



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione
Neuropsicologica**

Tesi di laurea Magistrale

**Il ruolo del cronotipo nella cognizione e le sue possibili applicazioni
nella riabilitazione neuropsicologica**

**The role of chronotype in cognition and its possible applications in
neuropsychological rehabilitation**

Relatore

Prof. Simone Cutini

Laureanda: Beatrice Franchin

Matricola: 2057796

Anno Accademico 2022/2023

*Ai miei genitori,
I love you 3000.*

*“Sometimes you gotta run
before you can walk”*

*“It's not about how much we lost,
it's about how much we have left”*

INDICE

ABSTRACT.....	5
CAPITOLO 1.....	7
IL RITMO CIRCADIANO.....	7
1.1 Fluttuazioni giornaliere delle variabili fisiologiche.....	10
1.2 <i>Two process model of sleep regulation</i>	11
1.3 Fluttuazioni giornaliere delle funzioni cognitive.....	16
CAPITOLO 2.....	19
CRONOTIPO.....	19
2.1 Definizione e caratteristiche.....	19
2.2 Strumenti di valutazione.....	21
2.3 Fattori genetici.....	24
2.4 Fattori individuali.....	26
2.5 Fattori ambientali.....	27
2.6 Fattori sociali.....	28
CAPITOLO 3.....	29
LA RELAZIONE TRA CRONOTIPO E COGNIZIONE.....	29
3.1 <i>Cognitive functions and underlying parameters of human brain physiology are associated with chronotype</i>	29
3.2 Cronotipo e processi attentivi.....	38
3.3 Cronotipo e memoria di lavoro.....	47
3.3 Cronotipo e memoria.....	48
3.4 Cronotipo e linguaggio.....	50
QUARTO CAPITOLO.....	52
APPLICAZIONE PRATICA DEL CRONOTIPO.....	52
4.1 La validità ecologica del cronotipo.....	52

4.2 L'importanza del cronotipo in ambito clinico.....	54
4.3 Cronotipo e riabilitazione: un ambito poco esplorato.....	61
4.4 Suggerimenti e sviluppi futuri.....	63
CONCLUSIONI.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	68

ABSTRACT

Il presente elaborato è stato volto ad esplorare il concetto di cronotipo e il ruolo assunto da esso all'interno della riabilitazione neuropsicologica.

Nella prima parte è stato introdotto il funzionamento del ritmo circadiano, processo che promuove la sopravvivenza dell'organismo attraverso l'alternanza di cicli di sonno/veglia. In relazione a questo sono stati descritti i cambiamenti a livello fisiologico e cognitivo che avvengono nell'arco delle 24 ore ed i metodi utilizzati per misurarli.

Si è poi focalizzata l'attenzione sul cronotipo, definito come la manifestazione comportamentale del ritmo circadiano che si esplicita nella propensione a preferire determinati orari per il sonno e la veglia. Sono stati presentati i vari tipi di cronotipo, sottolineando le caratteristiche di ognuno e gli aspetti per cui differiscono tra loro.

Successivamente sono stati illustrati gli strumenti di valutazione che permettono di stabilire l'appartenenza dei soggetti alle diverse categorie.

Per avere una visione più completa sulle variabili che determinano il cronotipo è stato attuato un approccio multidimensionale che ha integrato fattori genetici, individuali, ambientali e sociali.

Nella seconda parte della rassegna è stata indagata l'ipotetica funzione modulatrice del cronotipo prima in meccanismi di base quali l'eccitabilità corticale e la neuroplasticità, poi in processi cognitivi di ordine superiore quali l'attenzione, la memoria di lavoro e il linguaggio.

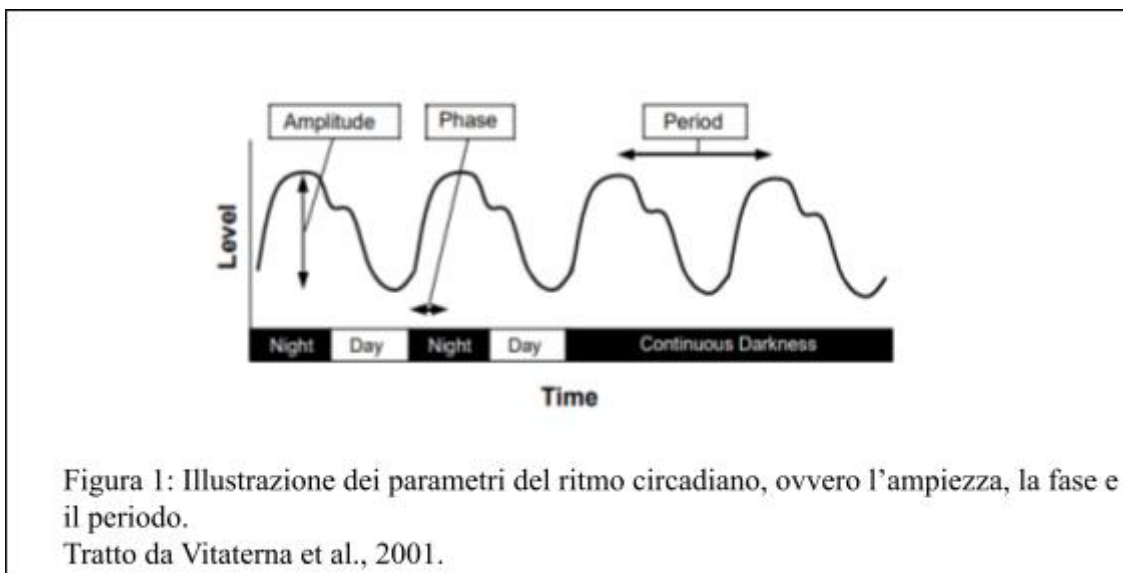
Infine è stato considerato l'effetto del cronotipo nell'ambito quotidiano e clinico, con particolare interesse alle conseguenze riscontrate nella fase valutativa e quella riabilitativa. In merito a questo sono stati esposti alcuni aspetti per cui sarebbe ottimale

includere il cronotipo nella pianificazione dei trattamenti e delle terapie.

CAPITOLO 1

IL RITMO CIRCADIANO

La rotazione della Terra intorno al proprio asse comporta che essa sia esposta per metà del tempo alla luce del Sole e per l'altra metà al buio. Questo fenomeno ha reso indispensabile il fatto che gli esseri viventi si adattassero attraverso l'alternanza ciclica di fasi di veglia e fasi di sonno. Quando i cicli raggiungono una durata di 24 ore, allora si parla di ritmo circadiano. Quest'ultimo è costituito da 3 componenti: l'ampiezza, la fase e il periodo (fig.1). L'ampiezza è la differenza tra il valore massimo e quello minimo dell'oscillazione, mentre la fase è la relazione che il ritmo assume con un altro parametro temporale. Il periodo è definito come il tempo necessario per completare un intero ciclo.



Il ritmo circadiano fornisce all'organismo un'organizzazione temporale sia del comportamento sia delle funzioni fisiologiche ed endocrine nel corso della giornata. La finalità della coordinazione di tali processi è quella di valorizzare ciascuna fase per promuovere la sopravvivenza (Moore RY, 1997).

L'esistenza del ritmo circadiano dipende non solo dalla sincronizzazione con eventi ambientali (*Zeitgeber*), come per esempio la luce e la temperatura, ma anche dalla presenza di stimoli endogeni. Ciò rende plausibile l'ipotesi che ci siano *clocks* interni caratterizzati da una natura autosufficiente, la quale permette ai cicli di permanere anche in assenza di *cues* esterni. Vari studi scientifici confermano che questo fenomeno sia dovuto ad una precisa peculiarità di tale sistema: esso è composto da oscillatori biologici, i cui geni (*Clock*, *mPer1*, *mPer2*, *Cry1*, *Bmal1*) sono espressi periodicamente (Vitaterna et al., 2001). In particolare, è noto che a livello molecolare vengono attuati dei circuiti di *feedback* di traduzione/trascrizione autoregolatori che rappresentano il meccanismo principale dell'orologio circadiano. Si può affermare che il ritmo circadiano sia perciò una proprietà intrinseca delle cellule, al cui interno si trovano geni e proteine in grado di accelerare o rallentare la loro stessa espressione.

Se si considera l'aspetto neurobiologico, un ruolo chiave nel sistema circadiano è rivestito dal nucleo soprachiasmatico (*clock master*), struttura localizzata nell'ipotalamo e posizionata lateralmente al terzo e quarto ventricolo (Moore RY, 1997). Questo nucleo è sede di terminazione di vie di sincronizzazione che veicolano le informazioni luminose in maniera diretta o meno. Nel primo caso ci si riferisce al tratto retino-ipotalamico, che origina da un sottoinsieme specifico di cellule gangliari retiniche e che utilizza come trasmettitore il glutammato. Le stesse cellule retiniche innervano anche l'IGL, ossia una porzione del corpo genicolato laterale. Gli input

luminosi e quelli provenienti da altre aree sono integrati a livello dell'IGL e successivamente proiettati al nucleo soprachiasmatico.

Dal *master clock* partono una serie di vie efferenti dirette al prosencefalo basale, al talamo e all'ipotalamo. Sebbene le proiezioni primarie siano relativamente poche, quelle secondarie raggiungono aree più estese che sono coinvolte nel controllo di molte funzioni mediate dal sistema circadiano. Le informazioni contenute nel prosencefalo basale e nel talamo sono trasmesse alla corteccia prefrontale, al sistema limbico, all'ippocampo e ai gangli della base: essi sono rispettivamente implicati nella regolazione dei processi attentivi, emozionali, mnestici e di integrazione sensomotoria. L'ipotalamo invece, insieme alla formazione reticolare del tronco encefalico, presiede al controllo del metabolismo e della temperatura corporea. Altre proiezioni dell'ipotalamo comprendono l'ipofisi anteriore e l'epifisi. La prima è di fondamentale importanza per l'intero apparato endocrino, mentre l'epifisi è responsabile della produzione di melatonina, ormone che a sua volta influenza i ritmi di sonno-veglia (Moore RY, 1997). Il sistema circadiano appare quindi contraddistinto da una struttura gerarchica: il nucleo soprachiasmatico è l'orologio centrale che supervisiona il coordinamento di tutti gli altri orologi periferici.

1.1 Fluttuazioni giornaliere delle variabili fisiologiche

Gli effetti del ritmo circadiano sono evidenti sul piano fisiologico sotto forma di determinati parametri vitali, che subiscono variazioni nell'arco delle 24 ore.

● Mattina

Nel periodo compreso tra le 3:00 e le 6:00, la temperatura corporea raggiunge i livelli minimi e il rilascio di melatonina comincia ad essere ridotto, così da preparare l'organismo alla riattivazione delle attività biologiche.

Dopo le 6:00, l'aumento della produzione di cortisolo stabilisce l'inizio della fase di risveglio e dello stato di veglia. Si osserva inoltre un incremento della pressione sanguigna.

Tra le 9:00 e le 12:00 il cortisolo è al suo apice e la temperatura corporea inizia a risalire. Anche le altre principali funzioni fisiche e cognitive sono al massimo della loro attivazione.

● Pomeriggio

Il lasso di tempo tra le 12:00 e le 15:00 è solitamente quello in cui viene consumato il pranzo, in seguito a cui è messa in atto l'attività digestiva.

Quest'ultima, insieme al picco glicemico presente nel sangue dopo il pasto, provoca una sensazione di sonnolenza e stanchezza. Nella finestra temporale dalle 15:00 alle 17:00 si ha la migliore forza muscolare, dovuta ad una maggiore efficienza cardiovascolare e da un aumento di adrenalina (Mohd Azmi et al., 2021).

Dopo le 18:00 la quasi totalità delle attività dell'organismo inizia a rallentare.

- **Sera**

Dopo le 21:00 l'ipofisi, anche in risposta ad una riduzione degli input luminosi, comincia a secernere la melatonina (Cardinali & Pévet, 1998). Questo processo stimola l'addormentamento e favorisce il sonno.

Simultaneamente si verifica una diminuzione della temperatura corporea e della frequenza cardiaca.

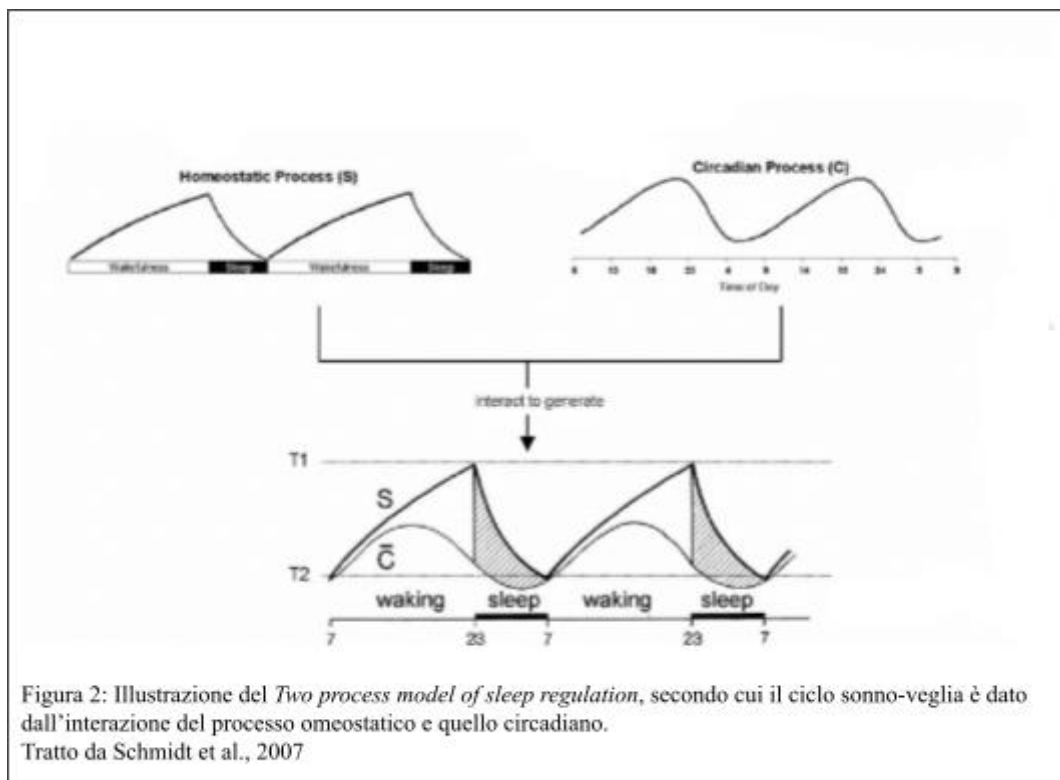
1.2 Two process model of sleep regulation

Nel “*Two process model of sleep regulation*” (fig.2) introdotto da Borbély nel 1982 si ipotizzò che l'alternanza sonno-veglia fosse regolata dall'effetto di due processi distinti e indipendenti tra loro ma in costante interazione (Schmidt et al., 2007).

Il primo meccanismo è il cosiddetto processo omeostatico (*process S*) che può essere spiegato come una spinta o pressione al dormire. Questa viene accumulata durante tutto il tempo della veglia e diminuisce mentre si dorme. Dal punto di vista comportamentale tale fenomeno si associa ad un decremento della prestazione cognitiva, della vigilanza ed a un aumento del senso di stanchezza. L'utilizzo dell'elettroencefalogramma permette di individuare le onde lente del sonno NREM che rappresentano il principale indicatore fisiologico del *process s* (Borbély et al., 2016).

La seconda componente è costituita dal processo circadiano (*process C*), ovvero una propensione oscillatoria al sonno che varia nell'arco delle 24 ore e si sincronizza con stimoli esterni. I marcatori di questo meccanismo possono essere identificati nei valori

della temperatura corporea, della melatonina e del cortisolo, che permettono di discernere tra le differenti fasi in atto. I due sistemi che sono stati descritti lavorano in maniera opposta per garantire periodi consolidati sia di sonno che di veglia. Per esempio, la spinta omeostatica al sonno scompare dopo circa 3-4 ore che si sta dormendo ed è in questo momento che interviene il processo circadiano, che con la sua azione impedisce all'organismo di svegliarsi precocemente (Schmidt et al., 2007). Allo stesso modo, la bassa propensione al sonno del *process c* nelle prime ore della sera contrasta l'alto livello raggiunto dalla pressione omeostatica, consentendo all'individuo di non addormentarsi troppo presto.



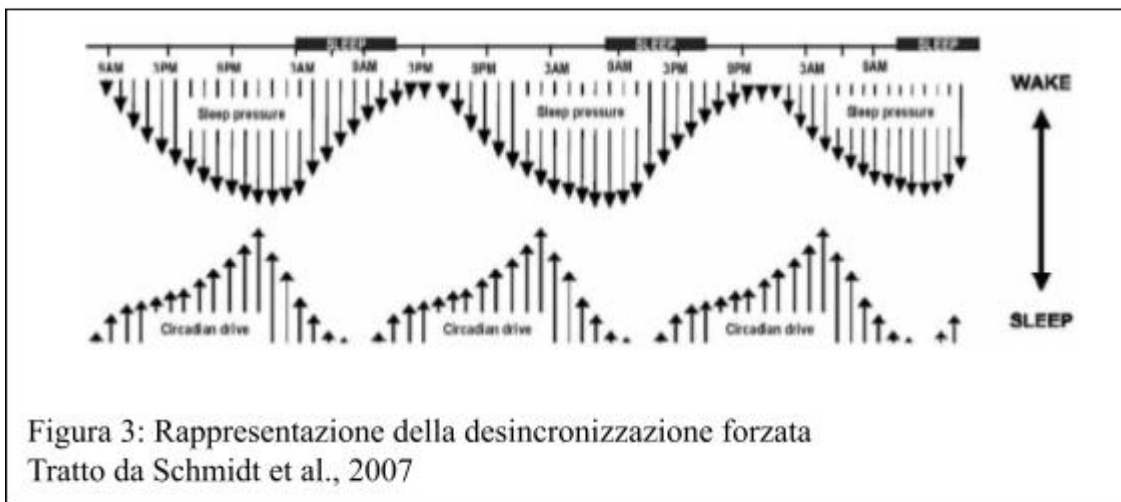
Sebbene il modello di Borbély sia stato principalmente impiegato in studi che indagano i disturbi del sonno, recentemente è stato applicato anche all'ambito della neuropsicologia e della psicologia cognitiva. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sugli effetti dei due processi (*s e c*) sull'andamento delle prestazioni in vari domini cognitivi.

I paradigmi di ricerca utilizzati per indagare questi aspetti sono:

- la desincronizzazione forzata (FD)
- la routine costante (CR)

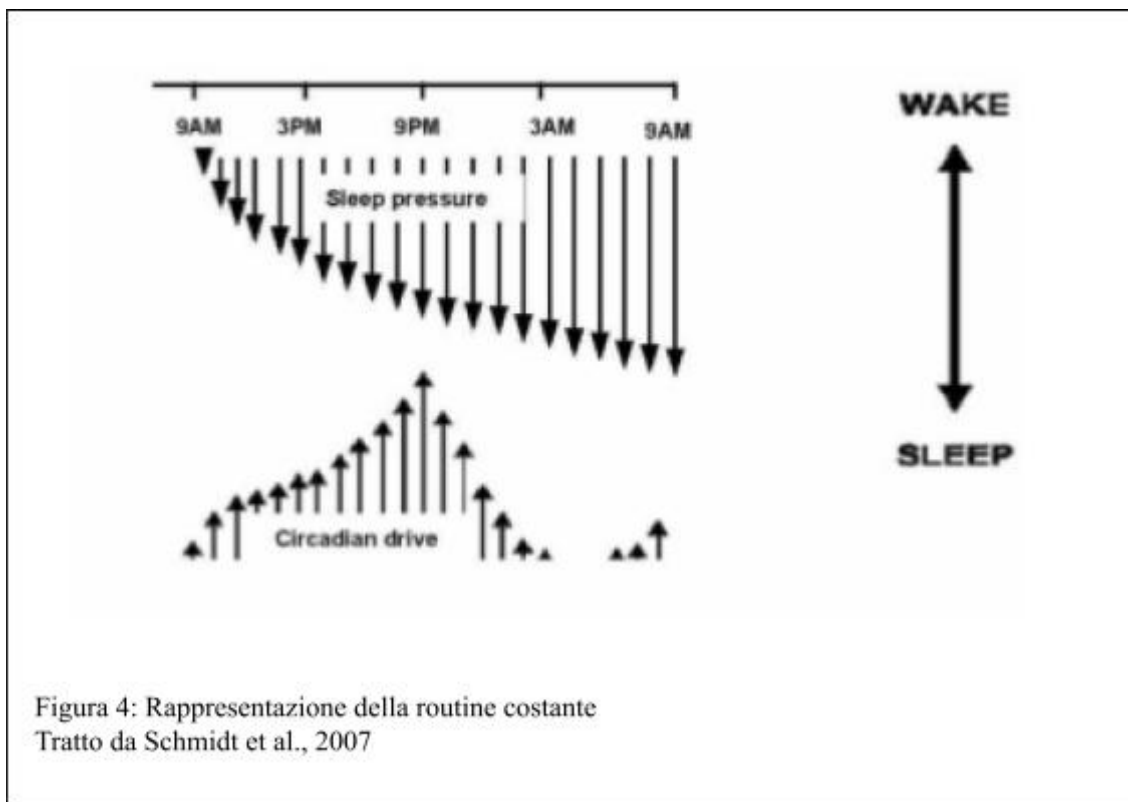
La desincronizzazione forzata (fig. 3) è un protocollo che prevede la permanenza dei soggetti in ambienti privi di stimoli temporali esterni. Qui vengono esposti a cicli di sonno-veglia artificiali che possono avere una durata maggiore o minore rispetto alle normali 24 ore. Con il passare del tempo si assiste ad una desincronizzazione del ciclo artificiale da quello endogeno. Ciò si verifica poiché il nucleo soprachiasmatico non riesce a seguire l'andamento del ciclo forzato e di conseguenza ritorna al proprio ritmo (stato di *free running*).

Il vantaggio di tale paradigma è che permette di distinguere l'influenza della componente omeostatica da quella circadiana. L'utilizzo di questa tecnica comporta però una difficoltà di applicazione, dovuta al fatto che è necessario avere a disposizione un lungo periodo di tempo.



Nel secondo paradigma (fig.4) viene richiesto ai soggetti di rimanere svegli per più di 24 ore in un ambiente isolato e con specifiche condizioni: fattori come la luce, la temperatura, la postura e l'assunzione di cibo vengono tenuti a livelli costanti. Anche le misurazioni di variabili fisiologiche e comportamentali sono effettuate ad intervalli regolari ed equidistanti tra loro.

Tenendo sotto controllo tutti questi elementi ritmici esterni è possibile isolare ed evidenziare i ritmi circadiani endogeni, che normalmente subiscono l'effetto di stimoli esogeni.



1.3 Fluttuazioni giornaliere delle funzioni cognitive

- *Vigilanza e attenzione sostenuta*

L'attenzione sostenuta, ovvero la capacità di mantenere adeguati livelli di risposta per periodi prolungati di tempo, è alla base di molti processi cognitivi.

Il PVT (*Psychomotor Vigilance Test*) è lo strumento più utilizzato per indagare l'attenzione sostenuta, sia negli studi che applicano il paradigma della routine costante sia in quelli che utilizzano la desincronizzazione forzata. Il compito dei soggetti che vengono sottoposti a questo test consiste nel premere un bottone non appena compare una luce al centro dello schermo. Essa può apparire in intermezzi di tempo irregolari ed in maniera del tutto casuale. Le variabili dipendenti che vengono prese in considerazione sono i tempi di reazione e il numero di volte in cui il bottone non viene premuto nonostante la luce sia accesa.

Dai risultati degli studi è emerso in maniera conforme che la prestazione rimane relativamente stabile se testata durante il tempo di veglia, probabilmente grazie alla spinta circadiana che si oppone a quella omeostatica. Questo equilibrio viene turbato se il periodo di misurazione viene esteso anche alla notte biologica. Infatti, nel momento in cui la temperatura corporea è più alta, si osserva una riduzione degli errori commessi, indice di una migliore attenzione (Wright et al., 2002).

- ***Attenzione selettiva***

Compiti di ricerca visiva o di cancellazione di lettere vengono impiegati per studiare l'attenzione selettiva, ovvero l'abilità di concentrarsi su un'unica fonte di informazione escludendo le altre.

Similmente a quanto osservato per l'attenzione sostenuta, anche nella componente selettiva è presente un parallelismo tra il ritmo della temperatura corporea e l'andamento della performance. Ciò si accentua ulteriormente quando aumenta il carico della memoria di lavoro (Mikulincer et al., 1988).

- ***Memoria di lavoro***

Gli studi sull'influenza del ritmo circadiano sulla memoria di lavoro hanno fatto emergere risultati contrastanti tra loro.

Secondo alcune ricerche (Folkard et al., 1976), l'associazione tra memoria di lavoro e il ritmo della temperatura corporea sarebbe presente solo quando il numero di target da ricordare è ridotto e scomparirebbe nel momento in cui esso viene incrementato. Altri studi (Van Eekelen & Kerkhof, 2003), che hanno utilizzato il paradigma della routine costante, hanno invece evidenziato la persistenza di questa associazione, indipendentemente dal carico della memoria di lavoro.

Alcuni esperti hanno sottolineato l'importanza rivestita dal tipo di componente che viene presa in considerazione. Per esempio, si è visto che il magazzino fonologico è caratterizzato da uno spostamento di un'ora rispetto al ritmo della temperatura del corpo e quello visuo-spaziale ha un ritardo di addirittura 3 ore (Ramirez et al., 2006)

- *Funzioni esecutive*

L'inibizione può essere definita come la capacità di reprimere comportamenti o azioni diretti a obiettivi secondari o irrilevanti. La flessibilità cognitiva consiste invece nell'essere capaci di modificare le strategie di risposta in base alle diverse richieste ambientali. Anche in queste componenti sono presenti variazioni circadiane. Infatti, numerosi studi concordano sul fatto che sia possibile osservare una maggiore accuratezza nelle prime ore del pomeriggio e della sera ed un peggioramento della prestazione di notte e di mattina presto (Xu et al., 2021; García et al., 2012).

CAPITOLO 2

CRONOTIPO

2.1 Definizione e caratteristiche

Nel precedente capitolo è stata sottolineata la rilevanza assunta dal ritmo circadiano nel garantire la sopravvivenza dell'uomo: in particolare è emerso il modo in cui esso influisce sulle variabili fisiologiche e cognitive.

L'azione di questo sistema endogeno è però modulata da variazioni interindividuali che dipendono dall'esistenza di cronotipi differenti tra loro. Il cronotipo può essere definito come la manifestazione comportamentale del ritmo circadiano che si esplicita nella propensione a preferire determinati orari per il ciclo di sonno/veglia (Kalmbach et al., 2017). Queste differenze, se poste all'interno di un continuum, delineano 3 determinati profili:

- le "allodole" o *morning types*
- gli *intermediate types*
- i "gufi" o *evening types*

Le "allodole" tendono a svegliarsi nelle prime ore della mattina, momento in cui si sentono più attivi e ad addormentarsi presto alla sera. All'estremo opposto si trovano invece i "gufi", che presentano uno spostamento della fase di sonno: tendono infatti a svegliarsi più tardi ed andare a dormire a notte inoltrata. Per queste persone la sera rappresenta la fase in cui raggiungono la maggiore attivazione. Gli *intermediate types* si collocano a metà tra gli altri due e costituiscono il cronotipo più frequente.

Queste categorie differiscono tra loro per variazioni inerenti al ritmo circadiano (Bailey & Heitkemper, 2001). I *morning types* tendono ad avere un'acrofase precoce della temperatura corporea, dei livelli di cortisolo e della pressione sanguigna. Sono inoltre caratterizzati da un rilascio anticipato della melatonina. Gli *evening types* sono contraddistinti da un ritardato picco delle variabili fisiologiche e da un rilascio tardivo della melatonina. È stato inoltre riscontrato che la maggior parte di questi individui presenta un periodo circadiano più lungo e di conseguenza i loro cicli di sonno-veglia possono avere una durata maggiore di 24 ore (Duffy et al., 2001).

Le differenze di cronotipo sono associate anche a specifici substrati neurali dello spessore corticale e della superficie delle aree (Rosenberg et al., 2018). Tramite la morfometria basata sui voxel è stato osservato che gli *early chronotypes* mostrano volumi di materia grigia significativamente inferiori nella corteccia occipitale laterale e nel precuneo rispetto agli *evening chronotypes*. Si differenziano poi dagli *intermediate chronotypes* per un minore volume del giro linguale destro, del giro fusiforme occipitale e del polo occipitale. Per quanto riguarda lo spessore corticale, negli *early chronotypes* sono stati identificati volumi di materia grigia inferiori nell'insula anteriore sinistra, nel precuneo, nella corteccia parietale inferiore e nella pars triangularis destra rispetto ai *late chronotypes*, mentre nel giro parietale superiore destro rispetto agli *intermediate chronotypes*.

2.2 Strumenti di valutazione

Ogni individuo rientra in una delle categorie sopra descritte: per determinare la relativa appartenenza si utilizzano vari strumenti di valutazione.

Il MEQ (*Morningness and evening questionnaire*), ideato nel 1976 da James A. Worne e Olov Östberg, è un questionario formato da 19 domande a scelta multipla, ognuna con 4 o 5 opzioni di risposta.

Le domande valutano a che ora le persone si alzano e vanno a dormire, gli orari preferiti per svolgere attività fisica e mentale, ma anche la percezione soggettiva di allerta. Vengono inoltre suggerite situazioni immaginarie “a che ora ti sveglieresti se potessi programmare liberamente la tua giornata?” oppure “se non avessi impegni il giorno successivo, a che ora andresti a letto, rispetto alla norma?”. Alcune domande indagano un *range* specifico di tempo, come per esempio “a che ora della sera ti senti stanco?” o “a che ora ti senti al massimo del benessere?”.

In base alle risposte date viene calcolato un punteggio finale compreso in un range tra 16 e 86: un valore basso identifica l'individuo come *evening type* mentre uno alto come *morning type* (Levandovski et al., 2013).

Al fine di testare la validità di questo questionario sono state prese in considerazione variabili fisiologiche come la temperatura, la melatonina e il cortisolo. È stata trovata una correlazione significativa tra queste misurazioni oggettive e il punteggio finale, ottenuto sulla base di valutazioni soggettive. Per ovviare al problema della lunghezza, è stata introdotta anche una versione ridotta, chiamata rMEQ, che è costituita da 5 domande.

Dopo la compilazione da parte dei soggetti, il cronotipo è determinato attraverso due passaggi. Prima viene calcolato il punto medio (*mid-sleep*) tra l'inizio del sonno e il risveglio nei giorni di riposo. Successivamente esso viene corretto sulla base del potenziale debito di sonno che viene accumulato durante la settimana lavorativa.

Recentemente è stata proposta una versione più breve (fig.6), ovvero il μ MCTQ, che è caratterizzata da una riduzione del numero delle domande (da 17 a 6). Il calcolo del cronotipo avviene con la stessa modalità utilizzata nel MCTQ originale (Ghotbi et al., 2020). Sia la fase di addormentamento che il *mid-sleep* hanno mostrato lievi (< 35 minuti) deviazioni, ovvero sono apparsi più in anticipo rispetto agli orari del questionario standard. La valutazione del cronotipo attraverso questa versione ridotta gode di una buona affidabilità test-retest. È stata inoltre trovata una correlazione significativa con i valori di melatonina.

μ MCTQ

The following section will ask you questions in regards to your sleep and wake behavior on work- and work-free days. Please estimate an average of your 'normal' sleep behavior over the past 6 weeks.

I have been a shift- or night-worker in the past three months yes ___ no ___

Normally, I work _____ days/week.

Please answer all the following questions even if you do not work or work 7 days/week. Please don't forget to circle AM or PM.

On WORKDAYS ...

... I normally fall asleep at ___:___ AM/PM (this is NOT when you get into bed, but rather when you fall asleep)

... I normally wake up at ___:___ AM/PM (this is NOT when you get out of bed, but rather when you wake up)

On WORK-FREE DAYS when I DON'T use an alarm clock ...

... I normally fall asleep at ___:___ AM/PM (this is NOT when you get into bed, but rather when you fall asleep)

... I normally wake up at ___:___ AM/PM (this is NOT when you get out of bed, but rather when you wake up)

Figura 6: Versione ridotta del *Munich Chronotype Questionnaire*.
Tratto da Ghotbi et al., 2020

Se si esaminano i metodi finora descritti, possono emergere alcune considerazioni. Sebbene sia presente una correlazione tra i risultati del MEQ e quelli del MCTQ, essi sono questionari che non devono essere considerati come intercambiabili tra loro, poiché misurano concetti differenti.

Innanzitutto il MEQ è uno strumento qualitativo che come *feedback* produce un punteggio, indice di preferenze personali. Il MCTQ ha invece una natura quantitativa in quanto cerca di determinare il cronotipo sulla base dell'effettiva fase di sincronizzazione. I risultati del MCTQ sono infatti costituiti da periodi precisi di tempo (*mid-sleep*) che riflettono abitudini di vita reali piuttosto che semplici preferenze.

Il fatto che siano presenti queste differenze comporta che i due strumenti di valutazione vengano utilizzati in contesti diversi. Se lo studio in questione fosse interessato ad indagare tratti psicologici, allora bisognerebbe ricorrere al MEQ. Il MCTQ dovrebbe invece essere applicato quando il cronotipo viene inteso come espressione di un tratto circadiano (Roenneberg, 2015).

2.3 Fattori genetici

Dato il ruolo rivestito dall'espressione genica nel ritmo circadiano, si è ipotizzato che essa potesse assumere la stessa rilevanza anche nel determinare i diversi tipi di cronotipo.

Alcuni ricercatori hanno infatti stimato che fino al 50 % della variazione del cronotipo possa essere attribuita a fattori genetici.

In particolare, in un recente studio è stata scoperta una correlazione tra il polimorfismo del gene Per3 e le preferenze relative agli orari di sonno-veglia (Archer et al., 2003). In questa ricerca sono stati selezionati, attraverso la somministrazione del MEQ, i soggetti che avevano raggiunto i punteggi più alti e più bassi del questionario. Mediante l'analisi del DNA, ottenuto con tamponi buccali, è stato possibile stabilire la presenza di diverse varianti di Per3. La versione con l'allele più lungo è stata associata a profili che ricadevano nella categoria delle "allodole" mentre quella con l'allele più corto a profili entro la categoria dei "gufi".

Altri studi hanno invece dimostrato la correlazione tra la fase di espressione del gene Per3 e i livelli di melatonina (Archer et al., 2008). A partire da questa osservazione, la direzione delle ricerche è stata rivolta anche verso l'analisi di geni diversi per verificare se potesse essere valido lo stesso concetto. In particolare, in un esperimento sono stati monitorati ogni quattro ore sia i livelli mRNA dei geni Per1, Per2 e Rev-erba sia quelli di melatonina, per un periodo totale di 24 ore (Nováková et al., 2013). Come primo risultato è emersa una correlazione significativa tra i livelli di melatonina e il *mid-sleep* calcolato tramite il MCTQ: ciò ha confermato la classificazione dei vari cronotipi basata sui risultati del questionario. L'aspetto più interessante risiede però nel fatto che le fasi circadiane dei profili di espressione di Per1, Per2 e Rev-erba avvenissero in anticipo nei *morning types* rispetto agli *evening types* e che fossero correlate in modo significativo con il *mid-sleep* degli individui. Infine è stata osservata una correlazione significativa tra le fasi circadiane di Per1 e i livelli di melatonina; sebbene questa correlazione non fosse significativa anche per le fasi di Per2 e Rev-erba, si è comunque verificato lo stesso andamento riscontrato in Per1.

La diffusione degli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) ha rivoluzionato il

modo in cui gli scienziati studiano il genoma umano: essi consentono di scoprire le varianti genetiche associate sia ad una vasta gamma di malattie sia a fenotipi complessi. Negli ultimi anni, i GWAS sono stati utilizzati per identificare le variazioni alla base del cronotipo (Kalmbach et al., 2017). Grazie a questi studi sono stati individuati dei polimorfismi a singolo nucleotide in geni quali *Per2*, *RGS16*, *FBXL13*, che erano già conosciuti per il loro ruolo nella regolazione circadiana. È stato inoltre possibile stabilire l'apporto di altri geni, ovvero *K5*, *HCRTR2*, *HTR6*, *APHIA* e *ERC2*, nella determinazione dei diversi tipi di cronotipo.

Dal momento che il cronotipo è un costrutto con molte sfaccettature, sarebbe troppo semplicistico ricondurre la sua esistenza ad una causa unicamente genetica. Per questo motivo appare opportuno utilizzare un modello multidimensionale che integri tra loro fattori genetici, individuali, ambientali e sociali (Chauhan et al., 2023).

2.4 Fattori individuali

Per decenni, l'età è stata considerata una delle variabili più significative e più d'impatto sul cronotipo. Quest'ultimo infatti può andare incontro a modificazioni durante tutto l'arco della vita.

I bambini sono generalmente *morning types*, ovvero preferiscono andare a letto prima e svegliarsi presto. Con l'avanzare dell'età, il cronotipo tende a diventare più tardivo: questo cambiamento può essere spiegato in parte dalle variazioni che avvengono nel sistema di regolazione del sonno. In particolare, durante l'adolescenza si verifica un ritardo nell'orario di secrezione della melatonina, il che spinge i giovani ad andare a

dormire più tardi. Successivamente, a partire da 50-60 anni si presenta un'ulteriore inversione dell'andamento, che determina una prevalenza di “allodole” maggiore rispetto ai “gufi”.

Il fenomeno generale per cui le femmine tendono a maturare prima dei maschi è evidente anche nell'ontogenesi del cronotipo. Mentre per le femmine il tipo di cronotipo più tardivo viene raggiunto intorno ai 19.5 anni, nei maschi la fase di addormentamento continua ad essere spostata in avanti fino ai 21 anni. Questa differenza di genere scompare a circa 50 anni, momento che coincide solitamente con l'età media della menopausa.

I cambiamenti sistematici del cronotipo con l'età, insieme alle differenze di sesso tra la pubertà e la menopausa, indicano che direttamente o indirettamente i fattori endocrini sono coinvolti in questa serie di variazioni (Roenneberg et al., 2003).

2.5 Fattori ambientali

Per quanto riguarda le variabili situazionali, è stata spesso sottolineata la relazione tra i fattori ambientali e il cronotipo. In particolare, vari studi hanno riportato una correlazione tra la stagione di nascita e le preferenze sugli orari di sonno-veglia. Sembra infatti che gli individui nati in primavera o in estate siano più inclini ad avere un cronotipo tardivo, mentre pare che quelli nati in autunno o in inverno siano prevalentemente *morning types* (Chauhan et al., 2023). Secondo alcuni studiosi le variazioni di luce durante il giorno sarebbero cruciali per la maturazione dei sistemi di regolazione dei ritmi circadiani. Ad esempio, i bambini nati in inverno sono

tendenzialmente esposti ad una minore luce solare e ciò influisce sullo sviluppo dei loro cicli di sonno-veglia.

Oltre al mese in cui si nasce, appare altrettanto rilevante il luogo di nascita. In uno studio è stato somministrato il MEQ a 12,844 abitanti di alcune città del Brasile caratterizzate dallo stesso fuso orario ma da un intervallo di latitudine che variava da 0° a 32°. Dai risultati è emerso che più gli individui sono lontani dall'equatore, più significativo è lo spostamento di distribuzione del cronotipo verso il profilo tardivo (Leocadio-Miguel et al., 2017).

2.6 Fattori sociali

Sin dall'antichità i cicli di luce/buio hanno dettato il ritmo di molte componenti fisiologiche e comportamentali dell'uomo. L'avvento dell'illuminazione artificiale ha interferito con questi cicli. L'esposizione alla luce artificiale durante le ore serali provoca uno slittamento delle fasi circadiane, del rilascio di melatonina e dei livelli di temperatura corporea. A conferma di questo, si è osservato che gli adolescenti che abitano nelle aree urbane, caratterizzate da maggiore luce artificiale, sono più propensi ad avere un cronotipo tardivo rispetto a quelli che vivono nelle zone rurali (Chauhan et al., 2023).

CAPITOLO 3

LA RELAZIONE TRA CRONOTIPO E COGNIZIONE

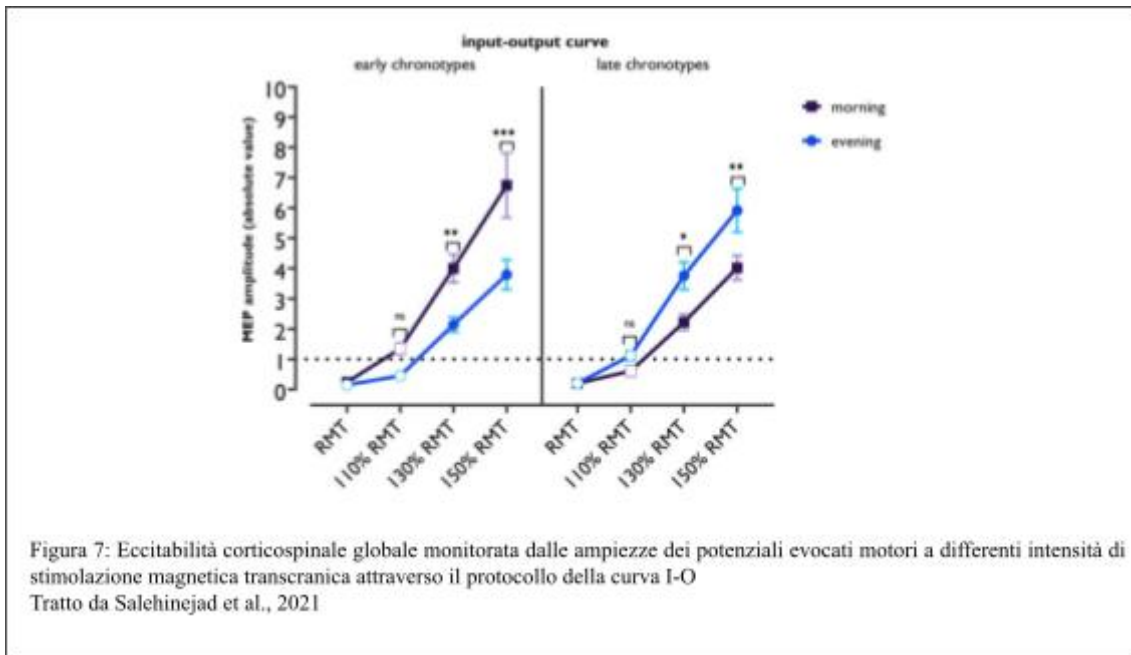
3.1 Cognitive functions and underlying parameters of human brain physiology are associated with chronotype

Lo scopo dello studio di Salehinejad et al. è stato quello di esaminare in che modo l'eccitabilità corticale, la neuroplasticità e la cognizione siano modulate dal cronotipo (Salehinejad et al., 2021).

I 32 partecipanti all'esperimento sono stati selezionati sulla base dei risultati ottenuti attraverso il MEQ e in seguito bilanciati secondo genere ed età. Sono stati esclusi tutti gli individui con patologie neurologiche, impianti metallici e le donne in gravidanza. Fattori come la quantità di sonno, i livelli di luce ambientale e i periodi di sonno-veglia sono stati controllati durante la durata dell'intero studio.

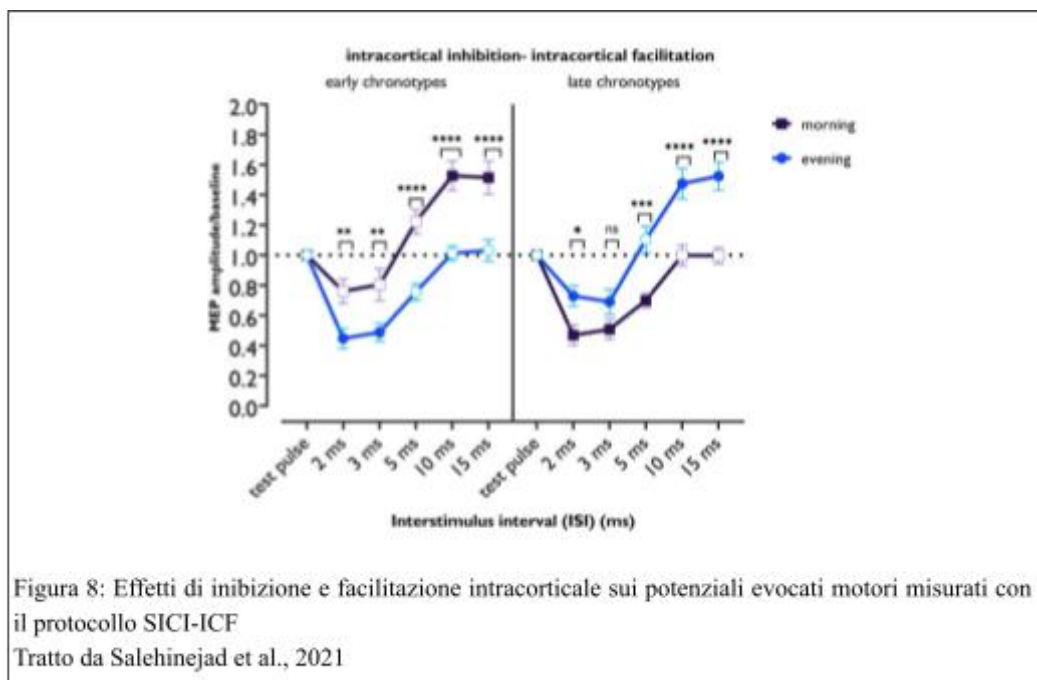
L'eccitabilità corticale si riferisce alla reattività e alla selettività di risposta dei neuroni corticali a input processati dal cervello e costituisce un aspetto fondamentale sia per il funzionamento del cervello umano sia per la cognizione. In questo studio, la procedura sperimentale per monitorare l'eccitabilità corticale è stata attuata in due sessioni di misurazioni, una alla mattina (8:30 a.m) e una alla sera (7:00 p.m). Tali momenti della giornata costituiscono periodi ottimali e non ottimali a seconda del tipo di cronotipo. L'orario delle 8:30 a.m è ottimale per i *morning types* ma non per gli *evening types*, mentre per l'orario delle 7:00 pm è valevole il discorso opposto.

Durante la fase di preparazione è stato identificato l'*hotspot* (posizione nella corteccia motoria primaria che produce i più elevati potenziali motori) attraverso la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Successivamente sono state stabilite la soglia motoria a riposo e la soglia attiva. A questo punto i ricercatori hanno proceduto con la misurazione di determinati valori, quali la *I/O curve*, il *SICI-ICF* e la *SAI*. La cosiddetta curva I-O è un indice globale dell'eccitabilità corticospinale. È modulata dall'attività glutammatergica e fa riferimento all'incremento dell'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEP) all'aumentare dell'intensità della TMS. I risultati hanno messo in luce un effetto significativo delle interazioni cronotipo x orario ($F_1 = 25.43$, $P = 0.001$) e cronotipo x orario x intensità TMS ($F_{1,29} = 15.79$, $P = 0.001$) sulla pendenza della curva. Ciò indica che le "allodole" hanno mostrato una maggiore eccitabilità corticospinale di mattina, mentre i "gufi" di sera. Inoltre, questa differenza di eccitabilità tra orario ottimale e non ottimale incrementa all'aumentare dell'intensità della stimolazione magnetica transcranica (fig.7).



Il SICI-ICF è un protocollo TMS a impulsi doppi per il monitoraggio dell'inibizione e della facilitazione corticale mediate rispettivamente da GABAergici e dal glutammato. In questo protocollo, uno stimolo di condizionamento sotto soglia è seguito da uno stimolo di test sopra soglia. Gli stimoli accoppiati sono presentati in intervalli interstimolo (ISI) di 2, 3, 5, 10 e 15 ms. Gli ISI di 2 e 3 ms rappresentano l'inibizione intracorticale a breve latenza (SICI) e hanno effetti inibitori sulle ampiezze MEP, mentre gli ISI di 10 e 15 ms rappresentano la facilitazione intracorticale (ICF) e hanno effetti potenzianti sui MEP.

In questo caso è stato trovato un effetto significativo delle interazioni cronotipo x orario ($F_1 = 72.16$, $P = 0.001$) e cronotipo x orario x ISI ($F_{3,49} = 13.44$, $P = 0.001$) sull'ampiezza dei MEP (fig.8). Ad un intervallo di ISI di 2 e 3 ms è quindi presente una maggiore inibizione negli *early chronotypes* durante la sessione serale, invece in quelli *late* ciò si verifica nella sessione mattutina. Per quanto riguarda la facilitazione



intracorticale, l'ampiezza dei potenziali evocati motori ad un ISI di 10 e 15 ms è stata maggiore negli orari ottimali degli individui di entrambi i cronotipi.

Un altro protocollo utilizzato in questo studio è l'inibizione afferente a bassa latenza (SAI). Tale procedura prevede che alla stimolazione magnetica transcranica venga affiancata la stimolazione di nervi periferici. Ciò produce un effetto inibitorio sull'eccitabilità della corteccia motoria a degli intervalli di interstimolo pari a 20 e 40 ms.

I risultati ottenuti hanno evidenziato effetti significativi delle interazioni cronotipo x orario ($F_1 = 114.20$, $P = 0.001$) e cronotipo x orario x ISI ($F_{1,61} = 30.10$, $P = 0.001$) sull'ampiezza dei MEP (fig.9).

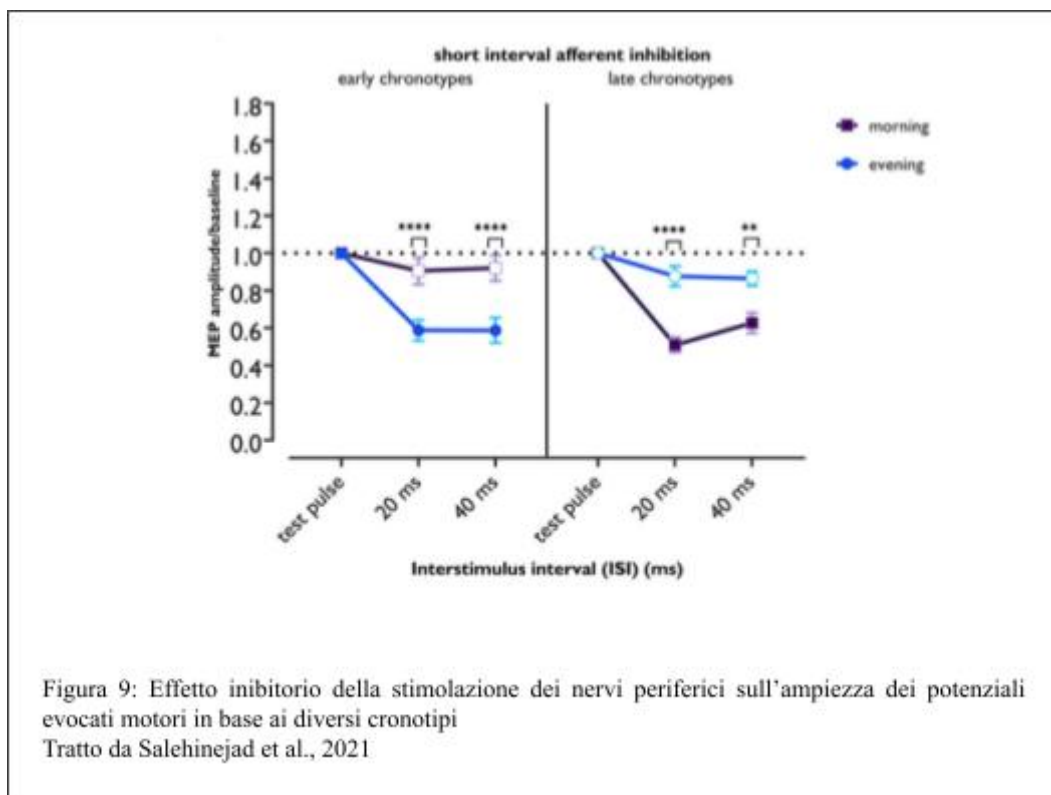


Figura 9: Effetto inibitorio della stimolazione dei nervi periferici sull'ampiezza dei potenziali evocati motori in base ai diversi cronotipi
Tratto da Salehinejad et al., 2021

Grazie all'applicazione di questi tre protocolli della TMS è stato possibile concludere che quando i soggetti si trovano nell'orario ottimale del loro cronotipo si osserva un aumento dell'eccitabilità corticospinale, un incremento della facilitazione corticale e una riduzione dell'inibizione.

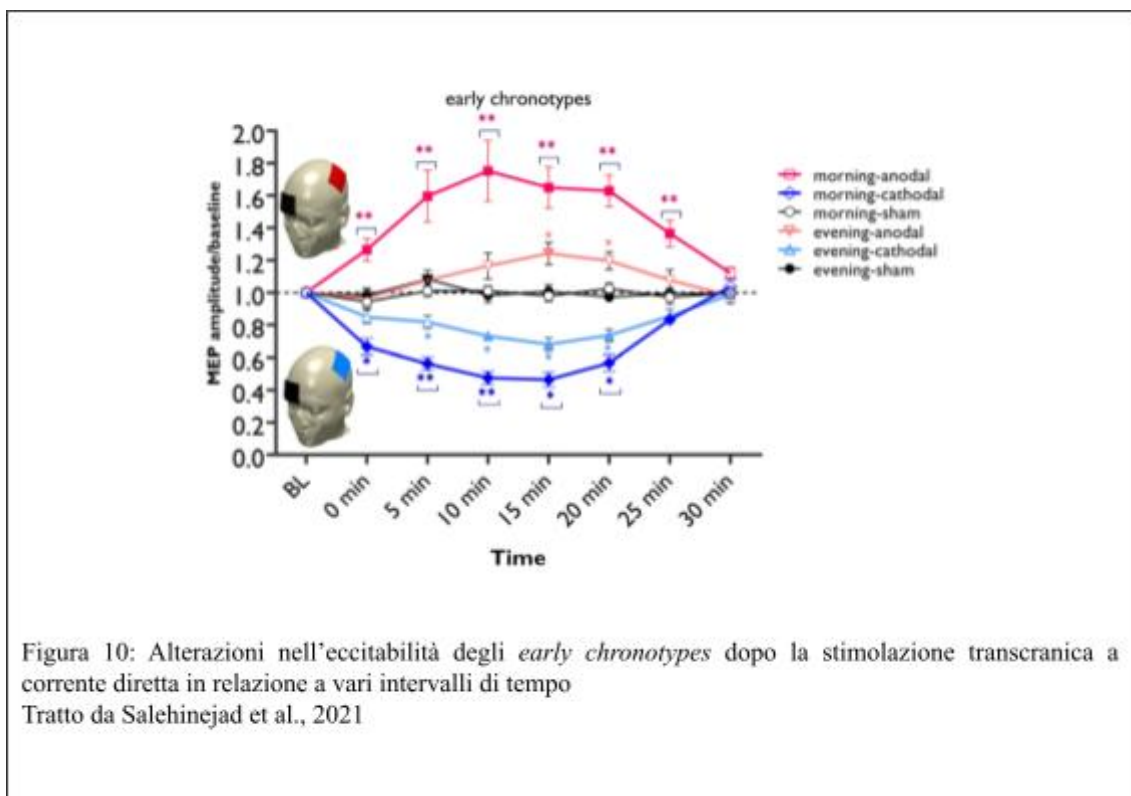
Nella parte successiva dello studio i ricercatori hanno esaminato il possibile impatto del cronotipo sulla neuroplasticità indotta attraverso la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS).

In base alla polarità utilizzata, la tDCS determina risultati differenti nei processi sinaptici. La stimolazione anodica produce un potenziamento a lungo termine (PLT) che incrementa l'eccitabilità della corteccia motoria. Quella catodica genera una depressione a lungo termine (DLT) che diminuisce l'eccitabilità. Il potenziamento a lungo termine è un fenomeno di plasticità sinaptica che consiste nell'aumento dell'efficacia di una sinapsi come conseguenza di un'attività endogena o, come in questo caso, di una particolare stimolazione. Il fenomeno opposto è la depressione a lungo termine. L'interesse verso questi due processi deriva dal fatto che essi sono ritenuti essere degli importanti substrati fisiologici dell'apprendimento e della formazione della memoria.

In questa procedura sperimentale, i partecipanti sono stati sottoposti a 3 sessioni di tDCS anodica, catodica e di controllo, ognuna delle quali è stata effettuata sia di mattina che di sera. All'inizio di ogni sessione sono stati misurati i potenziali evocati motori per stabilire la *baseline* dell'eccitabilità corticale. Dopo la stimolazione transcranica a corrente continua sono state eseguite nuovamente le misurazioni dei MEP a vari intervalli di tempo (0, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minuti).

Per quanto riguarda gli *early chronotypes* è stata osservata un'ampiezza maggiore dei MEP rispetto alla *baseline* dopo 5, 10, 15, 20 e 25 minuti dalla stimolazione anodica

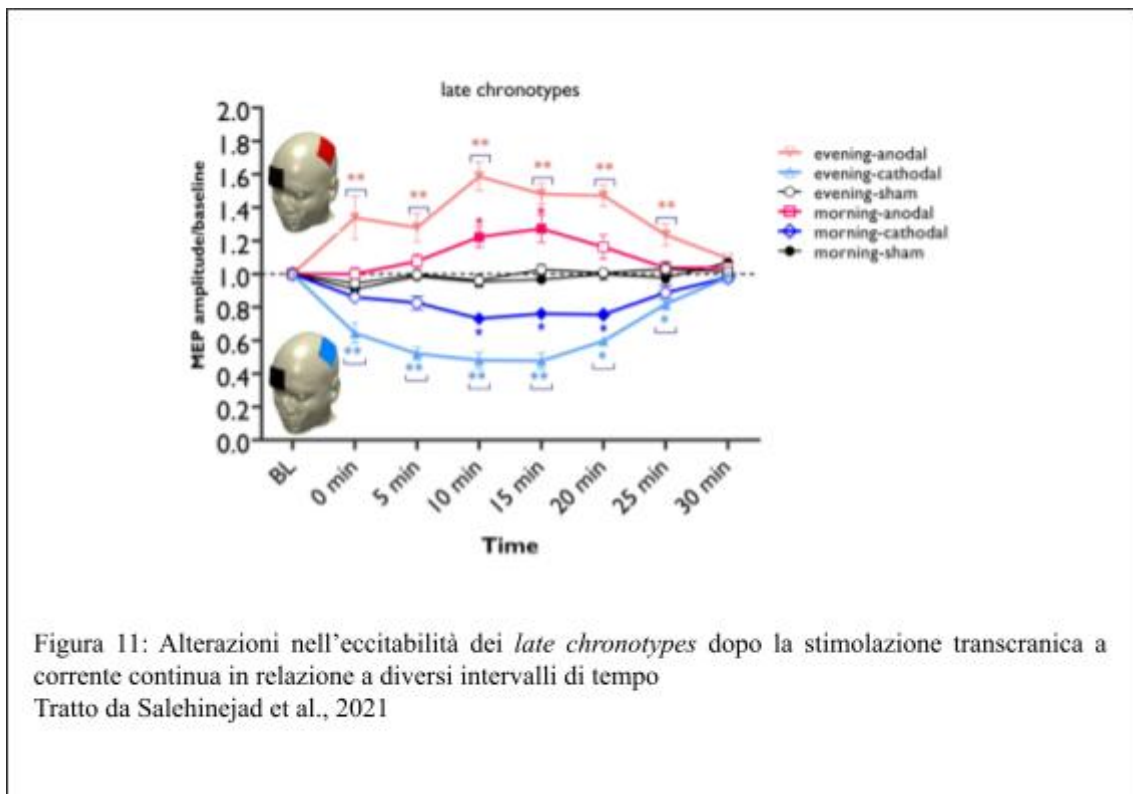
mattutina (fig.10). Nella sessione serale si è constatato un incremento dell'ampiezza soltanto dopo 25 minuti. I risultati ottenuti con i *late chronotypes* si sono rivelati essere diametralmente opposti: l'aumento dell'ampiezza dei MEP nella sessione serale è stato significativamente più alto rispetto a quello della sessione mattutina (fig.11).



Relativamente alla sessione catodica, i soggetti di entrambi i cronotipi hanno mostrato un decremento dell'ampiezza dei MEP sia nei loro orari ottimali sia in quelli non ottimali. È importante sottolineare che la riduzione dell'ampiezza è stata significativamente più grande alla mattina (dopo 5 e 10 minuti) per gli *early chronotypes* (fig.10) e alla sera (dopo 0, 5, 10 e 15 minuti) per i *late chronotypes* (fig. 11).

I risultati di questa fase dello studio, in linea con quelli ottenuti in quella precedente,

suggeriscono che i fenomeni di plasticità (PLT e DLT) abbiano degli effetti maggiori e più duraturi sulla corteccia motoria nel momento in cui i soggetti si trovano nel loro orario ottimale.



Dati i risultati ottenuti dalle prime due fasi della ricerca, è possibile supporre un'associazione tra il cronotipo e le funzioni cognitive che dipendono dall'eccitabilità corticale. Su tale ipotesi è stata incentrata la parte finale dello studio di Salehinejad et al. (2021). Per la procedura sperimentale sono stati utilizzati tre compiti cognitivi in concomitanza con la registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG).

Il *3-back letter task* è una variante del *n-back test* che è stata somministrata ai partecipanti per indagare la memoria di lavoro. In questa versione i soggetti devono indicare se la lettera presentata al centro dello schermo corrisponde o meno a quella

presentata precedentemente. Sia gli *early chronotypes* che quelli *late* hanno mostrato percentuali di risposte corrette e quindi una migliore accuratezza nel loro orario ottimale rispetto a quello non ottimale ($F_1 = 10.34$, $P = 0.003$). Non si è invece riscontrata una differenza significativa nei tempi di reazione delle risposte durante l'arco della giornata ($t_{ECs} = 1.13$, $P = 0.275$; $t_{LCs} = 0.18$, $P = 0.858$).

Relativamente ai correlati elettrofisiologici è stata presa in considerazione la P300, ovvero un indice della memoria di lavoro relativo all'elaborazione degli stimoli e al loro continuo aggiornamento in memoria. Una maggiore ampiezza di tale componente è legata ad una prestazione più efficiente.

Nei cronotipi precoci è stata misurata un'ampiezza maggiore della P300 durante la sessione mattutina del *3-back letter task* ($t = 3.62$, $P = 0.003$), mentre in quelli tardivi durante la sessione serale ($t = 2.27$, $P = 0.038$).

Un altro compito a cui sono stati sottoposti i soggetti è il test di Stroop. Esso viene utilizzato per valutare funzioni cognitive quali l'attenzione selettiva, l'inibizione e la velocità di elaborazione delle informazioni. La prova consiste nella somministrazione di nomi di colori in diverse modalità: nella condizione congruente l'inchiostro con cui è scritta la parola coincide con il colore a cui essa si riferisce. Nella condizione incongruente è presente un'interferenza, in quanto non c'è corrispondenza tra l'inchiostro della parola e il nome che quest'ultima indica. Davanti ai partecipanti sono posti dei tasti colorati in rosso, blu, giallo e verde e il compito dei soggetti è quello di premere i tasti equivalenti al colore con cui è scritta la parola.

Dai risultati è emersa un'interazione significativa cronotipo x orario sui tempi di reazione sia delle prove congruenti ($F_1 = 15.70$, $P < 0.001$) sia di quelle incongruenti ($F_1 = 24.62$, $P < 0.001$). In entrambi i casi sono stati osservati tempi di reazione maggiori

quando i soggetti hanno svolto il compito negli orari non ottimali per il loro cronotipo. I tempi di reazione più veloci rilevati nelle prove incongruenti evidenziano un minore effetto Stroop durante gli orari ottimali. I potenziali evento relati che sono stati presi in considerazione nella registrazione dell'EEG sono la N200 e la N450. Tali componenti, osservabili nelle regioni fronto-centrali e centro-parietali, sono importanti indicatori dell'interferenza suscitata dall'effetto Stroop. In questo caso, un minore effetto Stroop è stato osservato in associazione ad ampiezze maggiori della N200 e della N450: ciò è indicativo di un incremento dell'attenzione selettiva e della capacità di discriminare stimoli in conflitto tra loro. Infine i ricercatori si sono serviti dell'AX-CPT per misurare l'attenzione sostenuta. In tale compito viene chiesto ai partecipanti di premere il più velocemente possibile un tasto ogni qualvolta che la lettera A è seguita dalla lettera X. I soggetti sono tenuti ad ignorare quindi qualsiasi altra sequenza presentata sullo schermo.

L'analisi dei dati comportamentali ha evidenziato un'interazione significativa del cronotipo x orario sull'accuratezza ($F_1 = 14.16$, $P < 0.001$). In entrambi i tipi di cronotipo è stata rilevata una maggiore attenzione sostenuta e quindi una migliore accuratezza quando il compito è stato eseguito nell'orario ottimale degli individui. Relativamente alla rapidità di risposta, soltanto i *late chronotypes* hanno mostrato tempi di reazione significativamente più veloci durante la sessione serale ($t = 4.22$, $P = 0.001$). I dati raccolti nelle varie fasi dello studio di Salehinejad et al. convergono verso una forte evidenza del fatto che il cronotipo abbia un effetto modulatore sulle funzioni del cervello, a partire da meccanismi fisiologici di base fino a processi cognitivi di ordine superiore.

3.2 Cronotipo e processi attentivi

L'allerta, l'orientamento e il controllo esecutivo sono tre componenti fondamentali del sistema attentivo. Il processo di allerta ha la finalità di aumentare e mantenere il livello di attivazione per predisporre l'individuo alla detezione di stimoli. L'orientamento concerne invece lo spostamento dell'attenzione da uno stimolo all'altro ma anche la selezione di una specifica informazione all'interno di un insieme di input potenzialmente rilevanti. La componente esecutiva dell'attenzione si riferisce prevalentemente all'abilità di pianificare e di attuare un controllo inibitorio. Ciò permette alle persone di rimanere concentrate su un compito nonostante la presenza di distrazioni.

Varie ricerche hanno indagato la correlazione tra le fluttuazioni giornaliere delle variabili fisiologiche (per esempio la temperatura) e l'andamento delle prestazioni in compiti attentivi, ma poche hanno approfondito l'influenza esercitata dal cronotipo.

Lo scopo dello studio di Matchock (Matchock et al., 2009) è stato proprio quello di indagare i cambiamenti diurni nell'efficienza dei tre processi sopra citati in soggetti con differenti tipi di cronotipo. Questi ultimi sono stati stabiliti attraverso la somministrazione del MEQ a 80 studenti universitari. È stata inoltre utilizzata la AD-ACL (*The Activation-Deactivation Adjective Check List*) che consiste in un questionario di autovalutazione dell'allerta tonica. Per la misurazione dei tre sistemi attentivi, i ricercatori si sono serviti dell'*Attentional Network Test* (ANT), strumento che richiede l'utilizzo del computer. In particolare esso prevede un periodo casuale di fissazione che può variare da 400 a 1600 ms e che è seguito o da un *cue* centrale di 100 ms o da un doppio *cue* o da un *cue* spaziale o da nessun *cue* (fig.12). Dopo altri 400 ms,

il *target* (freccia sinistra o destra) appare sopra o sotto il punto di fissazione ed è fiancheggiato da delle frecce (2 su ciascun lato) che possono puntare nella stessa direzione del bersaglio (prove congruenti) o nella direzione opposta (prove incongruenti). In un'altra condizione ai lati del target sono presenti semplici linee (prove neutrali). I partecipanti sono tenuti a premere i tasti direzionali (freccia a destra o a sinistra) presenti nella tastiera del computer compatibilmente al verso del *target* che appare sullo schermo.

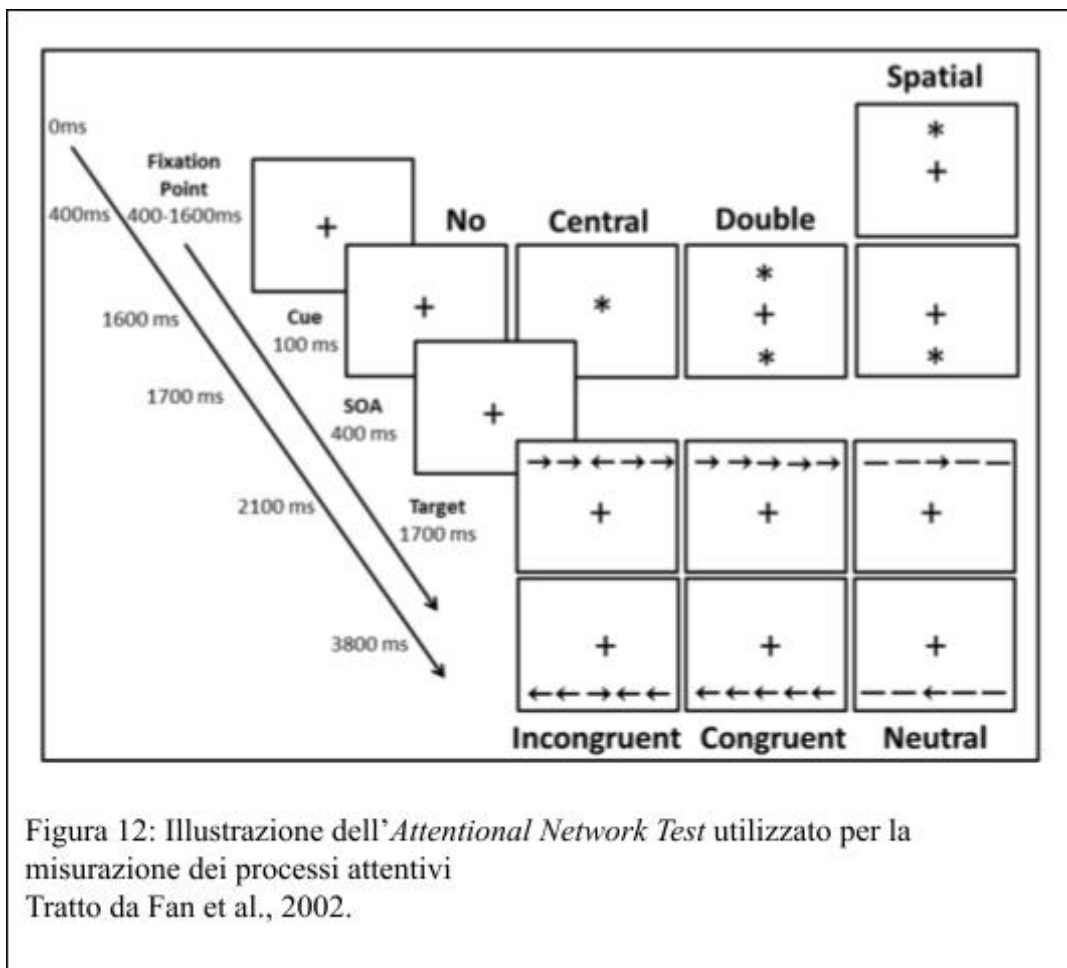


Figura 12: Illustrazione dell' *Attentional Network Test* utilizzato per la misurazione dei processi attentivi
 Tratto da Fan et al., 2002.

Il punteggio del processo di allerta viene calcolato sottraendo la media dei tempi di reazione delle prove con doppio *cue* dalla media dei TR di quelle senza *cue*. Il punteggio dell'orientamento dell'attenzione viene invece ottenuto sottraendo la media dei TR delle prove con il *cue* spaziale a quelle con il *cue* centrale. Infine il punteggio del sistema esecutivo è calcolato sottraendo la media dei TR delle prove congruenti da quelle incongruenti.

In questo studio è stato richiesto ai partecipanti di recarsi in laboratorio in quattro diversi orari: 08:00, 12:00, 16:00 e 20:00. Prima di iniziare ogni trial, i soggetti hanno compilato il questionario di autovalutazione dell'allerta tonica.

Relativamente ai punteggi del processo di allerta, i risultati hanno evidenziato un'interazione tra l'orario in cui veniva svolto il test e il tipo di cronotipo ($F_{3,234} = 2.64$, $P = 0.050$). Tale interazione si è rivelata significativa soltanto per gli individui classificati come *morning types*: in questi soggetti è stato infatti osservato un incremento del punteggio nella seconda metà della giornata (dalle 12:00 alle 16:00). Il punteggio nei cronotipi tardivi è rimasto invece stabile durante tutto l'arco della giornata (fig.13).

Il fatto che gli *early chronotypes* abbiano riportato una diminuzione del grado soggettivo di allerta dopo le 12:00 potrebbe risultare controintuitivo rispetto ai risultati ottenuti all'ANT. Ciò può essere spiegato partendo dal presupposto che ci sia una dissociazione temporale tra l'allerta fasica, calcolata con l'ANT, e quella tonica, misurata attraverso l'AD-CL. Tale dissociazione non implica però che queste due componenti dell'allerta non interagiscono tra loro. Anzi, è proprio per il decremento nell'allerta auto-riferita dei *morning types* che si verifica un aumento dei punteggi dell'ANT nella seconda metà della giornata. Gli individui con un cronotipo precoce,

quando testati in un orario tardivo, traggono maggior vantaggio dai *cues* che innalzano la loro allerta. Al contrario, il livello di allerta degli *evening types* resta costante con il passare del tempo e allo stesso modo rimane stabile anche il punteggio ottenuto all'*Attentional Network Test*, dal momento che questi soggetti non necessitano della facilitazione suscitata dai *cues*. (fig.13)

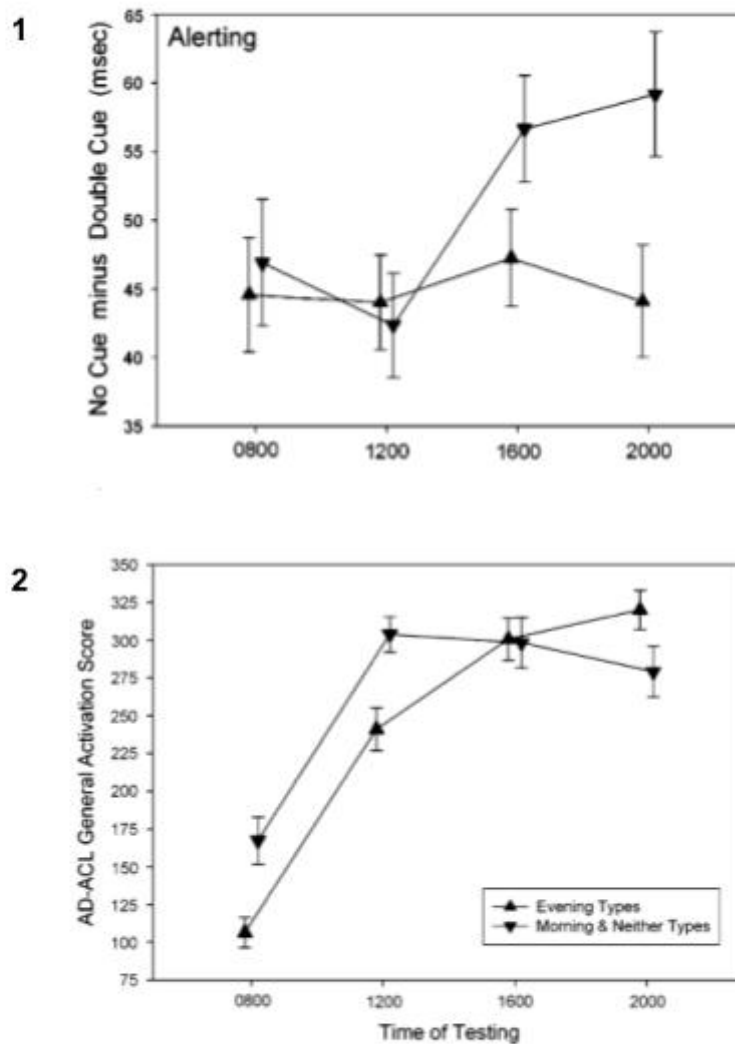
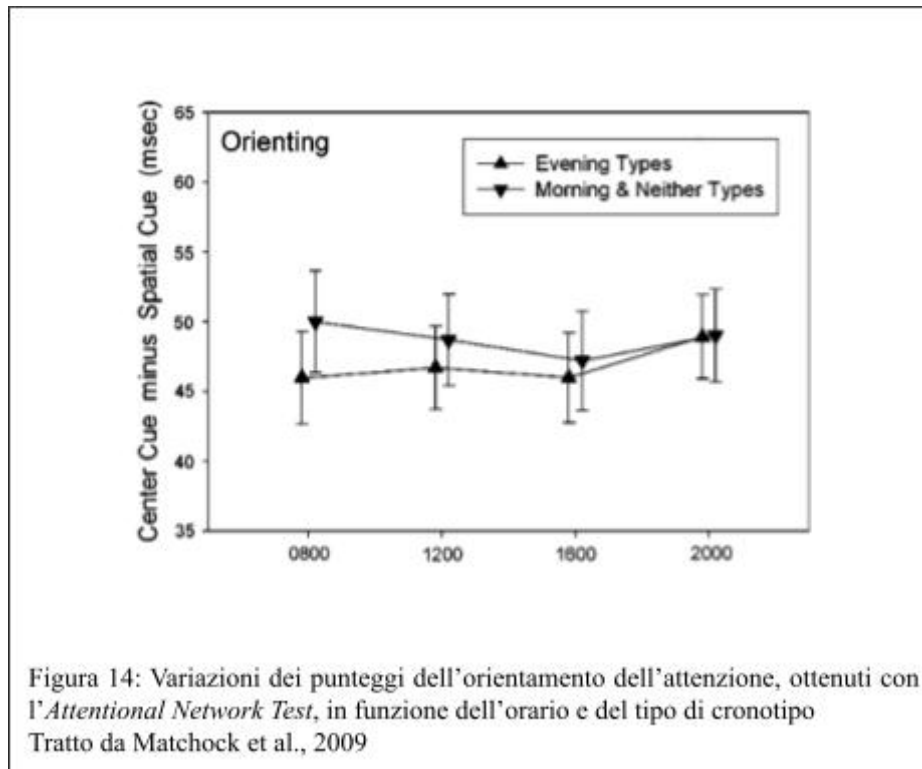
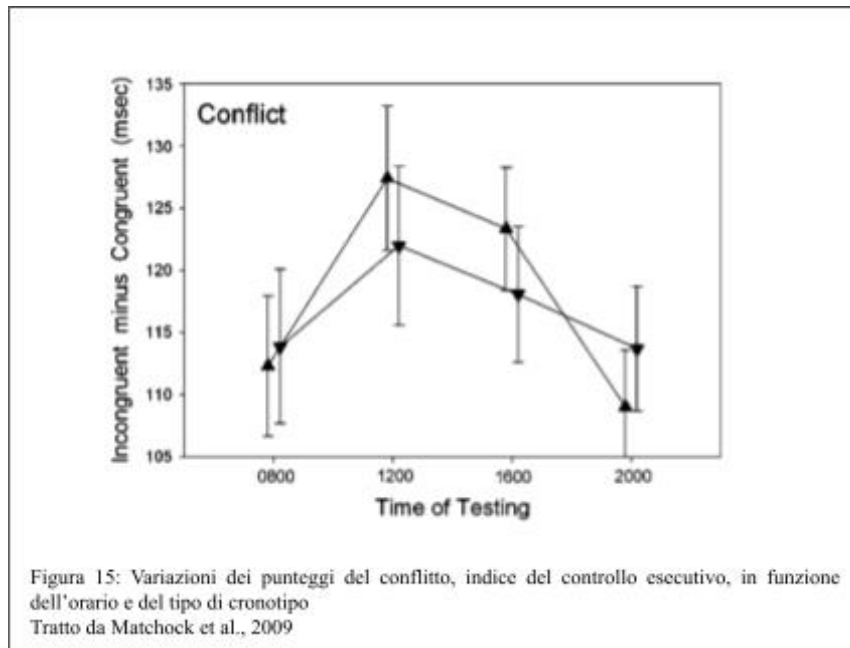


Figura 13: Variazioni dei punteggi dell'allerta fasica (1) e tonica (2) in funzione dell'orario di esecuzione e del tipo di cronotipo.
 Tratto da Matchock et al., 2009

Non sono invece stati osservati effetti significativi o interazioni ($P \geq 0.455$) dell'orario di esecuzione del test o del cronotipo sul processo di orientamento dell'attenzione (fig.14).



Infine si è riscontrato un effetto significativo ($F = 6,71$ $P = 0.001$) dell'orario di svolgimento del compito sulla componente esecutiva dell'attenzione. Gli individui di entrambi i cronotipi sono stati caratterizzati da punteggi del conflitto più elevati nella parte centrale della giornata: ciò suggerisce un decremento del controllo esecutivo in tali orari (fig.15).



Alcune indagini sono state focalizzate sull'analisi di altre componenti del sistema attentivo. Tra queste può essere annoverata la ricerca di Lara et al. (2014), la cui finalità è stata quella di studiare in che modo il decremento della vigilanza (o attenzione sostenuta) nel controllo inibitorio sia influenzato dal cronotipo.

Dei 27 partecipanti all'esperimento, 13 sono stati classificati come "allodole" e 14 come "gufi" tramite l'utilizzo della versione ridotta del MEQ.

Prima di ogni sessione mattutina (08:00) e di quella serale (20:30) i soggetti sono stati sottoposti alla misurazione della temperatura corporea con l'ausilio di sensori che potevano essere posizionati in tre punti differenti (nel polso, nella zona infraclavicolare e nel piede destro). Successivamente è stato somministrato il *Psychomotor Vigilance Test* (PVT) per ottenere un indice oggettivo della vigilanza. La procedura sperimentale ha previsto infine l'esecuzione da parte dei partecipanti del *Sustained Attention to Response Task* (SART). Questo compito richiede che i soggetti rispondano il più

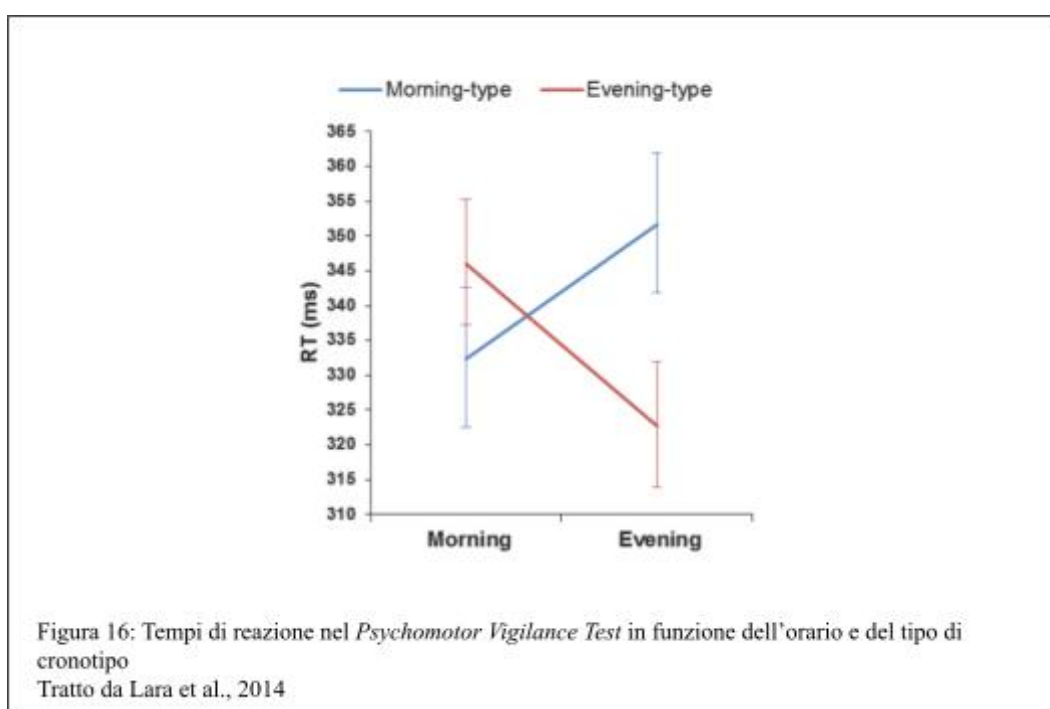
velocemente possibile a tutti i numeri compresi tra l'1 e il 9 (prove *GO*), eccetto il 3 (prove *NO-GO*). In questo caso è stata presentata una versione differente del test, in cui la modifica apportata è consistita nella manipolazione dello stile di risposta dei partecipanti. In una condizione i soggetti sono stati istruiti a dare priorità all'accuratezza rispetto alla velocità, nell'altra l'esatto opposto. Per assicurarsi che venissero seguite le istruzioni è stato fatto in modo di cambiare il colore dei numeri ogni volta che non venivano soddisfatti i criteri delle strategie. Quando i numeri erano presentati con il colore giallo, i soggetti dovevano aumentare la velocità di risposta; quando invece comparivano in rosso i partecipanti erano tenuti a concedersi più tempo per rispondere in maniera più accurata. Il compito è stato composto da 4 blocchi di prove per ogni tipo di strategia: i cambiamenti di prestazione avvenuti durante tali blocchi sono serviti a studiare il decremento della vigilanza.

Dall'analisi dei dati ottenuti con la registrazione della temperatura infraclavicolare è emersa un'interazione significativa cronotipo x orario ($F_{1,24} = 4.96$, $P = .03$). Infatti, negli individui con cronotipo tardivo sono stati rilevati livelli più elevati di temperatura nella sessione serale rispetto a quella mattutina; nei *morning types* invece non è stata osservata nessuna differenza.

Per quanto riguarda invece il PVT, i risultati hanno mostrato un effetto significativo dell'interazione cronotipo x orario ($F_{1,25} = 11.71$, $P < .01$) sui tempi di reazione. Nel gruppo delle "allodole" i TR erano più veloci di mattina ($F_{1,25} = 4,63$, $P = .04$), mentre nei "gufi" i TR erano minori alla sera ($F_{1,25} = 7.29$, $P = .01$). È possibile constatare, come già riportato nei precedenti studi citati in questo lavoro, che la prestazione migliore si verifica nei periodi ottimali per ciascun tipo di cronotipo (fig. 16).

Nel SART, sia i tempi di reazione che l'accuratezza delle risposte hanno subito

variazioni sulla base della strategia utilizzata. È stato infatti osservato un effetto significativo della strategia ($F_{1,25} = 84.33$, $P < .01$) sui TR, che sono stati più rapidi nella condizione di velocità rispetto che in quella di precisione. In maniera opposta, è stata registrata una maggiore accuratezza nella condizione di precisione (76%) che in quella di velocità (57%).



Lo scopo principale dello studio è stato rivolto però all'indagine dell'interazione tra cronotipo, orario e numero di blocco. Tale interazione è risultata significativa ($F_{1,25} = 5.18$, $P = .03$) solamente nella condizione con la strategia di precisione. La strategia di velocità corrisponde ad un processo automatico che risente meno dell'interazione sopra descritta e questo spiega il motivo per cui non sia stato osservato un effetto significativo in tale condizione. La strategia di precisione invece, in particolare nelle prove *no-go*, consiste nell'attuare una risposta inibitoria che è indice del controllo esecutivo: essendo un processo meno spontaneo, risulta essere più soggetto all'influenza dell'interazione

cronotipo x orario. Ciò si esplica in un decremento della vigilanza più marcato durante gli orari non ottimali per l'individuo (fig.17). In particolare l'accuratezza di risposta dei *late chronotypes*, all'aumentare del tempo trascorso sul compito, subisce minori cali se questi soggetti vengono testati durante la sessione serale. Lo stesso concetto è applicabile alla prestazione dei *morning types* nella sessione mattutina.

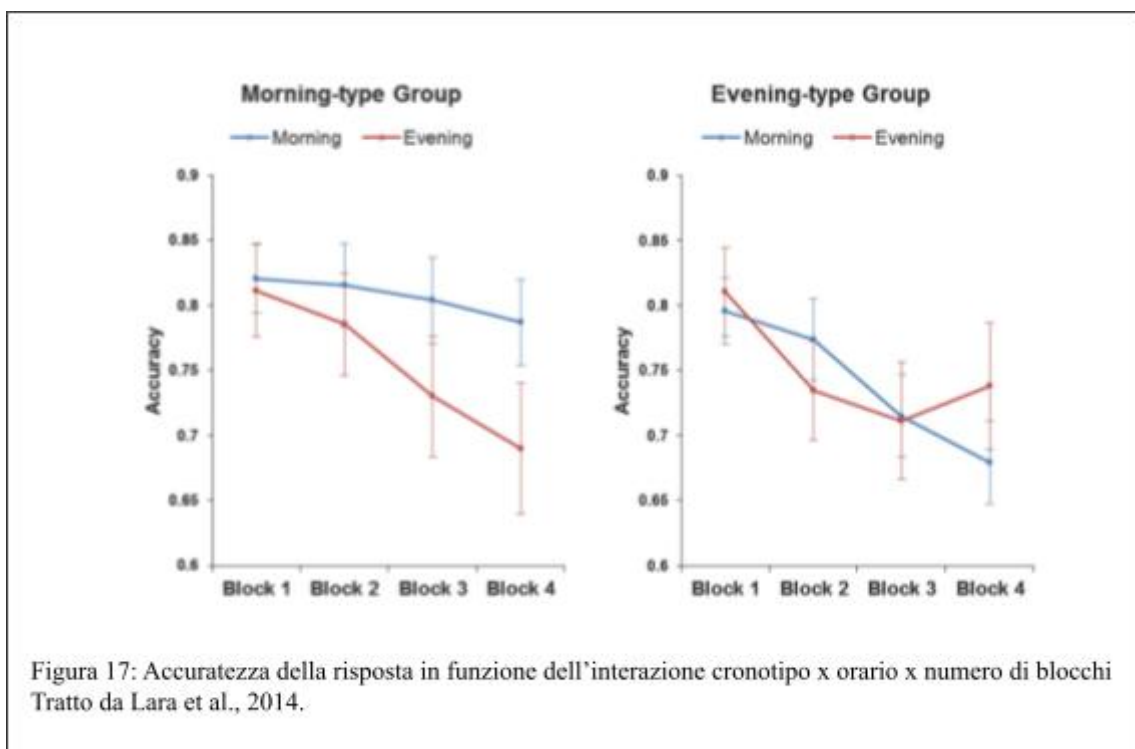


Figura 17: Accuratezza della risposta in funzione dell'interazione cronotipo x orario x numero di blocchi
Tratto da Lara et al., 2014.

3.3 Cronotipo e memoria di lavoro

Come visto in precedenza ci sono stati vari studi che hanno indagato la relazione tra ritmo circadiano e memoria di lavoro. La ricerca di Schmidt et al. (2015) è stata invece incentrata sulla potenziale interazione tra cronotipo e memoria di lavoro e su come essa possa essere modulata dalla difficoltà del compito o dal carico cognitivo richiesto.

In questo esperimento, i soggetti, precedentemente suddivisi in *early* e *late chronotypes*, sono stati sottoposti ad una sessione mattutina e serale di risonanza magnetica funzionale (fMRI). Durante la fMRI è stato richiesto agli individui di eseguire il *n-back test*, che poteva essere presentato in 3 differenti condizioni (*0-back*, *2-back*, *3-back*): più alto è *n* più diventa difficile il compito.

Sulla base dei risultati emersi è stato osservato un effetto significativo ($F_{2,52} = 83,48$, $P < 0.00001$) del carico della memoria di lavoro sull'accuratezza della prestazione. Infatti la percentuale di risposte corrette è stata più elevata nella condizione *0-back* rispetto a quella *2-back* e più alta nella condizione *2-back* rispetto a quella *3-back*. È stato inoltre rilevato un effetto significativo ($F_{1,26} = 4.54$, $P < 0.05$) del cronotipo sull'accuratezza: i *late chronotypes* hanno ottenuto maggiori risposte corrette rispetto ai *morning types* indipendentemente dal carico cognitivo. Per quanto concerne l'interazione tra cronotipo e orario, è stata raggiunta la significatività ($F_{1,26} = 4.22$, $P = 0.05$) solamente nella condizione *3-back*. Ciò denota il fatto che l'orario ottimale in cui gli individui vengono testati diventa determinante ai fini di una prestazione migliore soltanto nel momento in cui aumenta il carico cognitivo del compito.

L'utilizzo della risonanza magnetica funzionale ha permesso di evidenziare l'attivazione di varie aree implicate nei processi della memoria di lavoro: queste zone comprendono

le regioni frontali, parietali, occipitali, il talamo e il cervelletto. L'ipotesi presentata in questo studio è che l'attivazione delle aree differisse sulla base del cronotipo dell'individuo. Ciò è stato confermato dai risultati ottenuti con la fMRI: nei cronotipi tardivi è stata infatti osservata un'attivazione maggiore del talamo durante la sessione serale. Per quanto riguarda i cronotipi precoci, è stata rilevata un'attività più elevata del giro frontale medio durante la sessione mattutina. Questa interazione, come visto in precedenza, è valida solo per la condizione con il più alto carico cognitivo.

3.3 Cronotipo e memoria

Un'altra funzione cognitiva che è stata indagata in relazione al cronotipo è la memoria. In particolare, nello studio di Hidalgo et al. (2004) è stata esaminata la possibile variazione della prestazione dei vari cronotipi a seconda dell'orario di svolgimento del compito.

Nella selezione dei partecipanti sono stati utilizzati diversi questionari, sia per determinare il tipo di cronotipo (MEQ), sia per escludere i soggetti facenti uso di droghe o diagnosticati con patologie psichiatriche. La batteria neuropsicologica per valutare la componente mnestica è stata composta dai seguenti test: *Word List with Emotional Content*, *Building Test*, *Scale Semantic Memory*, *Digit Span* e *Verbal Fluency Test*. La *Word List with Emotional Content* è una prova costituita da tre liste di parole che possono avere una connotazione positiva, negativa o neutra. In seguito alla lettura dello sperimentatore di ogni lista, i soggetti sono tenuti a ripetere le parole che hanno appena sentito (prima rievocazione). Dopo un compito distraente della durata di 5 minuti, viene

chiesto ai partecipanti di recuperare la lista precedente di parole (seconda rievocazione). La memoria visiva è stata invece valutata attraverso il *Building Test* che prevede la somministrazione di 10 figure di chiese od edifici: il compito dei soggetti è quello di cercare la figura corretta su un totale di 44. Successivamente è stata usata la *Scale-Semantic Memory*, un test che consiste nella lettura di una storia contenente 25 item: i partecipanti devono rievocare il maggior numero di item possibili. Nel *Digit Span Test* viene presentata una sequenza di numeri che deve essere ripetuta dal soggetto nello stesso ordine. Inizialmente la sequenza è costituita da 2 numeri, ma la sua lunghezza aumenta man mano che l'individuo risponde correttamente. Infine è stato somministrato il *Verbal Fluency Test*, ovvero una prova cui gli individui hanno un minuto di tempo per nominare tutte le parole che cominciano con una data lettera.

Sia nella sessione mattutina e serale, la somministrazione della batteria neuropsicologica è stata seguita dalla valutazione della metamemoria, ossia la personale percezione dei soggetti in merito alla prestazione dei test appena eseguiti.

Dall'analisi dei risultati non sono emerse differenze significative tra i diversi cronotipi nei test eseguiti durante la sessione mattutina. Relativamente a quella serale, è stato osservato un effetto significativo del cronotipo nella prestazione del test di fluenza verbale ($F = 3.32, P = .04$) e del test della lista di parole neutre ($F = 3.54, P = .04$). In questi test i *late chronotypes* hanno ottenuto punteggi più elevati rispetto ai *morning types* ma soprattutto rispetto agli *intermediate*. In tali soggetti è stata infatti riscontrata la prestazione peggiore tra tutti e tre i tipi di cronotipo. In linea generale i soggetti, indipendentemente dal tipo di cronotipo, hanno raggiunto punteggi più alti quando sono stati testati di sera piuttosto che alla mattina. Ciò risulta essere in contrasto con la percezione personale degli individui, in particolare dei cronotipi precoci ed intermedi,

valutata con il questionario della metamemoria. Nonostante essi abbiano riportato come orario ottimale la mattina o il pomeriggio, la prestazione migliore è stata ottenuta durante l'orario serale.

3.4 Cronotipo e linguaggio

Rosenberg et al. (2015) hanno condotto uno studio per identificare i substrati comportamentali e neurofunzionali che caratterizzano i processi semantici degli *early*, *intermediate* e *late chronotypes*.

Il compito che è stato utilizzato per indagare questi aspetti è il *semantic priming task* in associazione con la risonanza magnetica funzionale. La prova è consistita nella presentazione di parole *prime* (350 ms) e parole *target* (1000 ms) che appartenevano allo stesso dominio concettuale (oggetti). Il *prime* e il *target* potevano essere correlati direttamente (macchina-garage), indirettamente (incudine-chiodo) o non correlati tra loro (macchina-quadro). Inoltre 30 target erano composti da non-parole, costruite cambiando una o due consonanti di vere parole. Ai soggetti è stato richiesto di leggere sia il *prime* che il *target* e successivamente di determinare se il *target* fosse una parola reale (premendo un tasto con l'indice sinistro) o una non-parola (premendo un tasto con il medio).

I criteri considerati necessari per la partecipazione allo studio sono stati i seguenti: 1) un'età compresa tra i 18 e i 35 anni, 2) una buona visione e 3) essere di madrelingua tedesca. Sono stati invece esclusi gli individui con patologie psichiatriche o neurologiche, quelli aventi un consumo quotidiano di caffè maggiore a 5 e le persone con un possibile disturbo del sonno o in uno stato depressivo. In totale sono stati

selezionati 48 soggetti maschi, 16 identificati come *early chronotypes* attraverso il MCTQ, 16 come *intermediate chronotypes* e 16 come *late chronotypes*.

A differenza delle altre ricerche citate finora, i gruppi sono stati testati sempre dopo 10-12 ore rispetto all'orario di risveglio di ciascun individuo. Questo implica che in linea generale i partecipanti sono stati sottoposti al compito cognitivo nel tardo pomeriggio o nelle prime ore della sera, il che corrisponde all'orario ottimale dei *late chronotypes*.

Per quanto concerne i dati comportamentali, è emerso un effetto significativo ($F_{2,45} = 3.55$, $P < .05$) del cronotipo sui tempi di reazione: i *late chronotypes* hanno mostrato tempi di reazione più rapidi sia rispetto agli *intermediate* sia agli *early chronotypes*. Ciò si è verificato indipendentemente dal fatto che il target fosse correlato direttamente (DR), indirettamente (IR), non correlato (UR) o che fosse una non-parola (NW).

Dalle immagini ricavate dalla fMRI si è potuta osservare un'attivazione maggiore nei pattern neurali dei cronotipi tardivi in confronto alle altre due categorie. Se si confrontano gli *EC* con i *LC*, in questi ultimi è stata rilevata un'aumentata attività del giro postcentrale sinistro in concomitanza con la presentazione delle coppie di parole non correlate tra loro. La stessa evidenza è stata riscontrata nel giro precentrale sinistro quando il *target* era costituito da non-parole, nel giro precentrale destro quando il *prime* e il *target* erano direttamente correlati e nel giro frontale superiore. Rispetto agli *IC*, nei *LC* è stata osservata una più elevata attivazione del giro postcentrale destro nella condizione IR e del lobulo parietale inferiore nelle condizioni di DR, UR e NW.

QUARTO CAPITOLO

APPLICAZIONE PRATICA DEL CRONOTIPO

4.1 La validità ecologica del cronotipo

Dagli studi citati fino a questo momento si evince che il cronotipo esercita un certo grado di influenza sulla cognizione. Si è osservato che l'impatto del cronotipo sulla prestazione è più o meno rilevante a seconda del compito cognitivo eseguito.

Dato che tali risultati sono stati ottenuti in laboratorio, vari ricercatori hanno voluto verificare se tali evidenze fossero anche caratterizzate da una validità ecologica.

Li et al. (2019) hanno ipotizzato che il cronotipo potesse costituire un predittore del successo accademico. Per testare questa ipotesi sono stati presi in considerazione i punteggi del MEQ di 402 studenti universitari del primo anno (17-19 anni). Sulla base di ciò sono stati successivamente suddivisi in 4 categorie: 12 soggetti sono stati collocati all'interno della categoria di *definite evening* (punteggio da 16 a 30), 95 in quella dei *moderate evening* (31-41), 258 nella categoria degli *intermediate* (42-58), 37 nei *moderate morning* (59-61) e nessuno nei *definite morning* (70-86). In seguito sono stati implementati anche i GPAs (*grade point average*) ovvero degli indici di valutazione scolastica che in questo caso sono stati impiegati come misura della prestazione accademica.

Alla luce dell'analisi dei dati è stato riscontrato un effetto significativo ($P = 0.017$) del cronotipo sul GPA. Ciò rivela che in generale gli *early chronotypes* tendono ad avere punteggi più elevati rispetto ai *late chronotypes*, con un incremento del GPA di 0.12

ogni punto in più ottenuto nel MEQ. In particolare, andando poi a considerare l'orario d'inizio delle lezioni, si osserva che gli individui con un cronotipo tardivo hanno voti più bassi nelle classi alla mattina presto (07:00-09:59).

È interessante notare che le “allodole” continuano ad ottenere GPA più alti rispetto ai “guffi”, anche nelle classi con un orario più tardivo. Questo significa che il punteggio del GPA incrementa con il passare della giornata indipendentemente dal tipo di cronotipo. In realtà è presumibile che il GPA subisca un decremento nel corso del giorno in concomitanza con un punteggio al MEQ superiore a 64. In questo caso ciò non è stato osservato dal momento che nessun studente è ricaduto nella categoria di *definite morning*.

Il fatto che gli individui con un cronotipo precoce siano avvantaggiati nella prestazione accademica dipende dall'allineamento tra le fasi del loro ritmo circadiano e il programma delle lezioni e degli esami. Ciò permette loro di affrontare in maniera migliore problemi associati a cali di concentrazione e di motivazione (Ferguson et al., 2019).

Nonostante ci siano molti altri fattori che possono incidere sulla prestazione, quali la qualità e la quantità del sonno, il livello di stress, lo stile di apprendimento e le caratteristiche della personalità, il ruolo del cronotipo rimane comunque determinante per il successo scolastico.

4.2 L'importanza del cronotipo in ambito clinico

La valutazione neuropsicologica consiste nella somministrazione di test atti a determinare il livello funzionale dei processi neuropsicologici in soggetti sia sani che patologici. In ambito clinico questa fase è fondamentale, poiché determinare quali siano le funzioni cognitive deficitarie e quelle preservate è alla base dell'elaborazione dei programmi riabilitativi.

L'esito della prestazione ottenuta ai test subisce variazioni significative a causa dell'influenza di diversi fattori. Tra questi è presente il cronotipo, che però viene raramente preso in considerazione come aspetto da monitorare sia durante la valutazione sia durante la riabilitazione.

Valutare un soggetto nel suo orario non ottimale potrebbe comportare l'ottenimento di un quadro cognitivo non accurato. Le problematiche riscontrabili invece nella fase riabilitativa sono due. La prima riguarda il fatto che attuare un trattamento nel periodo della giornata non ideale a seconda del tipo di cronotipo, potrebbe diminuirne l'efficacia. La seconda problematica può essere esplicitata ipotizzando una possibile situazione. Un paziente appartenente alla categoria degli *evening types* viene valutato di mattina e in seguito viene sottoposto ad un intervento riabilitativo. Successivamente vengono programmati dei *follow-up* in un orario pomeridiano. Nel caso in cui si notassero dei miglioramenti, sarebbe complicato stabilire se essi siano effettivamente ascrivibili al trattamento proposto al paziente o al fatto che la valutazione sia stata spostata ad un orario migliore per il suo rendimento.

Sebbene la letteratura in merito non sia molto vasta, ci sono state ricerche che hanno indagato il ruolo del cronotipo in ambito clinico.

A tal proposito, lo studio di Paradee et al. (2005) ha avuto come finalità quella di esaminare gli effetti delle preferenze circadiane sulla prestazione neuropsicologica in soggetti con o senza deficit cognitivi, ricoverati in riabilitazione.

Per l'esperimento sono stati selezionati 28 pazienti con deficit cognitivi risultanti da ictus o da lesioni cerebrali traumatiche. Sono stati esclusi tutti quei soggetti con danni troppo elevati per poter svolgere i test previsti dalla procedura sperimentale. Gli altri 28 partecipanti, caratterizzati dall'assenza di deficit cognitivi, sono stati reclutati dal reparto di ortopedia. L'età media dei due gruppi è stata di 56 anni, con una deviazione standard di 15.6, mentre la media della scolarizzazione è stata pari a 11.9 anni.

I soggetti sono stati sottoposti al MEQ per determinare il tipo di cronotipo di ciascun individuo. Per indagare le funzioni cognitive è stata invece utilizzata una batteria neuropsicologica, costituita da 9 test: *Continuous Performance Task (CPT)*, *Trail making Test*, *Controlled oral word association test (COWAT)*, *Digit span*, *Hopkins verbal learning test-revised (HVLT)*, *Story memory test*, *Complex figure test* e *Judgment of line orientation (JOLO)*.

Per quanto riguarda il CPT, sono stati presi in considerazione due valori del subtest della vigilanza, ovvero sia il punteggio totale che il numero di errori commessi. Nel COWAT sono state contate le parole generate nella condizione semantica e quella fonemica. Nel HVLT sono stati valutati due punteggi: sia il numero totale di parole imparate a partire da una lista, sia quelle ricordate nella rievocazione avvenuta dopo 20 minuti di pausa. Lo stesso criterio è stato applicato allo *Story Memory test*, in cui è stata misurata la memoria di prosa immediata e quella differita. Sono stati poi valutati i punteggi relativi alla copia della figura di Rey appartenente al *Complex figure test* e alla sua rievocazione.

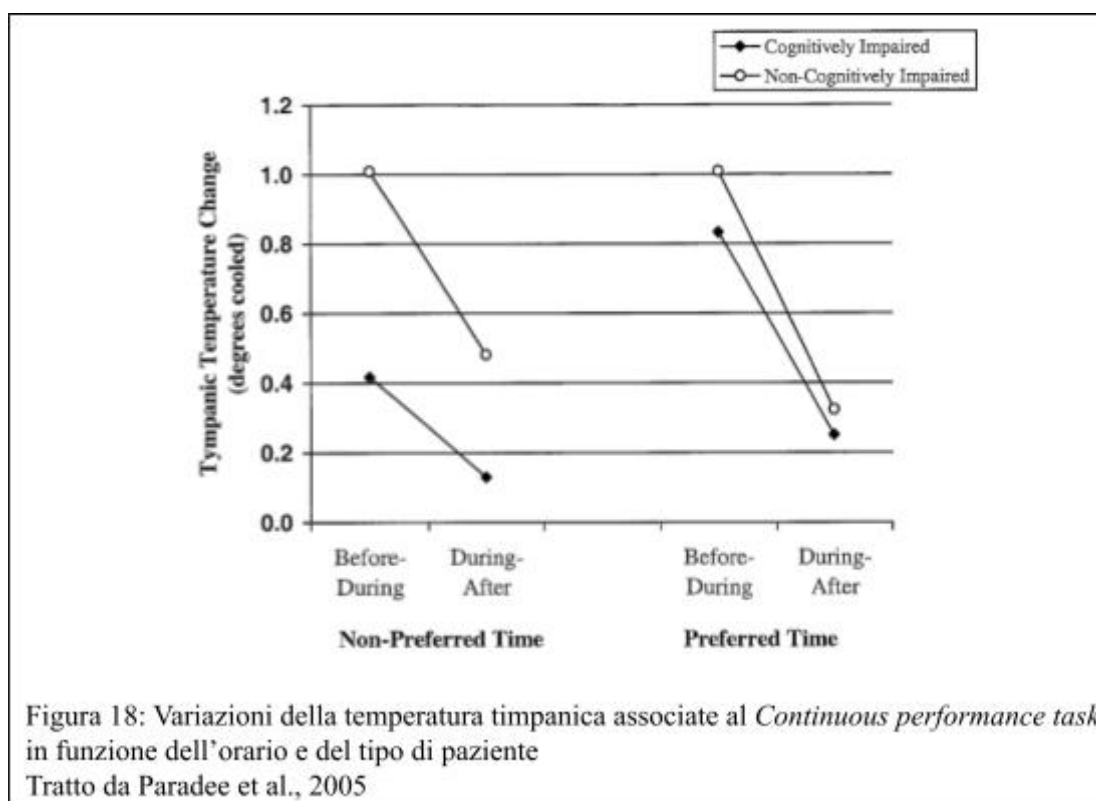
Ad ogni partecipante è stata somministrata tale batteria durante due sessioni, una mattutina (07:00) ed una serale (19:00). È stata inoltre effettuata la misurazione della temperatura timpanica prima di ogni sessione e anche immediatamente prima, durante e subito dopo il *Continuous performance task*.

L'analisi dei punteggi dei test ha innanzitutto rilevato una differenza tra i due gruppi in merito alla prestazione, che come previsto è stata migliore nei soggetti senza deficit cognitivi in tutti i compiti che sono stati eseguiti. Relativamente ai pazienti con deficit cognitivi, è stato osservato un effetto significativo dell'orario (ottimale e non) sui punteggi. Si è infatti verificato un peggioramento significativo della prestazione nel CPT ($P = 0.002$), nella parte B del *Trail making Test* ($P < .001$), nella copia della figura ($P < .001$), nella rievocazione della figura ($P = .004$) e nella condizione fonemica del COWAT ($P = .027$) quando i test sono stati eseguiti nell'orario non ottimale. Lo stesso andamento, sebbene non significativo, è stato riscontrato anche nella ripetizione ($P = .067$) di cifre a rovescio (*Backward Digit Span*), nel punteggio totale del HVLT ($P = .062$) nella memoria di prosa immediata ($P = .054$) e quella differita ($P = .056$) e nella parte A del *Trail making test* ($P = .085$). Non è stato osservato un decremento della prestazione nella ripetizione di cifre in avanti (*Forward Digit Span*), nella condizione semantica del COWAT, nella rievocazione del HVLT e nel JOLO.

Il gruppo senza deficit cognitivi, quando testato nell'orario non ottimale, ha ottenuto delle prestazioni peggiori nel punteggio totale del HVLT ($P = .008$), nel JOLO ($P = .032$) e nella memoria di prosa immediata ($P = .016$). Ciò non si è verificato in tutti i rimanenti test ($P > .10$).

La misurazione della temperatura timpanica è stata effettuata sulla base della relazione stretta presente tra essa e la temperatura cerebrale (Brinnel & Cabanac, 1989). In

risposta all'attività mentale aumenta il flusso ematico cerebrale, che abbassa la temperatura cerebrale attraverso la convezione circolatoria (Paradee et al., 2005). Di conseguenza, in concomitanza ad un sforzo cognitivo si verifica una diminuzione della temperatura timpanica. In questo caso, in entrambi i gruppi è stata rilevata una temperatura significativamente ($P < .001$) più alta prima del CPT che durante il suo svolgimento: questo è avvenuto sia nella sessione con l'orario ottimale sia in quella con l'orario non ideale. La differenza principale risiede nel fatto che nei soggetti senza deficit cognitivi la variazione di temperatura è stata simile nelle condizioni di orario ottimale e non, mentre i pazienti con deficit cognitivi sono stati caratterizzati da cambiamenti minori nell'orario non ottimale (fig.18).



A partire dai risultati di questo studio sono emerse varie evidenze. I pazienti con deficit cognitivi presentano maggiori difficoltà nello svolgere attività mentali durante orari per loro non ottimali. Tale effetto è più marcato quando i pazienti devono affrontare compiti cognitivi maggiormente complessi che implicano l'utilizzo della memoria di lavoro, delle funzioni esecutive e della flessibilità cognitiva. Al contrario, risentono meno dell'orario di svolgimento dei test quando sono sottoposti a compiti con una minore richiesta cognitiva (Paradee et al., 2005).

I soggetti con deficit cognitivi possono reclutare risorse aggiuntive per ovviare alla difficoltà del compito, ma tale capacità è limitata rispetto a quella dei soggetti sani. Per questo motivo, per i pazienti con danni cerebrali mettere in atto meccanismi compensatori risulta essere più vulnerabile all'influenza di fattori ambientali, come per esempio l'orario in cui si viene testati. Questo è stato dimostrato sia dalle variabili comportamentali sia da quelle fisiologiche. Infatti nell'orario non ottimale si è osservato un peggioramento significativo del punteggio nei compiti con maggior richiesta cognitiva e una diminuzione delle variazioni di temperatura. Ciò è a sua volta indice di un ridotto flusso ematico cerebrale e quindi un minore partecipazione attiva al compito.

Paradee nel 2008 ha poi condotto un altro studio mirato ad esaminare il ruolo del cronotipo nei processi di elaborazione emotiva. Similmente alla ricerca precedente, sono stati selezionati dal reparto di riabilitazione pazienti con o senza deficit cognitivi, che in questa occasione sono stati sottoposti ad una valutazione della capacità di riconoscimento delle espressioni facciali (Paradee et al., 2008).

L'esperimento ha previsto la partecipazione di 24 soggetti colpiti da un ictus all'emisfero sinistro, 23 all'emisfero destro e 24 individui con lesioni ortopediche.

Per prendere parte alla procedura sperimentale è stato richiesto un punteggio al MEQ compreso tra 59 e 86, ovvero l'intervallo che caratterizza le categorie dei *moderate* ed *extreme morning types*. Inoltre sono stati utilizzati due strumenti (il *Benton Test of Facial Recognition* e il *Boston Naming Test*) per determinare l'assenza di compromissioni nei processi di percezione dei volti e di denominazione, poiché avrebbero potuto alterare i risultati del test. Il riconoscimento delle espressioni facciali è stato valutato attraverso la somministrazione di fotografie di volti che potevano esprimere felicità, tristezza, rabbia, paura o neutralità. Tali immagini sono state presentate per 300 ms al centro di un monitor: il compito dei partecipanti è stato quello di identificare il tipo di emozione che veniva mostrata. In aggiunta, la prova è stata intervallata da immagini di animali (uccelli, cani, gatti e primati), di cui è stata richiesta la categorizzazione corretta.

Tutti e tre i gruppi sono stati testati in una sessione mattutina (7:00) e una serale (19:00). In base ai dati ricavati, è emersa un'interazione significativa ($F_{2,67} = 3.32$, $P = .042$) gruppo x compito x orario (fig.19). In particolare, i pazienti con deficit cognitivi hanno ottenuto prestazioni peggiori nel riconoscimento di espressioni facciali durante la sessione serale rispetto a quelli con lesioni ortopediche. Anche nei soggetti senza disturbi cognitivi è stato riscontrato un calo di prestazione nell'orario non ottimale, ma questo si è rivelato essere minore e non significativo ($P = .13$). Relativamente al compito con le immagini degli animali, è stato osservato un decremento dei punteggi nell'orario serale: ciò si è verificato in tutti e 3 i gruppi.

I pazienti colpiti da ictus all'emisfero sinistro hanno ottenuto punteggi più elevati sia nella sessione mattutina che in quella serale nel compito di riconoscimento delle espressioni facciali. Questo dato conferma che i danni all'emisfero destro provocano

maggiori compromissioni di quelli all'emisfero sinistro nei processi di elaborazione emotiva (Harciarek et al., 2006). Tuttavia la differenza di punteggio tra orario ottimale e non ottimale si è equivalsa nei due gruppi con deficit cognitivi.

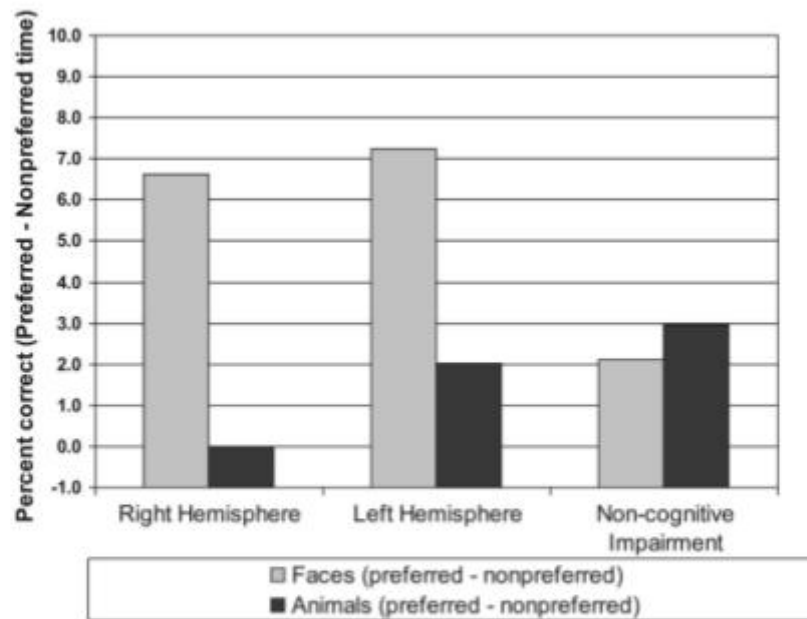


Figura 19: Punteggi dei due compiti cognitivi nei tre gruppi di pazienti in funzione dell'orario
Tratto da Paradee et al., 2008

Grazie a questo studio è stato possibile constatare che l'influenza del cronotipo non è limitata ai domini cognitivi che vengono solitamente presi in considerazione nella valutazione neuropsicologica, ma si estende anche a processi di elaborazione emotiva.

Risulta cruciale tenere in considerazione questo aspetto nel momento in cui vengono esaminati pazienti con deficit cognitivi, al fine di poter offrire loro ausili per migliorare la decodifica delle emozioni in orari non ottimali.

4.3 Cronotipo e riabilitazione: un ambito poco esplorato

Nell'ambito riabilitativo non è ancora molto diffusa l'ipotesi che attuare un trattamento nell'orario ottimale degli individui possa determinare maggiori benefici.

Uno dei pochi studi che ha preso in considerazione questo aspetto è stato quello di Pereira et al. (2015). In particolare, hanno voluto indagare la possibile influenza del cronotipo sull'efficacia del protocollo CIMT (*constraint-induced movement therapy*), terapia che viene utilizzata nei pazienti colpiti da ictus. Tale procedura consiste nell'immobilizzazione dell'arto sano in modo tale da favorire il movimento dell'arto paretico e l'esecuzione di vari esercizi per una durata di 150 minuti. È importante sottolineare che il centro riabilitativo in cui si sono recati i pazienti era aperto soltanto di mattina (7:00-11:00).

Dei 43 partecipanti a questo esperimento, 24 sono stati classificati come *morning types*, 13 come *intermediate* e 6 come *evening types*.

In seguito a 10 giorni di trattamento è stata valutata la funzionalità dell'arto paretico attraverso il *Wolf Motor Function Test* (WMFT). I risultati ottenuti tramite tale strumento hanno evidenziato maggiori miglioramenti negli individui con un cronotipo precoce e intermedio, rispetto a quelli con un cronotipo serale. Ciò è dovuto ad un disallineamento tra il ritmo circadiano dei "gufi" e l'orario in cui è stato messo in atto il protocollo riabilitativo, ovvero la mattina. Tali evidenze sono in linea con il fatto che il picco di attività neurale nelle aree motorie, osservato tramite la risonanza magnetica funzionale, viene raggiunto durante gli orari ideali di ciascun cronotipo (Peres et al., 2019).

Un altro approccio innovativo è stato quello di personalizzare un intervento di ottimizzazione del sonno in pazienti con traumi cranici moderati o severi (Makley et al., 2020).

In questo studio i soggetti sono stati sottoposti per 3 settimane o ad una procedura di cura standard o ad un protocollo di igiene del sonno. Quest'ultimo mira ad apportare miglioramenti al sonno attraverso l'applicazione di vari accorgimenti, quali il perfezionamento dell'ambiente di riposo, un'aumentata costanza nell'orario di risveglio e delle attività quotidiane, l'utilizzo di 30 minuti di luce blu e nessun consumo di caffè dopo le 12:00. La particolarità di tale intervento è che i ritmi di sonno-veglia sono stati mantenuti uguali a come si presentavano nel periodo precedente al trauma cranico.

Nel protocollo di cura standard non è stato attuato nessun tentativo di alterare il sonno o influenzare l'esposizione alla luce.

In entrambi i gruppi è stata utilizzata la tecnica dell'actigrafia per monitorare i cicli di sonno-veglia. Attraverso un dispositivo indossabile è possibile registrare dati come il tempo totale del sonno, la qualità di esso e il numero di risvegli durante la notte.

Al termine delle 3 settimane sono stati riscontrati miglioramenti in entrambi i gruppi in relazione al sonno. Tuttavia si è rilevato significativo l'incremento dei valori della quantità ($P < .028$) e della qualità ($P < .008$) del sonno solamente nei pazienti sottoposti al protocollo di igiene del sonno. In tali soggetti si è registrato anche un calo significativo ($P < .008$) del numero di risvegli.

L'importanza di questa ricerca non risiede tanto nell'aver sottolineato l'efficacia di un trattamento rispetto ad un altro, ma nell'aver preso in considerazione il cronotipo degli individui durante il processo riabilitativo.

4.4 Suggerimenti e sviluppi futuri

In molti ambiti il cronotipo viene già ritenuto un fattore rilevante e determinante per vari aspetti della vita quotidiana.

Per esempio, nel contesto sportivo è ormai consolidata l'evidenza che gli atleti ottengano una migliore prestazione nel loro orario ottimale. Questo comporta il fatto che sia preferibile programmare gli allenamenti a seconda del cronotipo degli individui (Vitale & Weydahl, 2017; Rae, Stephenson & Roden, 2015).

Anche sul piano alimentare sembra che attuare una dieta personalizzata sulla base del cronotipo sia più efficace rispetto alle altre diete tradizionali (Munoz et al., 2019).

Fino a questo momento però l'interesse maggiore è stato rivolto all'ambiente lavorativo. Stabilire i turni ottimali in relazione al cronotipo dei lavoratori può favorire positivamente sia la produttività che la salute degli individui (Hittle & Gillespie, 2018; Amini et al, 2021).

Alla luce dei risultati raggiunti negli altri campi di applicazione è plausibile considerare il cronotipo come elemento influente anche all'interno della riabilitazione neuropsicologica. Come osservato nei vari studi riportati in questa rassegna, esiste un'associazione tra il cronotipo e la cognizione che si esplica in variazioni degli esiti dei compiti cognitivi a seconda dell'orario di esecuzione. Il fatto che anche il fenomeno di plasticità, alla base dei processi di apprendimento, subisca l'effetto del cronotipo (Salehinejad et al., 2021) orienta verso un'attuazione della riabilitazione cognitiva personalizzata in base all'orario ideale per ogni individuo.

Questa proposta è supportata anche dalla presenza della relazione tra la prestazione e l'umore dei pazienti. Poiché la probabilità di sperimentare emozioni negative aumenta

nell'orario non ottimale (Porto, Duarte & Menna-Barreto, 2006), risulta ragionevole pianificare le terapie nei momenti in cui è raggiungibile il miglior stato emotivo.

CONCLUSIONI

Il lavoro svolto in questo elaborato è stato finalizzato ad un'analisi della letteratura inerente al cronotipo.

Assodata l'importanza del ritmo circadiano per l'essere umano, è stato sottolineato come la sua azione sia mediata da variazioni interindividuali che dipendono dall'esistenza di vari tipi di cronotipo ("gufi", "allodole" o intermedi). Tali categorie differiscono tra loro per aspetti comportamentali, fisiologici e neurali che possono essere rilevati attraverso distinti strumenti di valutazione. In particolare è stata focalizzata l'attenzione sulle scale di misurazione più pratiche da utilizzare: il *Morning and eveningness questionnaire*, il *Munich Chronotype Questionnaire* e le loro versioni ridotte.

Il fatto che un individuo appartenga ad una determinata categoria rispetto che ad un'altra non può essere ascrivibile ad una sola causa, bensì ad un insieme di fattori (genetici, sociali ed individuali). Questo implica che le ricerche interessate ad individuare i presupposti alla base del cronotipo, non devono sottostimare aspetti come l'età, il genere, il luogo e la stagione di nascita e la quantità di esposizione alla luce artificiale.

La seconda parte dello studio è stata incentrata sul verificare se il cronotipo sia associato o meno alla cognizione. Questa ipotesi è stata confermata dalle evidenze riscontrate a livello dei meccanismi cerebrali di base: è possibile osservare un aumento dell'eccitabilità corticospinale, un incremento della facilitazione corticale e una riduzione dell'inibizione se i soggetti vengono testati nel loro periodo ottimale.

Grazie a tali risultati è stato plausibile supporre che il cronotipo rivesta la stessa

importanza anche in processi cognitivi di ordine superiore. A conferma di questo, vari studi hanno riportato che l'orario di esecuzione dei compiti cognitivi comporta delle conseguenze sull'esito della prestazione degli individui. L'influenza del cronotipo varia a seconda del dominio, ma in linea generale è ragionevole pensare che più aumenta il carico cognitivo più i soggetti risentono del disallineamento rispetto al proprio ritmo circadiano.

Questi risultati sono stati ottenuti anche in contesti più ecologici, per esempio nell'ambito scolastico. Infatti, dal momento che le scuole e le università vertono su un'organizzazione delle lezioni e degli esami prevalentemente mattutina, gli studenti con un cronotipo serale tendono ad essere svantaggiati nel profitto scolastico.

L'aspetto più interessante risiede però nel possibile ruolo assunto dal cronotipo in campo clinico. È stato ipotizzato che il quadro cognitivo dei pazienti possa subire delle variazioni significative se non viene tenuto conto del cronotipo dei soggetti. Secondo vari studi, i pazienti con deficit cognitivi riscontrano difficoltà più marcate nello svolgere attività mentali durante orari per loro non ottimali. Questo è stato attribuito in parte al fatto che accedere alle risorse della riserva cognitiva dipende dalle richieste ambientali, che aumentano quando si viene testati in momenti non ideali. Per tali motivi in futuro sarebbe auspicabile che i vari questionari di valutazione del cronotipo vengano sottoposti ai pazienti per stabilire il momento della giornata migliore per somministrare le batterie di valutazione neuropsicologica.

Un'ipotesi analoga è stata formulata relativamente alla riabilitazione neuropsicologica. Fino ad oggi non è stata condotta nessuna ricerca che abbia verificato se attuare un trattamento cognitivo nell'orario migliore per il paziente possa aumentare la sua efficacia.

Visti i risultati promettenti osservati in altri ambiti, come quello sportivo e lavorativo, è presumibile supporre degli esiti ottimali anche nel contesto clinico.

In particolare, si ritiene che una serie mirata di studi e di sperimentazioni che valutino l'impatto del cronotipo sulla riabilitazione neuropsicologica possa dare dei risultati positivi ad ampio spettro: infatti la qualità della riabilitazione svolta seguendo i cronotipi specifici degli individui subirebbe molto probabilmente un miglioramento, visti i precedenti in altri campi.

Ciò darebbe origine a risultati interessanti anche in relazione all'ottimizzazione dei tempi necessari dei programmi riabilitativi, che quasi certamente verrebbero ad essere notevolmente diminuiti, con vantaggi per il paziente ma anche per le strutture sanitarie coinvolte. Infatti, le attuali guide linea mirano ad una riduzione, sempre nel rispetto della qualità della prestazione erogata, dei tempi di degenza che anche in questo caso potrebbero beneficiare della corretta applicazione del trattamento in base al cronotipo.

Oltre ai domini dell'attenzione, della memoria di lavoro e del linguaggio, sarebbe opportuno indagare in maniera più approfondita la relazione tra il cronotipo e le funzioni esecutive, data l'importanza rivestita da esse. Il ragionamento, il *problem solving* e la pianificazione sono fondamentali per due aspetti: non solo influiscono sulle altre abilità cognitive, ma sono strettamente legate alle azioni che vengono attuate nella vita di tutti i giorni. Trattamenti quali le terapie occupazionali, che si focalizzano sulla riabilitazione delle attività quotidiane, potrebbero risentire positivamente di una personalizzazione degli interventi sulla base del cronotipo dei pazienti. In aggiunta a questo, essere a conoscenza del cronotipo di un individuo può essere ulteriormente valevole nel processo di strutturazione della sua routine giornaliera e in vista di un possibile reinserimento nel mondo lavorativo.

BIBLIOGRAFIA

- Amini, F., Moosavi, S. M., Razaiee, R., Nadi Ghara, A. A., & Babakhanian, M. (2021). Chronotype patterns associated with job satisfaction of shift working healthcare providers. *Chronobiology International*, 38(4), 526–533.
- Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, von Schantz M. (2003). A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 26:413–415.
- Archer SN, Viola AU, Kyriakopoulou V, von Schantz M, Dijk DJ. (2008). Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes. *Sleep* 31:608–617.
- Bailey, S. L., & Heitkemper, M. M. (2001). CIRCADIAN RHYTHMICITY OF CORTISOL AND BODY TEMPERATURE: MORNINGNESS-EVENINGNESS EFFECTS. In *CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL* (Vol. 18, Issue 2).
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131–143.
- Brinnet, H. (1989). TYMPANIC TEMPERATURE IS A CORE TEMPERATURE IN HUMANS. In *J. therm. Biol* (Vol. 14, Issue I).

- Cardinal, D. P., & P&et, P. (1998). SLEEP Basic aspects of melatonin action. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 2, Issue 3).
- Chauhan, S., Norbury, R., Faßbender, K. C., Ettinger, U., & Kumari, V. (2023). Beyond sleep: A multidimensional model of chronotype. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 148). Elsevier Ltd.
- Duffy, J. F., Rimmer, D. W., & Czeisler, C. A. (2001). Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behavioral neuroscience*, 115(4), 895–899.
- Folkard, S., Knauth, P., & Monk, T. H. (1976). The effect of memory load on the circadian variation in performance efficiency under a rapidly rotating shift system. *Ergonomics*, 19, 479–488.
- Galindo Muñoz, J. S., Gómez Gallego, M., Díaz Soler, I., Barberá Ortega, M. C., Martínez Cáceres, C. M., & Hernández Morante, J. J. (2020). Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 39(4), 1041–1048.
- García, A., Ramírez, C., Martínez, B., & Valdez, P. (2012). Circadian rhythms in two components of executive functions: Cognitive inhibition and flexibility. *Biological Rhythm Research*, 43(1), 49–63.
- Ghotbi, N., Pilz, L. K., Winnebeck, E. C., Vetter, C., Zerbini, G., Lenssen, D., Frighetto, G., Salamanca, M., Costa, R., Montagnese, S., & Roenneberg, T. (2020). The μ MCTQ: An Ultra-Short Version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Journal of Biological Rhythms*, 35(1), 98–110.

- Harciarek, M., Heilman, K. M., & Jodzio, K. (2006). Defective comprehension of emotional faces and prosody as a result of right hemisphere stroke: Modality versus emotion-type specificity. *Journal of the International Neuropsychological Society, 12*(6), 774–781.
- Hittle, B. M., & Gillespie, G. L. (n.d.). *Identifying shift worker chronotype: implications for health.*
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I., & Gehrman, P. R. (2017). Genetic basis of chronotype in humans: Insights from three landmark gwas. In *Sleep* (Vol. 40, Issue 2). Associated Professional Sleep Societies, LLC.
- Lara, T., Madrid, J. A., & Correa, Á. (2014). The vigilance decrement in executive function is attenuated when individual chronotypes perform at their optimal time of day. *PLoS ONE, 9*(2).
- Leocadio-Miguel, M. A., Louzada, F. M., Duarte, L. L., Areas, R. P., Alam, M., Freire, M. V., Fontenele-Araujo, J., Menna-Barreto, L., & Pedrazzoli, M. (2017). Latitudinal cline of chronotype. *Scientific Reports, 7*(1).
- Levandovski, R., Sasso, E., & Hidalgo, M. P. (2013). Trends trends in Psychiatry and Psychotherapy T Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. In *Trends Psychiatry Psychother* (Vol. 35, Issue 1).
- Li, A., Nelson, P., & Satralkar, M. (2019). *Chronotype as a Predictor of Academic Success of University Freshmen.*

- Makley, M. J., Gerber, D., Newman, J. K., Philippus, A., Monden, K. R., Biggs, J., Spier, E., Tarwater, P., & Weintraub, A. (2020). Optimized Sleep After Brain Injury (OSABI): A Pilot Study of a Sleep Hygiene Intervention for Individuals With Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(2), 111–121.
- Matchock, R. L., & Toby Mordkoff, J. (2009). Chronotype and time-of-day influences on the alerting, orienting, and executive components of attention. *Experimental Brain Research*, *192*(2), 189–198.
- Mikulincer, M., Babkoff, H., Caspy, T., & Sing, H. (1988). The effects of 72 hours of sleep loss on psychological variables. *British Journal of Psychology*, *80*, 145–162
- Moore, R. Y. (1997). CIRCADIAN RHYTHMS: Basic Neurobiology an Clinical Applications. In *Annu. Rev. Med* (Vol. 48).
- Nováková, M., Sládek, M., & Sumová, A. (2013). Human chronotype is determined in bodily cells under real-life conditions. *Chronobiology International*, *30*(4), 607–617.
- Paradee, C. v., Rapport, L. J., Hanks, R. A., & Levy, J. A. (2005). Circadian preference and cognitive functioning among rehabilitation inpatients. *Clinical Neuropsychologist*, *19*(1), 55–72.
- Paradee, C. v., Rapport, L. J., Lumley, M. A., Hanks, R. A., Langenecker, S. A., & Whitman, R. D. (2008). Circadian Preference and Facial Emotion Recognition Among Rehabilitation Inpatients. *Rehabilitation Psychology*, *53*(1), 46–53.

- Paz, M., Hidalgo, L., Zanette, C. B., Pedrotti, M., Souza, C. M., Nunes, P. V., Lorena, M., & Chaves, F. (2004). PERFORMANCE OF CHRONOTYPES ON MEMORY TESTS DURING THE MORNING AND THE EVENING SHIFTS. In *O Psychological Reports* (Vol. 95).
- Pereira, D. D., Eras-Garcia, R., Frange, C., de Oliveira, C. B., Tufik, S., & Coelho, F. M. S. (2020). The influence of sleep quality and circadian preferences on upper extremity rehabilitation in stroke patients after constraint-induced movement therapy. *International Journal of Rehabilitation Research*, 43(1), 20–27.
- Peres, I., Vetter, C., Blautzik, J., Reiser, M., Pöppel, E., Meindl, T., Roenneberg, T., & Gutyrchik, E. (2011). Chronotype predicts activity patterns in the neural underpinnings of the motor system during the day. *Chronobiology International*, 28(10), 883–889.
- Porto, R., Duarte, L., & Menna-Barreto, L. (2006). Circadian variation of mood: Comparison between different chronotypes. *Biological Rhythm Research*, 37(5), 425–431.
- Rae, D. E., Stephenson, K. J., & Roden, L. C. (2015). Factors to consider when assessing diurnal variation in sports performance: the influence of chronotype and habitual training time-of-day. *European Journal of Applied Physiology*, 115(6), 1339–1349.
- Ramirez, C., Talamantes, J., Garcia, A., Morales, M., Valdez, P., & Menna-Barreto, L. (2006). Circadian rhythms in phonological and visuospatial storage components of working memory. *Biological Rhythm Research*, 37, 433–441.

- Roenneberg, T. (2015). Having Trouble Typing? What on Earth is Chronotype? In *Journal of Biological Rhythms* (Vol. 30, Issue 6, pp. 487–491). SAGE Publications Inc.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. (2003). Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18(1), 80–90.
- Rosenberg, J., Reske, M., Warbrick, T., & Shah, N. J. (2015). Chronotype modulates language processing-related cerebral activity during functional MRI (fMRI). *PLoS ONE*, 10(9).
- Salehinejad, M. A., Wischnewski, M., Ghanavati, E., Mosayebi-Samani, M., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2021). Cognitive functions and underlying parameters of human brain physiology are associated with chronotype. *Nature Communications*, 12(1)
- Schmidt, C., Collette, F., Cajochen, C., & Peigneux, P. (2007). A time to think: Circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 24(7), 755–789.
- Schmidt, C., Collette, F., Reichert, C. F., Maire, M., Vandewalle, G., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2015). Pushing the limits: Chronotype and time of day modulate working memory-dependent cerebral activity. *Frontiers in Neurology*, 6(SEP).
- Syahira, A., Azmi, M., Juliana, N., Azmani, S., Effendy, N. M., Fahmy Abu, I., Mohd, N. I., Teng, F., & Das, S. (2021). Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *J. Environ. Res. Public Health*, 17.

- Van Eekelen, A., & Kerkhof, G. (2003). No interference of task complexity with circadian rhythmicity in a constant routine protocol. *Ergonomics*, 46, 1578–1593
- Vitale, J. A., & Weydahl, A. (2017). Chronotype, Physical Activity, and Sport Performance: A Systematic Review. In *Sports Medicine* (Vol. 47, Issue 9, pp. 1859–1868). Springer International Publishing.
- Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (n.d.). *Overview of Circadian Rhythms*.
- Wright, K. P., Jr., Hull, J. T., & Czeisler, C. A. (2002). Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283, R1370–R1377.
- Xu, S., Akioma, M., & Yuan, Z. (2021). Relationship between circadian rhythm and brain cognitive functions. In *Frontiers of Optoelectronics* (Vol. 14, Issue 3, pp. 278–287). Higher Education Press Limited Company.