimo semplicemente dormendo di più, quindi, il modo migliore per favorire l’addormentamento è quello di seguire orari sufficientemente

regolari. Il tempo ideale trascorso dormendo, dall'adolescenza in poi, dovrebbe essere tra le 6 e le 9 ore giornaliere (Hor & Tafti, 2009). Oltre al processo S esiste un altro processo, il processo C, che si basa sul ritmo circadiano e può favorire o interferire con l'addormentamento. Durante l'evoluzione della nostra specie, il nostro corpo ha imparato ad andare a dormire dopo il tramonto e a svegliarsi all'alba, sia per una questione di adattamento (con il buio era molto facile essere assaliti da predatori o infortunarsi), sia per una questione fisiologica, poiché la luce blocca la produzione di melatonina che segnala al nucleo soprachiasmatico (NCS) che è ora di andare a dormire. Quindi, idealmente, quando ci alziamo presto la mattina arriviamo alla sera in cui entrambi i processi sono al loro punto massimo e quindi ci addormentiamo. Il problema è che più la civiltà si è evoluta e più il ritmo sonno-veglia basato sulla luce è stato modificato, per esempio a causa della luce in casa dovuta alle lampadine, agli schermi a luce blu dei dispositivi elettronici, oltre che da sostanze come la caffeina che riduce il rilascio di melatonina da parte dell'ipofisi. Questi eventi esterni sono chiamati Zeitgeber (in tedesco "che dà il tempo") e si intromettono nel nostro ritmo circadiano modificandolo (Walker, 2017).

Tutti questi stimoli esterni hanno portato un numero sempre maggiore di persone negli ultimi anni ad avere gravi **disturbi del sonno** e anche a compromettere la loro qualità di vita.

L'ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) del 2014 identifica 83 disturbi del sonno divisi in 7 categorie principali. Quello più legato alla mancanza di sonno è sicuramente l'**insonnia** (cronica, a breve termine, altri tipi di insonnia), ma esistono anche disturbi come i **disturbi respiratori legati al sonno** (per esempio le apnee notturne), i disturbi di **ipersonnolenza** (come la narcolessia), i **disturbi del ritmo sonno-veglia** (ritmo posticipato, anticipato, irregolare ecc.), la **parasomnia** (per esempio il sonnambulismo o ricorrenti paralisi nel sonno), i **disturbi motori legati al sonno** (la sindrome delle gambe senza riposo è sicuramente la più famosa). L'ultima categoria è chiamata "**altri disturbi del sonno**" e racchiude quelli che non sono ben identificabili nelle prime sei.

## **CAPITOLO 2. Il sonno negli animali**

### **2.1 Il sonno nei mammiferi**

Il neuroscienziato Jerome Siegel, esperto del sonno, ha affermato che l'unico modo per svelare i segreti del sonno umano è studiare il sonno degli animali.

Nei mammiferi, uomo incluso, diverse caratteristiche del sonno sono mantenute, come la presenza del sonno REM e nREM ed il sonno legato ad un ritmo circadiano con diverse funzioni fisiologiche esistenti. Tuttavia, a causa della vastità di specie presenti in questa classe, i tipi di sonno possono essere profondamente diversi. Per esempio, mentre le persone dormono mediamente otto ore consecutive ogni notte, o comunque hanno un sonno chiamato monofasico, cioè che si consuma in un'unica fase, quasi tutte le altre specie dormono diverse volte al giorno in modo frammentato. Ad esempio, i ratti dormono per sei minuti diverse volte durante il giorno mentre gli elefanti dormono per due ore consecutive diverse volte al giorno. L'unica eccezione è rappresentata dalle scimmie, che, come gli esseri umani hanno un sonno monofasico (Phillips et al., 2010).

Anche la durata totale cambia notevolmente da specie a specie: gli elefanti dormono quattro ore al giorno, i grandi felini come tigri e leoni ne dormono quindici, mentre il record di sonno più lungo durante un giorno è del vesperilio bruno, un pipistrello diffuso in africa settentrionale, che dorme diciannove ore al giorno.

Dagli studi emersi non c'è una correlazione tra quantità di sonno e dimensioni del mammifero anzi, in alcuni casi come quello degli elefanti il rapporto è inversamente proporzionale. Una teoria di Siegel (anno della teoria) prevede che la quantità di sonno sia collegata al tasso metabolico, ma anche questa teoria non ha abbastanza conferme. Nemmeno la base genetica sembra essere un meccanismo determinante. Infatti, oltre a famiglie filogeneticamente vicine come tigri e leoni, esistono famiglie molto vicine che hanno durate totali di sonno completamente opposti. Per esempio, lo scoiattolo citello manto dorato dorme in media 15,9 ore a notte, mentre il degu (Fig. 2) dorme 7,7 ore, cioè meno della metà (Fig. 2). D'altro lato, invece ci sono famiglie di animali distanti filogeneticamente tra loro che però dormono lo stesso numero di ore come babbuini e dei porcellini d'india, (9,4 ore). Un'ulteriore teoria spiega la differenza nella durata del sonno in funzione al rapporto della complessità del sistema nervoso e alla massa corporea degli animali: un sistema nervoso più complesso ha bisogno di un maggior numero di ore di sonno. Probabilmente la risposta a queste differenze è la somma di diverse condizioni e caratteristiche, come per esempio essere carnivori o erbivori, il consumo metabolico durante il giorno, l'habitat e sicuramente anche la complessità del sistema nervoso (Walker, 2017).



*Fig. 2: Il degu, molto simile allo scoiattolo ma con bisogni di sonno opposti*

Inoltre, ci sono alcuni mammiferi, in particolari grandi erbivori come i cavalli, gli elefanti e le mucche, che alternano una fase di sonno distesi su un fianco ad una di sonno in piedi, che è più simile ad uno stato di assopimento. Hanno bisogno di dormire in piedi perché possono sfuggire più velocemente a possibili predatori e perché hanno le zampe anteriori molto pesanti e dormendo costantemente distesi non riuscirebbero a respirare. Tutte queste specie durante il sonno in piedi presentano delle caratteristiche simili, come dei movimenti oscillanti del corpo, le orecchie immobili ed i muscoli del collo rilassati. Negli elefanti questo sonno in piedi è distribuito in quasi tutta la notte, con un totale di 130 minuti di sonno in piedi a notte e di 223 minuti di sonno da distesi, mentre nelle giraffe è presente principalmente verso la fine della notte, con un minutaggio di 38 minuti di sonno in piedi e 232 minuti di sonno da distesi (Tobler, 1995).

Un'altra peculiarità consiste nel sonno uni-emisferico osservato nei cetacei che riescono a dormire con un emisfero, mentre l'altro rimane sveglio consentendo di svolgere attività come nuotare lentamente (Lyamin & Mukhametov, 2013). Inoltre, è stata notata una significativa differenza tra i cetacei e i mammiferi terrestri, ovvero che non è mai stato registrato un vero e proprio sonno REM nei primi, anche se sono stati registrati dei movimenti oculari e delle contrazioni muscolari notturni, tipiche del sonno REM in diverse specie, come il delfino tursiope, l'orca assassina, il delfino dell'amazzonia e nella balena grigia. (Lyamin et al., 2008). Queste evidenze hanno portato a formulare alcune teorie sulla mancanza di sonno REM e sul sonno uni-emisferico, ma la più accreditata sembra essere quella che unisce le due caratteristiche, ovvero che durante il sonno REM dei mammiferi il corpo entra in uno stato di atonia muscolare e questo renderebbe impossibile continuare a nuotare nell'acqua. Allo stesso tempo avere una parte del cervello attiva conferisce la possibilità di poter muovere le pinne e riuscire a nuotare,

favorisce la termoregolazione, il respiro (i cetacei devono andare in superficie per respirare), la vigilanza verso i predatori e il controllo del gruppo dal momento che diversi cetacei tengono l'occhio aperto rivolto verso il centro del gruppo quando dormono. Oltre ai cetacei, alcuni mammiferi marini come le foche, che vivono e di conseguenza dormono sia in acqua che sulla terraferma dove possono dormire in modo bi-emisferico, cioè con entrambi gli emisferi allo stesso tempo, mostrano in acqua, un'elevata percentuale di sonno uni-emisferico (fino al 66%) in quanto hanno bisogno di respirare (Fig. 3). Infatti, le foche in acqua dormono in superficie in una posizione particolare: si girano su un fianco tenendo le narici fuori dall'acqua, così la parte sott'acqua rimane sveglia per nuotare e rimanere a galla, mentre la parte fuori dall'acqua può dormire e grazie alle narici riesce a respirare. Non è invece ancora del tutto chiaro perché le foche utilizzino il sonno uni-emisferico anche sulla terra e addirittura è stato rilevato nell'otaria del capo che a volte assumono la stessa posizione marina anche sulla terra ferma anche se non c'è bisogno di lasciare le narici fuori dall'acqua. Queste osservazioni sui cetacei e sulle foche e in particolare sull'assenza di sonno REM, supportano la teoria di Lyamin et al. (2018), secondo cui il sonno REM sarebbe fondamentale per invertire gli effetti di abbassamento della temperatura e gli effetti sul metabolismo indotti dal sonno nREM, dato che quando le foche dormono in acqua il sonno REM è assente, al contrario di quando dormono sulla terra. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che esiste una specie di sonno REM anche in alcuni animali a sangue freddo, come alcuni rettili e alcuni pesci, mettendo in dubbio la spiegazione fornita da Lyamin (Yamazaki et al., 2020)

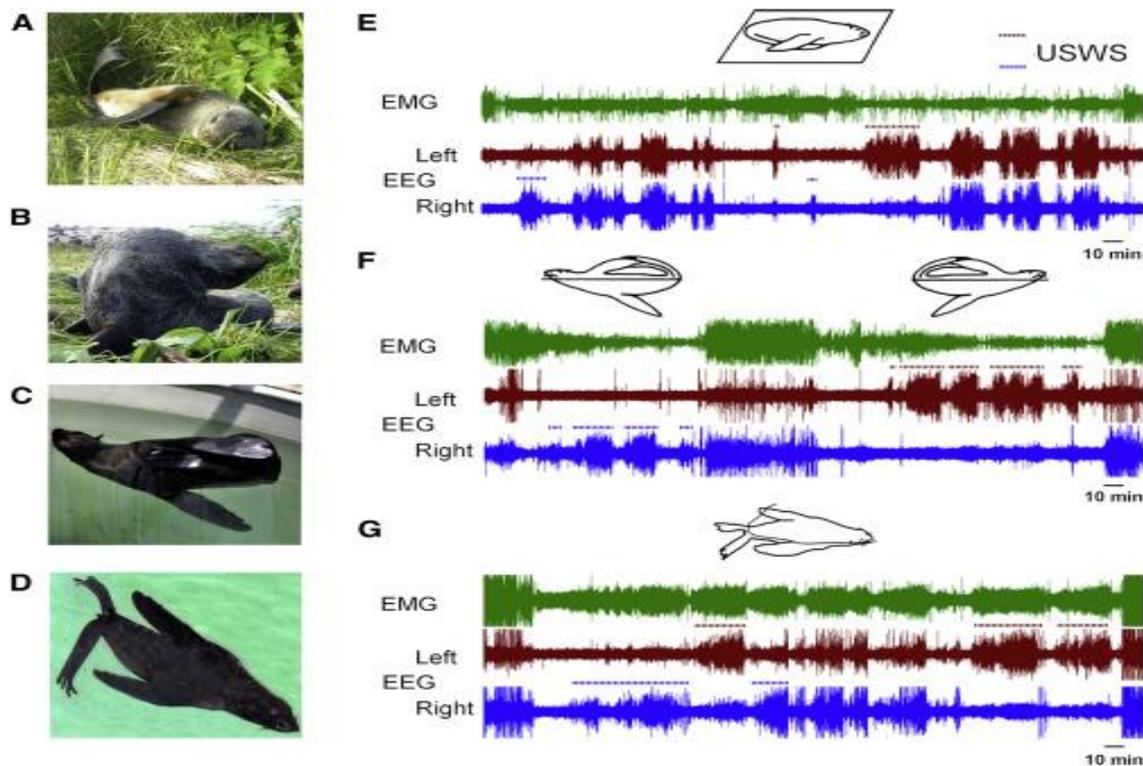


Fig. 3: -A, B=foca che dorme sulla terra, -C, D=foca che dorme in acqua, -E=EEG ed EMG se la foca dorme sulla terra, -F=EEG ed EMG (elettromiogramma) se la foca dorme su un fianco, -G=EEG ed EMG se la foca dorme di-stesa (che è poco comune), Verde=EMG, Marrone=E. Si nota come nella figura F le fasi di attivazione dei due emisferi si alternano

Come già menzionato, una funzione molto importante del sonno, è il consolidamento dei ricordi e quindi il rafforzamento della memoria. Studi su ratti che dovevano riconoscere la posizione di alcuni oggetti e successivamente eseguire dei compiti di memoria temporale e dei compiti di memoria episodica, hanno mostrato beneficio dal sonno post-codifica (Inostroza et al., 2013, Oyanedel et al., 2014) indicando come il sonno aiuti a consolidare i ricordi e la memoria (Vorster & Born, 2015).

Tuttavia, altri studi suggeriscono il contrario: animali condizionati ad imparare che un contesto era pericoloso non hanno risentito delle ore di deprivazione di sonno che avevano ricevuto prima del condizionamento (Gravis et al., 2003).

Una peculiarità di alcuni mammiferi, come gli scoiattoli di terra, i piccoli lemuri del Madagascar (Dausmann et al., 2004), i ricci europei (South et al., 2020), ma anche gli orsi e i pipistrelli, è che possono andare in letargo. Il letargo è uno stato simile al sonno

che può durare diversi mesi in cui gli animali hanno un battito cardiaco decelerato, così come la temperatura corporea e il respiro, esattamente come succede durante il sonno. Generalmente durante il letargo gli animali si muovono e mangiano pochissime volte per non perdere lo stato di tepore in cui sono. Questo tipo di sonno serve a proteggere gli animali dagli abbassamenti di temperatura o alla mancanza di cibo e dopo qualche mese potranno essere di nuovo attivi (Bouma et al., 2010).

## **2.2 Il sonno negli uccelli**

Come i cetacei, anche gli uccelli presentano un sonno uni-emisferico. Alcune specie di uccelli compiono dei voli che durano diversi giorni, spesso per migrare verso nuovi territori. In un recente studio, Rattenborg e colleghi (2016) hanno monitorato delle fregate durante la migrazione che hanno volato per dieci giorni sull'oceano attraverso l'analisi dell'EEG. I risultati hanno dimostrato che gli uccelli riuscivano a dormire con un occhio chiuso ed uno aperto, quindi uni-emisfericamente, mentre sbattevano le ali e muovevano la testa per guardarsi da possibili predatori o prede, ma riuscivano anche a fare brevi tratte dormendo con entrambi gli occhi chiusi. Grazie a questo studio è stato osservato come durante i momenti di volo in cui le fregate non sbattevano le ali c'era un'attività cerebrale di onde lente con nessuna attività derivata da movimento. In qualche rara occasione, durante questo tipo di sonno sono stati rilevati dei casi di sonno REM molto simili a quelli registrati quando gli uccelli dormono a terra. A differenza dei cetacei, gli uccelli hanno molti predatori e quando dormono a terra devono sempre stare vigili; ne deriva quindi il vantaggio di avere un sonno uni-emisferico che consente di tenere sempre un occhio aperto per difendersi dai predatori. Diverse specie riescono anche a dormire con entrambi gli occhi e lo fanno grazie alla formazione degli stormi: lo stormo si mette in linea e tutti gli uccelli dormono con entrambi gli occhi, ad eccezione dei due animali alle estremità che dormono con un occhio aperto così che possano svegliare lo stormo in caso di pericoli. Questi studi hanno dato lo spunto per alcuni recenti ricerche che vedono un leggero sonno REM uni-emisferico anche nell'uomo: quando i partecipanti agli esperimenti dormono per la prima volta in un laboratorio o in una stanza di albergo, si registra un'attività leggermente più alta per un emisfero rispetto all'altro, probabilmente per restare vigili in un ambiente sconosciuto (Walker, 2017).

Così come per i mammiferi, anche per gli uccelli il sonno è fondamentale per l'apprendimento. In uno studio condotto da Johnsson e colleghi (2022), delle gazze sono

state addestrate a discriminare due contenitori con un coperchio di diverso colore, bianco o nero, al fine di ottenere del cibo (Fig. 4). Durante la fase di apprendimento, solo il contenitore di un colore, esempio il nero, conteneva il cibo. Una volta appresa l'associazione, gli animali venivano privati di sonno per 6 o 12 ore e il giorno successivo venivano sottoposti ad un reversal test in cui il contenitore che prima conteneva il cibo era vuoto, mentre il contenitore prima vuoto, ora conteneva il cibo. I ricercatori hanno misurato la latenza di risposta, il numero di tentativi fatti, la proporzione di scelte corrette durante il reversal test e hanno registrato le canzoni prodotte dalle gazze il giorno prima la condizione di privazione (in cui potevano dormire normalmente), il giorno della privazione e il giorno dopo.



*Fig. 4: Il compito di apprendimento eseguito dalla gazza*

I risultati hanno mostrato che le gazze erano più lente ad imparare il compito di reversal, erano meno motivate ad eseguire il compito e inoltre cantavano più a lungo ma meno canzoni, spostando il canto crepuscolare all'interno della giornata indicando un ruolo del sonno sulle loro funzioni cognitive.

### **2.3 Il sonno nei rettili e negli anfibi**

Ad oggi, sono stati svolti pochi studi sui rettili e sugli anfibi riguardanti il sonno anche se si sta assistendo ad un crescente interesse. Gli studi fino ad ora condotti, hanno dimostrato l'esistenza di una specie di sonno REM oltre al sonno nREM in molti rettili, come per esempio nel drago barbuto (Shein-Idelson et al., 2016), nelle tartarughe (Tisdale et al., 2015) e nei coccodrilli. Proprio nei coccodrilli sembra essere presente un sonno uniemisferico molto simile a quello degli uccelli e dei cetacei. In un importante studio

condotto da Kelly e collaboratori (2015), sono stati osservati dei cocodrilli mentre dormivano in tre diverse condizioni sperimentali: in assenza di stimoli esterni particolari, con la presenza di giovani conspecifici e con la presenza di persone. In presenza dei conspecifici, non si è osservato un aumento del sonno uni-emisferico, ma quando dormivano con un solo occhio aperto, era rivolto verso il compagno sociale, così come negli uccelli. Quando era presente una persona, invece, il sonno uni-emisferico era più frequente e il cocodrillo teneva lo sguardo fisso verso lo stimolo avverso. Queste evidenze unite a quelle sugli uccelli fanno pensare che probabilmente un antenato comune ai rettili e agli uccelli ricorreva al sonno uni-emisferico come funzione protettiva.

Riguardo al sonno REM, invece, non è ancora stato chiarito del tutto se esso sia presente oppure no. Nel già citato studio di Shein-Idelson et al. (2016), sono state registrate delle onde beta di frequenza 15 Hz, solitamente presenti nel sonno REM, durante il sonno dei draghi barbati, mentre non erano presenti durante la veglia. Inoltre, sono stati rilevati dei movimenti oculari durante questa fase. Tuttavia, non sono stati trovati segni evidenti di atonia muscolari o di mioclonie, il che fa supporre che i rettili abbiano una fase REM ma diversa da quella degli animali a sangue caldo e quindi saranno necessari altri studi.

Anche nei rettili e negli anfibi esiste una specie di letargo, ovvero la brumazione, uno stato di ridotta attività in risposta a basse temperature o all'assenza di cibo. Degli esempi sono il serpente bocca di cotone, la lucertola occidentale o le salamandre, che possono entrare in brumazione per 100 giorni di fila (Wilkinson et al., 2017). Inoltre, anche gli anfibi che vivono in ambienti aridi, come alcune rane, vanno in letargo in alcune buche sottoterra, un fenomeno chiamato estivazione (Reily et al., 2013).

## **2.4 Il sonno nei pesci**

Il sonno nei pesci è un argomento dibattuto. Mentre diversi studiosi preferiscono parlare di riposo più che di sonno vero e proprio, negli ultimi anni sembrerebbe prendere sempre più piede l'idea che anche i pesci hanno due fasi di sonno distinte.

Solitamente, i pesci dormono sotto la sabbia o ai coralli, oppure galleggiano, ma in un recente studio si è scoperto che il parrotfish crea un bozzolo di mucosa dentro al quale dorme per proteggersi dai predatori (Alexandra Grutter et al., 2010).

Invece, uno dei pesci più studiati e più importanti per la ricerca sul sonno è sicuramente lo zebrafish. Dormendo di notte, al contrario dei piccoli mammiferi come i topi, lo zebrafish può essere molto utile anche per studiare i ritmi circadiani, oltre che il sonno. La registrazione del sonno dei pesci è difficile perché non si riescono ad usare attrezzature come l'elettroencefalogramma e quindi bisogna basarsi unicamente su misure comportamentali e fisiologiche (Zhdanova, 2011). Non è ancora chiaro se i pesci abbiano un sonno REM e un sonno nREM, ma durante diverse registrazioni si sono rilevati molti movimenti oculari, nonostante una postura del corpo che indicasse l'addormentamento, solitamente un segno di sonno REM. Inoltre, si sono verificati anche dei cambiamenti nel respiro, tipici del sonno REM dei mammiferi. Queste due evidenze non bastano per dire che i pesci hanno un sonno REM ma possono essere importanti per eventuali sviluppi futuri (Huang, Neuhauss, 2008). Come negli umani, gli zebrafish hanno bisogno di meno sonno man mano che invecchiano. Inoltre, anche la postura durante il sonno cambia con l'età: mentre quando sono piccoli galleggiano con la testa bassa solitamente verso il fondo dell'acquario, quando diventano adulti dormono con il corpo in posizione orizzontale e la testa leggermente alta, muovendo gli occhi e qualche volta anche le pinne, nuotando lentamente. Negli zebrafish adulti è stato osservato come ci sono alcuni periodi in cui il pesce inizia ad andare a fondo smettendo di galleggiare. Questo potrebbe essere dovuto all'atonìa muscolare tipica della fase REM mammifera, ma nessuno di questi episodi sembra essere associato a movimenti oculari (Zhdanova, 2011). Anche studi più recenti sembrano supportare l'idea che gli zebrafish hanno due fasi di sonno distinte attraverso la registrazione dell'attività cerebrale, quella muscolare, la frequenza cardiaca e il movimento degli occhi, la probabile esistenza di due fasi di sonno distinte. Inoltre, questi studi hanno dimostrato come alterazioni dell'ormone segnalatore della concentrazione di melanina (MCH), implicato nel sonno REM nei mammiferi, regoli anche la quantità di sonno nei pesci e le onde prodotte durante una fase analoga alla fase REM. Questo studio suggerisce come alcuni meccanismi neuronali ed ormoni che regolano il sonno siano presenti da 450 milioni di anni nei vertebrati (Leung et al., 2019).

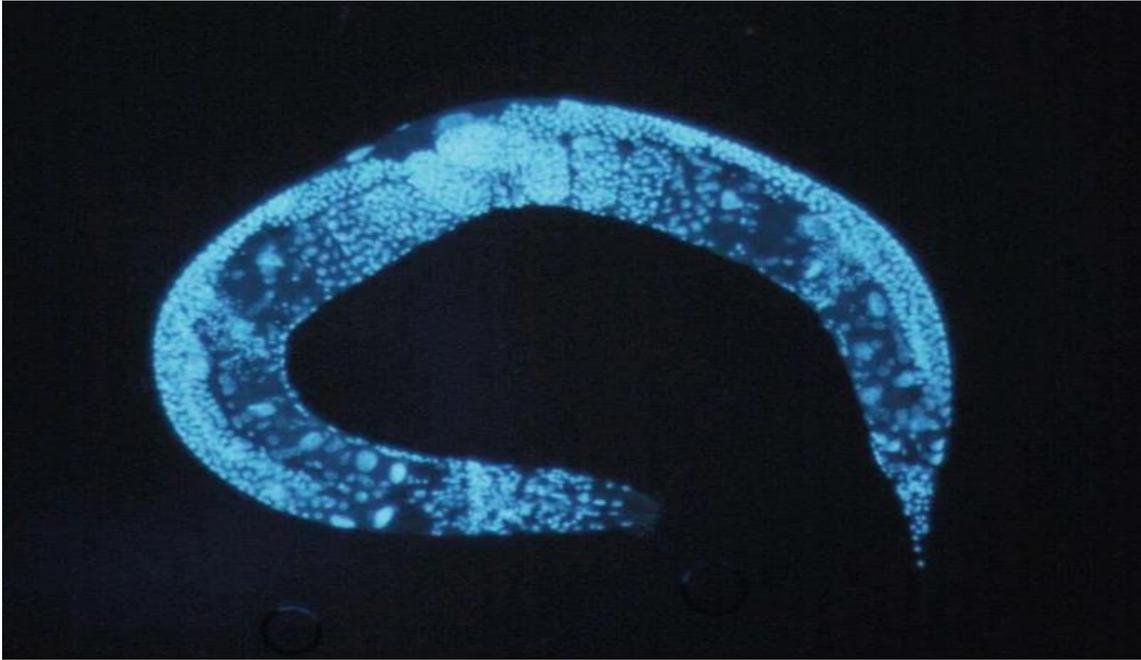
Oltre agli zebrafish, sono stati svolti degli studi su pesci cartilaginei, come gli squali e le razze. Tra i pesci cartilaginei c'è una sostanziale differenza nel modo di respirare che influenza anche il modo di dormire: nel caso del "buccal pumping", l'aria viene pompata attraverso la propria bocca e sulle branchie mentre nella "ram ventilating", si deve tenere costantemente la bocca aperta per respirare durante il continuo nuoto. Nel primo caso, squali come lo squalo nutrice, dormono con le pupille mezze chiuse, appoggiandosi sul

fondale sulla coda e sulle pinne, mentre con la testa appoggiano su una roccia (Weber, 1961). Invece, mentre diversi studiosi ritengono che gli squali e le razze che respirano tramite la “ram ventilating” non dormano, delle recenti ricerche hanno ipotizzato come gli squali “buccal pumping” potrebbero dormire con entrambi gli emisferi, mentre gli squali “ram ventilating” in modo uni-emisferico, come i cetacei. Un’altra ipotesi è quella che vede gli squali e le razze “ram ventilating” sfruttare le correnti, dal momento che alcuni lavori riportano che diverse specie di squali sono state trovate ferme in prossimità di correnti marine (Kelly et. al, 2019).

## **2.5 Il sonno negli invertebrati**

Come gli altri animali anche gli invertebrati dormono o, almeno, presentano uno stato simile al sonno. Per esempio, sono stati registrati degli stati di sonno o di riposo nei celenterati, negli artropodi, negli anellidi, nei nematodi e nei molluschi (Vibha & Sushil, 2020). Dimostrare che questi organismi semplici dormono può essere molto importante per lo studio del sonno: ad esempio le meduse, invertebrati marini che non possiedono un cervello ma un sistema nervoso circolare, mostrano uno stato di sonno. Questo fa presupporre che il sonno si sia evoluto prima della formazione e cefalizzazione del cervello (Nath et al., 2017).

Anche nei nematodi è presente uno stato di sonno o quiescenza (Fig. 5). In uno studio sul nuoto di *C. elegans*, è stato osservato che questo nematode alterna stati di nuoto continuo a stati di quiete in cui nuota sporadicamente. Inoltre, è stato osservato come la presenza del neurotrasmettitore acetilcolina (Ach) favorisce il cambio di attivazione, dal nuoto allo stato di quiete. Questo stato di quiete, essendo molto simile a quello che hanno i vermi della stessa specie durante il letargo, è stato associato ad uno stato di sonno (Gosh & Emmons, 2008). Durante il corso della vita, *C. elegans* presenta diversi stadi, quello embrionico, quattro stadi larvali e quello adulto. Alla fine di ogni fase, questi vermi entrano in una specie di letargo, che ha proprietà simili a quelle del sonno dei vertebrati: è reversibile, c’è una risposta ridotta dell’animale e presenta l’omeostasi (Raizen et al., 2008)



*Fig. 5: Studi sull'attività di nuoto di C. Elegans*

Sebbene non sia molto semplice da dimostrare, sembra che diverse specie di invertebrati abbiano un sonno diviso in diverse fasi. Tramite misure elettrofisiologiche nella drosofila, come i “local field potential” (LFP), ovvero dei segnali elettrici generati a livello delle sinapsi dendritiche in un certo volume di tessuto, si è scoperto che i moscerini della frutta presentano una transizione da sonno leggero a sonno pesante all’interno di estesi periodi di inattività. In particolare, il sonno pesante si intensifica dopo un periodo di inattività di 15-30 minuti, dimostrando come il sonno negli insetti non sia omogeneo e può dipendere da fattori esterni o biologici (Van Alphen et al., 2013).

Uno dei temi indagati grazie agli studi sulle drosofile è quello che riguarda i processi sensoriali. Infatti, quando gli animali, compresi gli esseri umani, dormono, sono attenti agli stimoli salienti, come dei rumori forti o suoni molto familiari nonostante lo stato di coscienza che di norma non lo consentirebbe. In uno studio in cui le drosofile venivano esposte durante il sonno a degli spruzzi di aria e acqua (gruppo di controllo) o aria e acido acetico (gruppo sperimentale), che è una sostanza che in bassa concentrazione (dall’1 al 5%) risulta attrarre le drosofile, mentre a concentrazioni superiori risulta diventare repulsiva, fino al 30% dove la concentrazione diventa neutra si è misurato il numero di risvegli in risposta a stimoli salienti. Rispetto al gruppo di controllo, le drosofile che ricevevano spruzzi con le concentrazioni acide attrattive hanno ottenuto le risposte di risveglio più marcate, seguite dalle concentrazioni repulsive (10%) e neutre (30%) che

hanno registrato risultati pari o inferiori a quelle attrattive. Si è quindi misurato come, in seguito agli spruzzi di concentrazioni attrattive, fosse più probabile che le mosche si svegliassero durante il sonno in tarda notte rispetto al sonno di inizio notte o del pomeriggio. I risultati suggeriscono quindi un minore numero di risvegli in risposta a stimoli salienti durante il sonno pomeridiano e della sera presto rispetto a tarda notte, poiché i picchi di bisogno di sonno vengono solitamente raggiunti durante le prime fasi del sonno (French et al., 2021).

### **CAPITOLO 3. Modelli animali per i disturbi del sonno**

Il sonno è davvero un elemento importante per la vita di tutti gli animali. Oltre che agli esperimenti di deprivazione del sonno per studiare gli effetti sulla memoria, sono molto utilizzati i modelli animali per cercare di studiare i disturbi del sonno nella specie umana. Uno dei disturbi più indagati tramite lo studio dei modelli animali è sicuramente la **narcolessia**: già negli anni 70' è stato individuato un fenotipo ereditario in una colonia di cani che ha permesso di studiare geneticamente il sonno (Baker et al., 1982). Grazie a questi primi studi si è riusciti ad identificare un gene fortemente implicato nell'addormentamento e nella narcolessia, chiamato *canarc-1*. Sono state trovate diverse somiglianze tra la narcolessia nei cani e la narcolessia negli umani e questo ha fatto giungere alla conclusione che la narcolessia non è provocata da una lesione cerebrale ma da uno scompenso chimico (Nisinho et al., 1997). In seguito a questi studi si è identificato un neurotrasmettitore, l'**orexina** (o ipocretina), che è carente nei soggetti afflitti da narcolessia, rendendola quindi la sostanza ritenuta fondamentale per lo sviluppo di questo disturbo (Chemelli et al., 1999). Studi più recenti hanno confermato questa ipotesi in diversi altri modelli animali come...mettere altre specie... e hanno identificato una mutazione nel gene del recettore dell'orexina-2 nei soggetti affetti da narcolessia anche se resta ancora sconosciuto il perché avviene questa degenerazione a livello neuronale (Tisdale et al., 2021).

A proposito dell'**insonnia**, invece, nel 1983 sono stati condotti dei famosi esperimenti da parte di Rechtschaffen e dei suoi collaboratori per studiare gli effetti della privazione di sonno, usando i topi. Durante questi esperimenti i topi vivevano su una piattaforma che era posizionata sopra l'acqua e ogni volta che l'animale si addormentava la piattaforma veniva mossa e l'animale cadeva in acqua, così da svegliarsi. Ogni topo poteva bere e mangiare ma, nonostante ciò, i topi sopravvivevano tra gli 11 e i 32 giorni se privati

totalmente del sonno, mentre tra i 16 e i 54 giorni se privati solo del sonno REM (Opp et al. 2007) indicando come la mancanza di sonno possa essere letale. Come diverse ricerche sul sonno REM affermano, dormire è fondamentale per equilibrare la temperatura cerebrale e quindi dell'organismo. Senza questo equilibrio la temperatura dei topi si abbassava, così di conseguenza il metabolismo doveva bruciare di più consumando tutte le energie dei topi (Walker, 2017).

Studi più recenti sull'insonnia sono legati all'uso di sostanze, come la caffeina, per disturbare il sonno degli animali. Per esempio, nella drosofila, si è notato come la somministrazione di caffeina impedisse o rendesse più difficoltoso l'addormentamento dell'animale. In risposta a questi disturbi per gli umani solitamente si utilizzano stimolatori per i recettori delle benzodiazepine (BzRAs), che però presentano diversi possibili effetti collaterali. Grazie a questi modelli animali si stanno trovando nuove sostanze, come ad esempio erbe mediche tradizionali giapponesi (Kyushin Kannou Gan-ki, NouKassei e Sansonito) che potrebbero rivelarsi utili per lo sviluppo di nuovi farmaci (Inoue et al., 2022).

Inoltre, attraverso la genetica diretta (forward genetics), è stato possibile ottenere, dopo 60 generazioni, delle drosofile che mostravano comportamenti indicatori di uno stato di insonnia (difficoltà ad addormentarsi, difficoltà a mantenere il sonno, iperattività) che ha consentito di individuare due geni mutati, chiamati *drosophila me* e *drosophila cheerio* che sono presenti anche nelle persone con disturbi di insonnia (*malic enzyme* e *filamin A*), tracciando così una strada verso una possibile cura (Seugnet et al., 2009)

Per quanto riguardano le **parasomnie**, come ad esempio il sonnambulismo, purtroppo non ci sono molti studi fatti utilizzando gli animali. Questo perché il sonnambulismo non è stato trovato in modelli animali e ciò rende impossibile studiarlo a fondo per poter creare un farmaco per contrastarlo (Kantha, 2022).

Sebbene non molto spesso presenti, anche i **disturbi respiratori legati al sonno**, principalmente le apnee notturne, possono essere studiati tramite modelli animali. In natura esistono alcune specie che presentano queste problematiche, come ad esempio i bulldog inglesi. Durante il sonno, questi cani mostrano una respirazione disorganizzata oltre che una desaturazione sanguigna, con un aumento di questi sintomi durante il sonno REM (Hendricks et al., 1987). Uno studio su maialini dello Yucatan obesi ha messo in evidenza che questi animali avevano disturbi del respiro durante il sonno oltre che una desaturazione superiore al gruppo di controllo della stessa specie non in sovrappeso

(Lonergan et al., 1998). Anche i topi sono molto utilizzati per studiare i disturbi respiratori notturni: diversi studi svolti su un particolare ceppo di topi (C57BL / 6J) hanno indagato le relazioni tra obesità, età e controllo neurofaringeo (Polotsky et al., 2011) e hanno dimostrato che più il peso corporeo cresce e l'età aumenta e più emergono difficoltà legate alla respirazione.

I **disturbi motori legati al sonno** sono più difficili da indagare, principalmente perché gli animali si muovono in modo diverso da noi, ma anche perché si basano su sensazioni soggettive, come la “voglia di muoversi” o la fatica. La **sindrome delle gambe senza riposo**, che consiste nel dover muovere di continuo una o entrambe le gambe, spesso anche durante il sonno, è sicuramente il disturbo motorio più rilevante e sembra essere correlata ad una carenza di ferro negli esseri umani, poiché in diverse autopsie di pazienti con questo disturbo si è osservata una mancanza di ferro a livello cerebrale (Connor et al., 2003). Inoltre, analisi con imaging funzionale hanno mostrato anomalie nel sistema dopaminergico, ponendo quindi l'attenzione sulla dopamina (Connor et al., 2009). In risposta a questi studi si sono utilizzati diversi modelli animali, soprattutto topi, per comprendere il ruolo della dopamina. Si è notato come gruppi di topi con carenze di ferro e carenze di dopamina avessero una maggiore attività motoria rispetto al gruppo di controllo, in particolare prima di dormire, come gli umani affetti dalla sindrome delle gambe senza riposo e che, in seguito a trattamenti farmacologici l'attività si abbassasse (Luo et al., 2011).

Per quanto riguarda i **disturbi del ritmo sonno-veglia** bisogna per forza legarsi ai ritmi circadiani ed esistono diversi studi sui topi che indagano l'effetto di un ritmo circadiano irregolare causato da interruzioni esterne, deprivazione del sonno e disturbare il nucleo soprachiasmatico tramite l'utilizzo della luce, influenzando il ritmo circadiano. Questi lavori mostrano che modifiche sostanziali al ritmo sonno-veglia, portano ad una bassa qualità di vita nonché al possibile sviluppo di diverse malattie degenerative (Wang et al., 2022).

## CONCLUSIONE

Nonostante alcuni animali presentino un sonno molto diverso da quello degli esseri umani è emerso come lo studio su queste specie possa essere utili per comprenderne meglio la funzione ed evoluzione. In particolare, la presenza e l'assenza del sonno REM e la sua

funzione suscitano molto interesse così come il sonno uni-emisferico. Nonostante studi recenti sembrano andare nella direzione che anche gli animali a sangue freddo e gli invertebrati presentano fasi di sonno diversificate, forse è ancora troppo presto per definirle fasi REM, ma questi studi potranno avere nuovi risvolti in futuro. Un numero crescente di ricerche mostra che i modelli animali hanno acquisito sempre maggiore importanza per studiare i disturbi legati al sonno e per sviluppare metodi per contrastare l'insonnia e la narcolessia. In definitiva per riuscire a comprendere a fondo il sonno i modelli animali potranno essere sempre più utilizzati, anche grazie alle sempre più moderne misurazioni fisiologiche che permettono di studiare anche organismi molto differenti dagli esseri umani.

## BIBLIOGRAFIA

Walker, M. (2017). *Why we sleep: Unlocking the power of sleep and dreams*. Simon and Schuster.

Brinkman, J. E., Reddy, V., & Sharma, S. (2018). Physiology of sleep.

Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427(6972), 352-355.

Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*, 352(6287), 812-816.

Chokroverty, S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*, 131(2), 126-140.

Yamazaki, R., Toda, H., Libourel, P. A., Hayashi, Y., Vogt, K. E., & Sakurai, T. (2020). Evolutionary origin of distinct NREM and REM sleep. *Frontiers in Psychology*, 11, 567618.

Hor, H., & Tafti, M. (2009). How much sleep do we need? *Science*, 325(5942), 825-826.

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394.

Tobler, I. (1995). Is sleep fundamentally different between mammalian species? *Behavioural brain research*, 69(1-2), 35-41.

Phillips, A. J., Robinson, P. A., Kedziora, D. J., & Abeyesuriya, R. G. (2010). Mammalian sleep dynamics: how diverse features arise from a common physiological framework. *PLoS computational biology*, 6(6), e1000826.

Bouma, H. R., Carey, H. V., & Kroese, F. G. (2010). Hibernation: the immune system at rest? *Journal of leukocyte biology*, 88(4), 619-624.

Dausmann, K. H., Glos, J., Ganzhorn, J. U., & Heldmaier, G. (2004). Hibernation in a tropical primate. *Nature*, 429(6994), 825-826.

South, K. E., Haynes, K., & Jackson, A. C. (2020). Hibernation patterns of the European hedgehog, *Erinaceus europaeus*, at a Cornish rescue centre. *Animals*, 10(8), 1418.

- Lyamin, O. I., & Mukhametov, L. M. (2013). Sleep in cetaceans. *Zhurnal Vyshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni IP Pavlovia*, 63(1), 61-74.
- Lyamin, O. I., Kosenko, P. O., Korneva, S. M., Vyssotski, A. L., Mukhametov, L. M., & Siegel, J. M. (2018). Fur seals suppress REM sleep for very long periods without subsequent rebound. *Current Biology*, 28(12), 2000-2005.
- Lyamin, O. I., Manger, P. R., Ridgway, S. H., Mukhametov, L. M., & Siegel, J. M. (2008). Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1451-1484.
- Mascetti, G. G. (2016). Unihemispheric sleep and asymmetrical sleep: behavioral, neurophysiological, and functional perspectives. *Nature and Science of Sleep*, 221-238.
- Vorster, A. P., & Born, J. (2015). Sleep and memory in mammals, birds and invertebrates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50, 103-119.
- Rattenborg, N. C., Voirin, B., Cruz, S. M., Tisdale, R., Dell'Omo, G., Lipp, H. P., ... & Vyssotski, A. L. (2016). Evidence that birds sleep in mid-flight. *Nature communications*, 7(1), 12468.
- Johnsson, R. D., Connelly, F., Gaviraghi Mussoi, J., Vyssotski, A. L., Cain, K. E., Roth, T. C., & Lesku, J. A. (2022). Sleep loss impairs cognitive performance and alters song output in Australian magpies. *Scientific Reports*, 12(1), 6645.
- Shein-Idelson, M., Ondracek, J. M., Liaw, H. P., Reiter, S., & Laurent, G. (2016). Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons. *Science*, 352(6285), 590-595.
- Tisdale, R. K., Lesku, J. A., Beckers, G. J., & Rattenborg, N. C. (2018). Bird-like propagating brain activity in anesthetized Nile crocodiles. *Sleep*, 41(8), zsy105.
- Kelly, M. L., Peters, R. A., Tisdale, R. K., & Lesku, J. A. (2015). Unihemispheric sleep in crocodilians? *Journal of Experimental Biology*, 218(20), 3175-3178.
- Wilkinson, A., Hloch, A., Mueller-Paul, J., & Huber, L. (2017). The effect of brumation on memory retention. *Scientific Reports*, 7(1), 40079.
- Reilly, B. D., Schlipalius, D. I., Cramp, R. L., Ebert, P. R., & Franklin, C. E. (2013). Frogs and estivation: transcriptional insights into metabolism and cell survival in a natural model of extended muscle disuse. *Physiological Genomics*, 45(10), 377-388.

- Grutter, A. S., Rumney, J. G., Sinclair-Taylor, T., Waldie, P., & Franklin, C. E. (2011). Fish mucous cocoons: the 'mosquito nets' of the sea. *Biology Letters*, 7(2), 292-294.
- Huang, Y. Y., & Neuhauss, S. C. (2008). The optokinetic response in zebrafish and its applications. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 13(5), 1899-1916.
- Zhdanova, I. V. (2011). Sleep and its regulation in zebrafish.
- Leung, L. C., Wang, G. X., Madelaine, R., Skariah, G., Kawakami, K., Deisseroth, K., ... & Mourrain, P. (2019). Neural signatures of sleep in zebrafish. *Nature*, 571(7764), 198-204.
- Kelly, M. L., Collin, S. P., Hemmi, J. M., & Lesku, J. A. (2020). Evidence for sleep in sharks and rays: behavioural, physiological, and evolutionary considerations. *Brain Behavior and Evolution*, 94(1-4), 37-50.
- Jha, V. M., Jha, S. K., Jha, V. M., & Jha, S. K. (2020). Sleep: findings in invertebrates and lower vertebrates. *Sleep: Evolution and Functions*, 17-36.
- Nath, R. D., Bedbrook, C. N., Abrams, M. J., Basinger, T., Bois, J. S., Prober, D. A., ... & Goentoro, L. (2017). The jellyfish *Cassiopea* exhibits a sleep-like state. *Current Biology*, 27(19), 2984-2990.
- Ghosh, R., & Emmons, S. W. (2008). Episodic swimming behavior in the nematode *C. elegans*. *Journal of Experimental Biology*, 211(23), 3703-3711.
- Raizen, D. M., Zimmerman, J. E., Maycock, M. H., Ta, U. D., You, Y. J., Sundaram, M. V., & Pack, A. I. (2008). Lethargus is a *Caenorhabditis elegans* sleep-like state. *Nature*, 451(7178), 569-572.
- French, A. S., Geissmann, Q., Beckwith, E. J., & Gilestro, G. F. (2021). Sensory processing during sleep in *Drosophila melanogaster*. *Nature*, 598(7881), 479-482.
- Van Alphen, B., Yap, M. H., Kirszenblat, L., Kottler, B., & van Swinderen, B. (2013). A dynamic deep sleep stage in *Drosophila*. *Journal of Neuroscience*, 33(16), 6917-6927.
- Baker, T. L., Foutz, A. S., McNerney, V., Mitler, M. M., & Dement, W. C. (1982). Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Experimental neurology*, 75(3), 729-742.

- Nishino, S., & Mignot, E. (1997). Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Progress in neurobiology*, 52(1), 27-78.
- Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., ... & Yanagisawa, M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98(4), 437-451.
- Tisdale, R. K., Yamanaka, A., & Kilduff, T. S. (2021). Animal models of narcolepsy and the hypocretin/orexin system: Past, present, and future. *Sleep*, 44(6), zsaa278.
- OPP, M. R., BORN, J., & IRWIN, M. R. (2007). *Sleep and the immune system*. In *Psychoneuroimmunology* (pp. 579-618). Academic Press.
- Kantha, S. S. (2022). Somnambulism: Recent Findings. In *Nursing: New Insights for Clinical Care*. IntechOpen.
- Inoue, E., Suzuki, T., Nakayama, T., Yoshimura, T., Sudo, K., Shimizu, Y., ... & Ishida, N. (2022). Novel hypnotics of Japanese traditional herbal medicines to caffeine-induced insomnia in *Drosophila* by using Newly-developed automated sleep and rhythm analysis system (AutoCircaS). *Gene*, 846, 146852.
- Seugnet, L., Suzuki, Y., Thimgan, M., Donlea, J., Gimbel, S. I., Gottschalk, L., ... & Shaw, P. J. (2009). Identifying sleep regulatory genes using a *Drosophila* model of insomnia. *Journal of Neuroscience*, 29(22), 7148-7157.
- Hendricks, J. C., Kline, L. R., Kovalski, R. J., O'Brien, J. A., Morrison, A. R., & Pack, A. I. (1987). The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*, 63(4), 1344-1350.
- Lonergan III, R. P., Ware, J. C., Atkinson, R. L., Winter, W. C., & Suratt, P. M. (1998). Sleep apnea in obese miniature pigs. *Journal of applied physiology*.
- Toth, L. A., & Bhargava, P. (2013). Animal models of sleep disorders. *Comparative medicine*, 63(2), 91-104.
- Polotsky, M., Elsayed-Ahmed, A. S., Pichard, L., Richardson, R. A., Smith, P. L., Schneider, H., ... & Schwartz, A. R. (2011). Effect of age and weight on upper airway function in a mouse model. *Journal of applied physiology*, 111(3), 696-703.

Connor, J. R., Boyer, P. J., Menzies, S. L., Dellinger, B., Allen, R. P., Ondo, W. G., & Earley, C. J. (2003). Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 61(3), 304-309.

Connor, J. R., Wang, X. S., Allen, R. P., Beard, J. L., Wiesinger, J. A., Felt, B. T., & Earley, C. J. (2009). Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*, 132(9), 2403-2412.

Luo, F., Li, C., Ondo, W. G., Xu, P., Xie, W., & Le, W. (2011). The long-term effects of the dopamine agonist pramipexole in a proposed restless legs syndrome animal model. *Sleep medicine*, 12(1), 41-46.

Wang, Y., Guo, H., & He, F. (2022). Circadian disruption: from mouse models to molecular mechanisms and cancer therapeutic targets. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1-26.

## **SITOGRAFIA**

<https://www.sciencephoto.com/media/1158883/view/eeg-sleep-stages-illustration>

<https://www.britannica.com/animal/degu>

[https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(18\)30624-9](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(18)30624-9)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459249/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>

<https://www.techno-science.net/actualite/fonction-inattendue-microarn-chez-ver-elegans-N17721.html>