



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze Cognitive e Riabilitazione

Neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

**L'influenza del sonno sul consolidamento di memorie dichiarative: uno studio con  
polisomnografia portatile**

*The influence of sleep on the consolidation of declarative memories: a study with  
portable polysomnography*

**Relatore:**

Professor Nicola Cellini

**Laureanda:** Sara Caccia

*Matricola: 1231865*

Anno Accademico 2021/2022



# Sommario

<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>CAPITOLO 1: IL SONNO</b> .....	1
<b>1.1 Introduzione</b> .....	1
<b>1.2 Misurare il sonno</b> .....	4
1.2.1 La polisonnografia (PSG).....	5
<b>1.3 L'architettura del sonno</b> .....	11
1.3.1 La veglia.....	15
1.3.2 Sonno NREM.....	15
1.3.2.1 Eventi associati al NREM .....	18
1.3.3 Sonno REM.....	20
1.3.3.1 Eventi associati al REM .....	21
<b>1.4 Neurobiologia del sonno</b> .....	23
1.4.1 Il controllo neurale della veglia.....	23
1.4.2 Il controllo neurale del sonno NREM.....	27
1.4.3 Il controllo neurale del sonno REM .....	28
<b>1.5 La regolazione del sonno</b> .....	29
1.5.1 Il processo C.....	30
1.5.2 Il processo S .....	32
<b>1.6 Ipotesi sulle funzioni del sonno</b> .....	33
<b>CAPITOLO 2: SONNO E MEMORIA</b> .....	37
<b>2.1 Apprendimento e memoria</b> .....	37
2.1.1 Apprendimento: stadi e basi molecolari.....	37
2.1.2 La memoria e le sue componenti.....	38
2.1.2.1 Memoria dichiarativa: aspetti funzionali e basi neurali .....	41
2.1.3 Evoluzione e decadimento delle tracce mnestiche .....	44
<b>2.2 Fasi del sonno e consolidamento mnestico</b> .....	46
2.2.1 Paradigmi sperimentali per lo studio dello <i>sleep effect</i> .....	47
2.2.2 Fattori da tenere in considerazione nello studio della memoria .....	48
2.2.3 Sonno REM e consolidamento mnestico .....	50
2.2.4 Sonno NREM e consolidamento mnestico.....	54
2.2.5 Coordinazione e integrazione dei ritmi del sonno .....	59
<b>2.3 Modelli teorici</b> .....	60
2.3.1 Il modello “ <i>one-to-one</i> ” .....	60
2.3.2. I modelli sequenziali .....	62

2.3.3 <i>Active System Consolidation Model</i> .....	63
2.3.4 <i>Synaptic Homeostasis Hypothesis (SHY)</i> .....	66
2.3.5 Un modello integrativo.....	67
2.3.6 <i>La REM Sleep–Memory Consolidation Hypothesis</i> .....	69
<b>CAPITOLO 3: LA RICERCA</b> .....	<b>70</b>
<b>3.1 Introduzione</b> .....	<b>70</b>
<b>3.2 Il metodo</b> .....	<b>72</b>
3.2.1 I partecipanti.....	72
3.2.2 <i>Fact Learning Task</i> .....	72
3.2.3 <i>Dreem Headband</i> .....	74
3.2.4 La procedura.....	77
<b>3.3 Analisi Statistiche</b> .....	<b>78</b>
<b>3.4. Risultati</b> .....	<b>79</b>
3.4.1 Stanchezza e sonnolenza .....	80
3.4.2 Prestazione mnestica .....	80
3.4.3. Macrostruttura del sonno e relazione con la prestazione mnestica .....	82
<b>3.5 Discussione e Conclusioni</b> .....	<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>91</b>

## INTRODUZIONE

Misterioso e affascinante, il sonno è stato oggetto di osservazione e studio fin dall'antichità, quando la sua interpretazione era basata sull'associazione ad un fenomeno passivo di morte transitoria. Grazie al progredire delle ricerche, sostenute da nuove tecniche di osservazione elettrofisiologica e neurofisiologica, ad oggi siamo ben lontani dal definire il sonno come uno stato passivo, riconoscendolo come un processo attivo e complesso, caratterizzato da uno specifico stato comportamentale, un andamento temporale ciclico e periodico e caratteristiche modificazioni dell'attività neurale che ne definiscono l'architettura interna. A seguito del riconoscimento della natura dinamica e complessa del sonno, presente in forme diverse in quasi tutti gli organismi viventi, è stato chiaro come esso non poteva essere un fenomeno fine a sé stesso, ma doveva avere una fondamentale funzione. Gli studi di deprivazione di sonno hanno mostrato conseguenze negative a numerosi livelli di funzionamento dell'organismo, anche, e soprattutto, a livello cerebrale e cognitivo. Tra le funzioni cognitive maggiormente sensibili all'assenza di sonno, spicca la memoria, capacità essenziale per l'adattamento dell'uomo all'ambiente, la cui efficienza sembra dipendere fortemente dalla qualità e quantità del sonno. Scopo di questo lavoro è proprio quello di fornire un approfondimento del ruolo che il sonno ha nel consolidamento mnestico, prendendo come punto di indagine, in particolare, la componente dichiarativa della memoria.

Nel primo capitolo, dopo un breve excursus storico, verrà descritta la fenomenologia del sonno. Si approfondiranno le caratteristiche elettrofisiologiche delle fasi e stadi che compongono la sua architettura, le basi neurobiologiche che lo caratterizzano e i processi che ne definiscono la regolarità. Infine, verranno delineate brevemente le ipotesi sulle sue probabili funzioni.

Il secondo capitolo si concentrerà sulla relazione tra sonno e memoria, partendo da una generale descrizione di quest'ultima e approfondendo le basi funzionali e neurali della componente dichiarativa e l'evoluzione temporale delle tracce mnestiche. Successivamente, verranno espone le

relazioni funzionali esistenti tra caratteristiche elettrofisiologiche di ciascuna fase del sonno e il consolidamento mnestico, con una parte conclusiva sui modelli teorici che, negli anni, hanno provato a fornire una loro spiegazione.

Il terzo ed ultimo capitolo verterà sulla ricerca svolta per approfondire il legame tra sonno e memoria dichiarativa, con una descrizione approfondita del metodo, della procedura sperimentale e degli strumenti di registrazione del sonno utilizzati. Successivamente, verrà presentata l'analisi dei dati e la discussione dei risultati alla luce della letteratura esaminata nei precedenti capitoli.

# CAPITOLO 1

## IL SONNO

### 1.1 Introduzione

L'interesse per il sonno e l'esigenza di attribuirgli un significato risalgono ai tempi degli antichi romani, che identificavano il sonno nel dio Somnus, fratello di Mors, personificazione della morte, secondo Virgilio entrambi risiedenti nell'Ade. È chiaro come, all'epoca, il sonno venisse associato ad un fenomeno vicino all'esperienza di morte, una morte transitoria. Il filosofo Aristotele, sebbene vedesse il sonno come uno stato al confine tra il vivere il non vivere, già nel *De Somno et Vigilia* (Aristotele, 1973) iniziò ben presto a considerarlo una necessità per tutti gli esseri, con uno scopo preciso, anche se non ancora chiaro. L'idea di sonno come fenomeno passivo, come assenza di veglia, dominò la scena scientifica fin dalle prime ricerche, risalenti al XIX secolo. Pionieri dello studio sistematico del sonno furono A. Maury e H. De Saint Denis, che basarono le loro ricerche sull'autosservazione sistematica, attraverso cui registravano i propri stati di sonno e sogno, considerati come passivamente scatenati da stimolazioni sensoriali periferiche (Lalli, 1994). Successivamente, N. Vaschide si servì della tecnica dell'osservazione diretta per studiare l'alternanza di vasodilatazioni e vasocostrizioni osservabili durante il sonno. Le sue ricerche lo portarono a definire il sonno come un istinto, un comportamento complesso a sé stante, differenziato da un semplice riflesso. Nonostante l'impossibilità di poter essere verificate in maniera oggettiva e strumentale, le teorie sul controllo passivo del sonno prevalsero fino alla prima metà del Novecento. In questi anni, la teoria più popolare apparteneva a Nathaniel Kleitman, fisiologo statunitense, considerato il padre della ricerca sul sonno (Siegel, 2001a). Secondo Kleitman, il sonno consegue a una riduzione o cessazione delle afferenze sensoriali periferiche, che altrimenti manterrebbero la condizione di veglia (Kleitman, 1939). Questa concezione fu sostenuta a livello scientifico dagli studi di Frédéric Bremer, che eseguì registrazioni elettrofisiologiche (Elettroencefalografia, EEG) su diversi preparati eseguiti sul cervello del gatto. Il preparato denominato "*cerveau isolé*" consisteva

in una resezione mesencefalica completa, praticata tra i collicoli superiori e inferiori, che deprivava il cervello dalle afferenze sensoriali. La conseguenza di questa resezione era l'entrata del gatto in uno stato funzionale identico al sonno, riscontrabile anche a livello elettrofisiologico, causato dalla deafferentazione sensoriale (Bremer, 1935). Questi risultati furono rafforzati da Bremer stesso, che ripeté lo studio su un preparato denominato "*encéphale isolé*", consistente in una resezione trasversale più caudale della precedente, tra il bulbo e il midollo spinale, che manteneva intatte le afferenze sensoriali provenienti dai nervi cranici (Bremer, 1936). Questa procedura portava ad un'alternanza di stati sonno-veglia non differenti da quelli del gatto sano, a conferma del ruolo centrale attribuito al telencefalo nel sonno. Bremer concluse che il sonno scaturisce dalla diminuzione di un "tono" corticale, mantenuto dal continuo flusso di affluenze sensoriali dirette all'encefalo (Kerkhofs & Lavie, 2000). Le prime ricerche nel campo della fisiologia confermarono la concezione passiva del sonno. Nel 1949 la teoria della deafferentazione fu sostituita da una teoria reticolare, formulata a partire dagli studi sul gatto di Moruzzi e Magoun. I due, attraverso la registrazione elettrofisiologica, osservarono che una stimolazione elettrica a livello della formazione reticolare, struttura che decorre lungo il tronco cerebrale, portava alla cessazione dell'attività sincronizzata EEG, sostituita da un'attività desincronizzata, caratterizzata da basso voltaggio e alta frequenza, tipica della veglia (Moruzzi & Magoun, 1949). Studi successivi mostrarono che lesioni che interrompono le proiezioni della formazione reticolare, lasciando intatte quelle delle vie sensoriali, portano ad un'attività EEG tipica del sonno profondo (French & Magoun, 1952). La formazione reticolare fu identificata, dunque, come la struttura deputata all'induzione del "tono corticale" che permette il mantenimento della veglia. Nonostante lo stato di sonno non fosse più considerato come conseguenza di una deafferentazione sensoriale, ma di una diminuzione del tono attivante reticolare, continuava ad essere concepito come un concetto passivo. Gli anni 50 del Novecento videro una svolta nel panorama della ricerca sul sonno. Studi svolti su animali nell'Università di Pisa dimostrarono, infatti, la possibilità di individuare una differenziazione funzionale nelle strutture della formazione reticolare. Tali scoperte furono permesse grazie a due preparati sperimentali: il preparato medio-



pontino pretrigeminali, una sezione del ponte a livello del trigemino, che portava ad insonnia cronica e desincronizzazione EEG, e il preparato rostro-pontino, più rostrale rispetto al primo, che induceva una sincronizzazione EEG tipica del sonno. (Batini, 1958; Batini, 1959). La parte più rostrale del tronco, dunque, sarebbe legata alla veglia, mentre la parte più caudale sarebbe necessaria per indurre il sonno. Iniziava, così, ad avanzare un'idea di sonno come processo attivo, risultato dell'interazione di più strutture cerebrali. Ruolo fondamentale in tale direzione hanno gli studi di E. Aserinsky e N. Kleitman che, studiando il sonno nei neonati, osservarono dei treni di movimenti rapidi degli occhi (*Rapid Eye Movement*, REM) che comparivano in determinate fasi del sonno (Aserinsky & Kleitman, 1953). Tale scoperta portò alla differenziazione di due diverse fasi del sonno, REM e NREM, ad opera di N. Kleitman e W. Dement, che associarono i movimenti oculari ad un brusco calo del tono muscolare e all'inizio dell'attività onirica (Dement & Kleitman, 1957). Successivamente, M. Jouvet definì il sonno REM "Sonno Paradossale", definizione determinata dall'attività EEG registrata in questa fase, simile a quella tipica della veglia (Jouvet, Michel, & Courjon, 1959). Lo stesso Jouvet indicò altre caratteristiche specifiche del sonno REM, quali l'atonìa muscolare e la presenza delle onde ponto-genicolo-occipitali, segnali nervosi che dal tronco cerebrale si propagano verso la corteccia cerebrale visiva e il talamo (Jouvet, 1962). A queste scoperte sulla natura bifasica del sonno, seguì un importante incremento di studi e ricerche a svariati livelli di indagine, che portarono a nuove evidenze in molteplici direzioni.

Di fondamentale importanza è stata la messa a punto di nuovi metodi di osservazione e registrazione del sonno, senza i quali non sarebbe stato possibile l'avanzare delle scoperte in tale ambito. Tra questi, da sottolineare l'invenzione dell'elettroencefalogramma (EEG) ad opera di Hans Berger, che ha consentito la misurazione dell'attività elettrica cerebrale (Pennisi & Sarlo, 1998). L'EEG è stato poi incluso nella polisonnografia, una poligrafia applicata allo studio del sonno, che comprende anche la registrazione dei movimenti oculari (elettrooculogramma, EOG) e del tono muscolare (elettromiogramma, EMG) (Cerasuolo, 2019).

## 1.2 Misurare il sonno

Le numerose scoperte raggiunte negli anni all'interno della ricerca sul sonno sono associate ad una difficoltà nell'identificare una definizione univoca per la sua descrizione, ancora oggi in evoluzione. Tra le più complete, spicca quella fornita da Fagioli e Salzarulo, che definiscono il sonno come “uno stato dell'organismo caratterizzato da una ridotta reattività agli stimoli ambientali, che comporta la sospensione dell'attività relazionale (rapporti con l'ambiente) e modificazioni della coscienza; esso si instaura spontaneamente e periodicamente, si autolimita nel tempo ed è reversibile” (Fagioli & Salzarulo, 1995) Dalla definizione, è chiaro come il sonno sia uno fenomeno che racchiude diverse dimensioni, alcune più facilmente percepibili dall'esterno, altre meno immediate. Date queste premesse, si rende necessario utilizzare, per la misurazione e valutazione del sonno, un approccio multidimensionale, volto ad un'esplorazione il più possibile completa dei suoi molteplici livelli. Tale esplorazione deve includere indici oggettivi e soggettivi, che riguardino la quantità e la qualità del sonno: infatti, la qualità percepita non si traduce automaticamente a stessi livelli di qualità oggettiva del sonno, né una maggior quantità di sonno è indicativa di una sua maggior qualità.

I metodi soggettivi permettono di raccogliere informazioni sul sonno chiedendole direttamente ai soggetti tramite questionari e diari. (Cerasuolo, 2019). Tra i questionari, i più utilizzati sono il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse, 1989) e il *Mini Sleep Questionnaire* (MSQ) (Zoomer, Peder, Rubin, & Lavie, 1985), che permettono una valutazione globale del ciclo sonno-veglia. Tra i diari del sonno, nel 2005 l'*American Sleep Research Society* ne ha messo a punto uno standard, il *Consensus Sleep Diary* (CSD) (Carney *et al*, 2012).

Tra i metodi oggettivi, di semplice applicazione è l'osservazione comportamentale (naturalistica), che consiste nella sistematica osservazione del comportamento del dormiente sulla base di linee guida e *check list* costruite *ad hoc*. Può essere o meno svolta con l'aiuto della videoregistrazione ed ha il vantaggio di essere economica e non invasiva (Cerasuolo, 2019). Tale metodica è basata sull'assunto che il sonno è accompagnato da specifici comportamenti.

Tra i metodi strumentali, esistono oggi numerosi apparecchi che consentono di rilevare i movimenti corporei e le variazioni dell'attività elettrica cerebrale, della temperatura corporea, della frequenza cardiaca e respiratoria che avvengono nel corso della notte. Attraverso queste registrazioni, è possibile ottenere dati caratterizzati da maggior validità e attendibilità rispetto a quelli ottenibili con metodi soggettivi o con la sola osservazione naturalistica. Uno degli strumenti di maggior impiego è l'attigrafia (Tryon, Bellak, & Hersen, 1991), una tecnica di registrazione di movimenti diurni e notturni attraverso piccoli apparecchi indossati al polso, alla caviglia, in cintura o alla testa (Tonetti & Natale, 2019). Oltre all'attigrafia, vengono oggi usati dispositivi *wireless* per la misurazione del sonno, caratterizzati da una fascetta contenente elettrodi per l'acquisizione di informazioni elettrofisiologiche (Shambroom *et al*, 2012). Vi è, infine, una categoria di strumenti da utilizzare a distanza, tramite microfoni, videocamere notturne e infrarossi per la registrazione della temperatura, caratterizzati da costi minori e maggior comodità, ma che risultano meno precisi di quelli che utilizzano dispositivi da porre a contatto con il soggetto (Tonetti & Natale, 2019).

All'interno della varietà delle metodologie oggettive, lo strumento generalmente accettato come *gold standard* per la valutazione del sonno è rappresentato dalla polisonnografia notturna.

### 1.2.1 La polisonnografia (PSG)

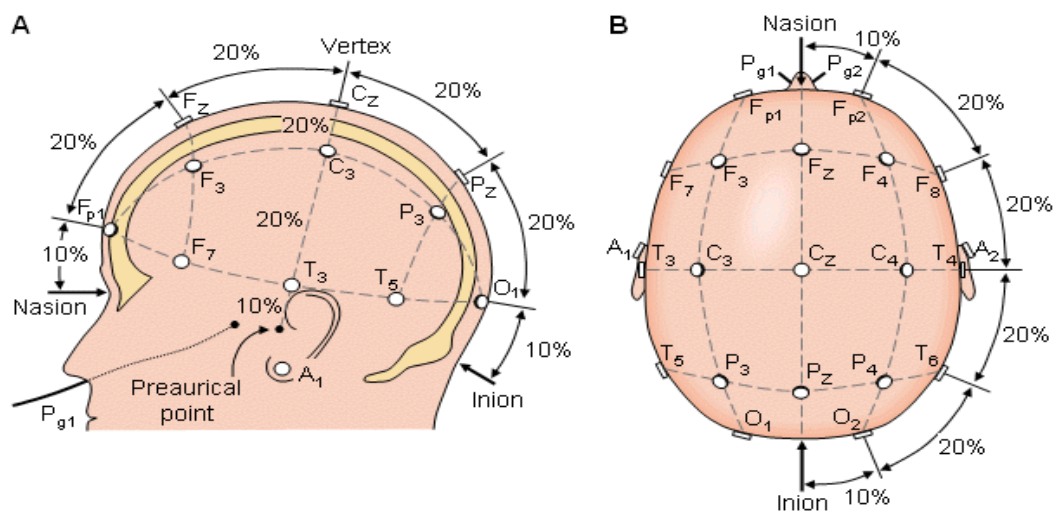
La polisonnografia (PSG) è una poligrafia, tecnica attraverso cui è possibile registrare in contemporanea diversi biosegnali. La necessità dell'utilizzo di una poligrafia per lo studio del sonno è nata dall'evidenza che tale stato si accompagna a cambiamenti che riguardano diversi parametri fisiologici: attività elettrica cerebrale e oculomotoria, temperatura corporea, tono muscolare, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, funzione respiratoria e altri (Parmeggiani, 2005; Stegano, 2010). I parametri che sono inclusi nella PSG e che, attualmente, permettono la definizione dello stato sonno-veglia sono l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettromiogramma (EMG) e

l'elettrooculogramma (EOG) (Vaughn & Giallanza, 2008). Da un episodio di sonno in PSG si ottiene un “tracciato polisonnografico”, dal quale verranno poi identificati i diversi stadi di sonno attraverso una siglatura (*scoring*). Tale procedura standardizzata segue, ad oggi, la normativa prevista dall'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (Iber *et al*, 2007), che ha sostituito il manuale redatto da Rechtschaffen and Kales dopo 40 anni di utilizzo (Rechtschaffen & Kales, 1968).

### *Elettroencefalogramma (EEG)*

Si deve a Hans Berger la scoperta dell'EEG e il suo utilizzo per la registrazione dell'attività elettrica cerebrale e per l'individuazione del suo substrato fisiologico, chiarendo definitivamente la fonte di origine di tale attività (Berger, 1929). L'EEG risulta dalla registrazione di fluttuazioni di potenziali elettrici nel tempo, registrati dallo scalpo attraverso degli elettrodi. I potenziali registrati in superficie riflettono la somma di potenziali post-sinaptici, eccitatori e inibitori, che avvengono a livello delle cellule piramidali, grandi cellule orientate in modo perpendicolare alla superficie corticale, presenti negli strati III e V della corteccia (Pennisi & Sarlo, 1998). Il numero di elettrodi usati varia, in genere, da 20 a 256 e il voltaggio di ciascun elettrodo viene confrontato con un riferimento, solitamente posto sull'osso mastoide, alla base del cranio (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2014). La corretta applicazione degli elettrodi prevede procedure specifiche volte a mantenere l'impedenza al di sotto dei 5 k $\Omega$  e ridurre possibili artefatti. Gli elettrodi, solitamente in Ag/AgCl, materiale stabile e meno soggetto ad artefatti, vengono applicati in seguito ad una accurata pulizia del sito con alcol e crema abrasiva, per rimuovere pelle morta e oli cutanei. Per il fissaggio alla cute può essere usata una cuffia con elettrodi già posti secondo i criteri standard per il posizionamento, riempiti con gel conduttivo, una pasta conduttrice incollante o una garza imbevuta di collodio posta sopra l'elettrodo (per approfondimenti Campbell, 2009). Se non si dispone di una cuffia, il montaggio degli elettrodi deve seguire il Sistema Internazionale 10-20 (Figura 1.1), una disposizione standardizzata ottenuta calcolando le derivazioni del 10% e 20% a partire da quattro punti individuati sullo scalpo:

il Nasion, l'Inion e le due depressioni auricolari (Jasper, 1958). Vengono individuati dei punti contrassegnati da una lettera e da un numero, che indicano, rispettivamente, l'area di riferimento (F: Frontale; O: Occipitale; P: Parietale; T: Temporale; C: Centrale) e l'emisfero (numeri pari a destra, numeri dispari a sinistra) con il grado di spostamento secondo la linea mediana tra Nasion e Inion (Pennisi & Sarlo, 1998).



**Figura 1.1.** Rappresentazione visiva del Sistema Internazionale 10-20 per il posizionamento degli elettrodi. Adattato da Sharbrough *et al.* (1991).

Il segnale registrato, sottoposto ad amplificazione e filtraggio, porta all'identificazione di pattern riconoscibili di onde elettroencefalografiche ritmiche e sincronizzate, internamente generate in modo continuo e spontaneo, distinguibili sulla base della loro frequenza, ossia il numero di onde nell'unità di tempo, misurata in Hertz (Hz, cicli/sec), ampiezza (espressa in microvolt,  $\mu\text{V}$ ) e forma (aguzza, arrotondata, fusiforme, etc.). Altri parametri utili per la distinzione risultano essere la topografia (la posizione sullo scalpo in cui si presenta abitualmente quella determinata onda) e il grado di sincronizzazione (la coordinazione nel tempo delle scariche neuronali in un'area) (Cerasuolo, 2019). A partire da questi parametri, è possibile distinguere cinque bande principali, con

frequenza e ampiezza inversamente proporzionali, contrassegnate con lettere dell'alfabeto greco: Alfa, Beta, Delta, Theta e Gamma.

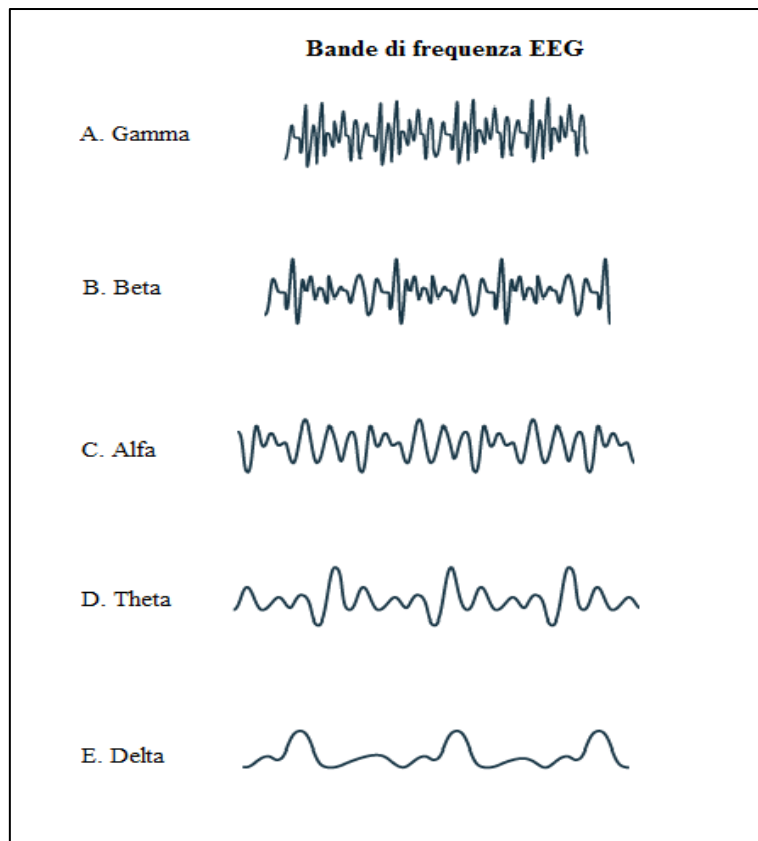
Le onde Gamma (Fig.1.2 A) sono un ritmo a frequenza molto alta (30-50 Hz) e bassa ampiezza ( $<10 \mu\text{V}$ ). Sono rilevabili soprattutto a livello frontale e precentrale e sono associati a processi cognitivi di alto livello, quali l'integrazione sensoriale, il *perceptual learning* e operazioni in memoria di lavoro.

Le onde Beta (Fig.1.2 B) appaiono come un ritmo ad alta frequenza (10-30 Hz) e bassa ampiezza ( $<20 \mu\text{V}$ ). Hanno massima ampiezza nelle zone prefrontali e frontali, ma sono rilevabili su tutto lo scalpo. Sono caratteristiche dello stato di veglia attiva e di allerta, tipico di attività mentali o fisiche.

Le onde Alfa (Fig.1.2 C) sono un ritmo a bassa frequenza (8-13 Hz) e media ampiezza (30-50  $\mu\text{V}$ ). Sono rilevabili su tutto lo scalpo, ma hanno ampiezza massima nella zona occipitale e minima nella frontale. Sono tipiche dello stato di veglia rilassata e scompaiono a seguito di stimolazioni sensoriali o attività cognitivo-emozionale.

Le onde Theta (Fig.1.2 D) si presentano come un ritmo a bassa frequenza (4-7 Hz) e alta ampiezza (50-200  $\mu\text{V}$ ). È possibile identificarle nel corso dell'addormentamento e negli stadi REM e N2 del sonno, ma anche durante il processamento attivo che caratterizza l'ipnosi, la meditazione, il recupero di informazioni in memoria a lungo termine, l'attenzione focalizzata. Sono state associate a diversi processi psicologici, ma la loro natura non è, ad oggi, del tutto chiara.

Le onde Delta (Fig.1.2 E) sono un ritmo a frequenza molto bassa (0.5-3.5 Hz) e ampiezza molto alta ( $>100-200 \mu\text{V}$ ). Sono rilevabili nello stadio di sonno profondo a onde lente (Pennisi & Sarlo, 1998).



**Figura 1.2.** Rappresentazione grafica principali bande di frequenza EEG. Adattata da Lumaig (2001).

### *Elettromiogramma (EMG)*

Il sonno è uno stato caratterizzato da movimento relativamente limitato. Il tono muscolare decresce nelle fasi del sonno NREM, fino a raggiungere la completa atonia muscolare nel sonno REM. Tale caratteristica rende essenziale la misurazione dell'attività muscolare, che permette di distinguere la fase REM dagli altri stadi in modo più preciso e attendibile (Vaughn & Giallanza, 2008). La tecnica usata per questo scopo è l'EMG, la registrazione dell'attività elettrica che ha luogo nei muscoli a seguito di stimolazione nervosa tramite elettrodi applicati sulla cute. Il segnale EMG riflette i potenziali d'azione di gruppi di unità motorie ed è caratterizzato da ampiezza variabile tra i 5-1000  $\mu\text{V}$  e frequenza compresa tra 10-1000 Hz. Dopo la pulizia del sito cutaneo e un'eventuale abrasione della pelle, gli elettrodi verranno posizionati in modo parallelo all'andamento del muscolo in questione, in modo da massimizzare sensibilità e selettività verso il muscolo (Pennisi & Sarlo,

1998). L'EMG per lo studio del sonno comprende la registrazione dell'attività dei muscoli sottomentonieri, che avviene tramite il posizionamento degli elettrodi sotto il bordo inferiore della mandibola, a circa 2 cm dalla linea mediana, facenti riferimento ad un elettrodo posizionato sulla linea media, sopra il bordo inferiore della mandibola (Vaughn & Giallanza, 2008). Il segnale EMG grezzo richiede una complessa analisi, permessa grazie a operazioni di integrazione e rettificazione, che ne rendono la lettura più agevole (Pennisi & Sarlo, 1998).

### *Elettrooculogramma (EOG)*

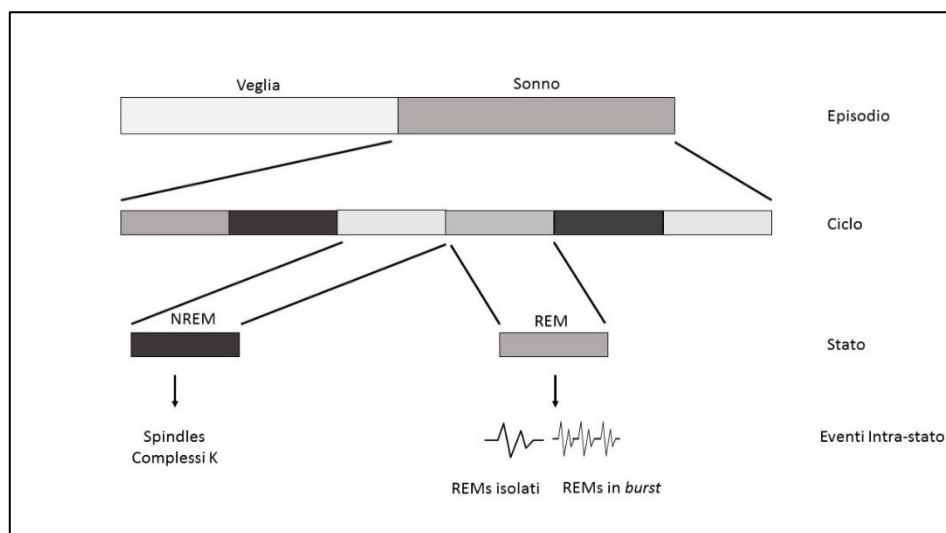
I movimenti oculari variano lungo il continuum dalla veglia al sonno leggero e movimenti oculari rapidi sono distintivi del sonno REM. È chiara, dunque, l'utilità della loro registrazione per lo studio del sonno, che avviene tramite la tecnica dell'EOG. L'occhio può essere considerato un dipolo in cui la cornea corrisponde al polo positivo e la retina a quello negativo. Con il movimento dei globi oculari vengono prodotte variazioni nel potenziale elettrico, che possono essere registrate da elettrodi posti nella zona periorbitale (Casagrande, 1998). L'EOG si serve di elettrodi che vengono posizionati in due modi principali: a) prendendo come riferimento l'elettrodo posto sul mastoide, un elettrodo viene situato al di sopra del canto esterno destro, l'altro al di sotto del canto esterno sinistro, permettendo la registrazione dei movimenti oculari verticali e laterali come polarità opposte; b) entrambi gli elettrodi sono posizionati al di sotto del canto esterno di ciascun occhio, mentre come riferimento viene utilizzato l'elettrodo polare frontale della linea mediana. In questo caso, i movimenti laterali vengono mostrati come forme d'onda sfasate, mentre i movimenti verticali come forme d'onda in fase, fornendo un rilevamento elettrico dei movimenti oculari verticali più agevole (Vaughn & Giallanza, 2008).

I dati ottenuti da EEG, EMG e EOG, spesso accompagnati dalla registrazione di altri parametri, permettono la distinzione tra gli stati di veglia, sonno NREM e sonno REM, ognuno contraddistinto da un'architettura e organizzazione propria e caratteristica.



### 1.3 L'architettura del sonno

L'utilizzo della PSG ha consentito di superare definitivamente la concezione del sonno come fenomeno unitario e omogeneo, transizione iniziata con la scoperta del sonno REM da parte di Aserinsky e Kleitman (Aserinsky & Kleitman, 1953). Il sonno è infatti caratterizzato da una propria architettura interna e racchiude in sé diversi livelli di organizzazione (Fig. 1.3) (Salzarulo, Gori, & Murri, 1998).



**Fig.1.3.** I livelli di organizzazione del sonno. Adattata da Salzarulo & Ficca (2004).

Il primo livello di organizzazione consiste nell'alternazione periodica di sonno e veglia nel corso delle 24 ore, ossia secondo un ritmo detto "circadiano".

Il secondo livello riguarda l'alternanza regolare di sonno NREM e sonno REM, secondo un ritmo detto "ultradiano" (la durata del periodo di un ciclo è inferiore alle 20 ore). Il sonno NREM occupa il 75-80 % della durata di un episodio di sonno, mentre il sonno REM ne occupa circa il 20-25 %. Nell'adulto, un ciclo di sonno dura dai 90 ai 120 minuti, con possibili brevi risvegli, e si ripete per 4-6 volte nel corso di una notte, con durata gradualmente minore (Carskadon & Dement, 1989).

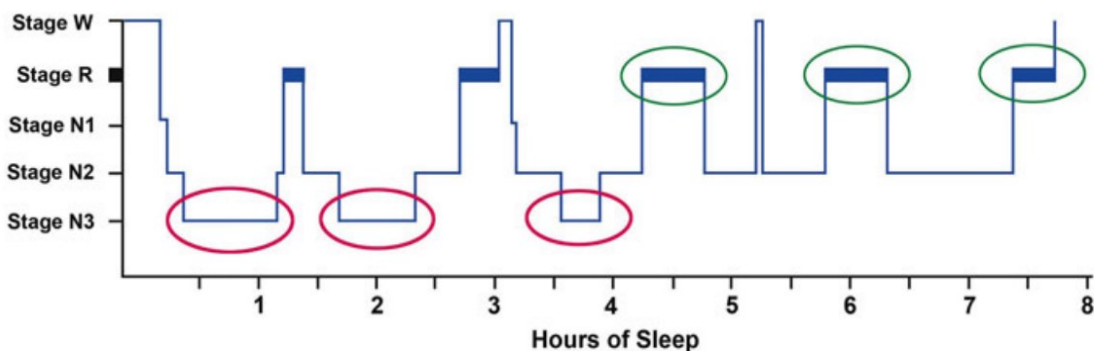
A prescindere dalla proporzione delle due tipologie di sonno, la loro alternanza è sempre mantenuta (Feinberg & Floyd, 1979).

Il terzo livello di organizzazione è rappresentato dagli stati di sonno NREM e REM e dalle loro peculiarità. All'interno del sonno NREM sono identificabili tre stadi: N1, N2, N3. Tale suddivisione è stata proposta dall'AAMS nel nuovo manuale (Iber *et al.*, 2007), che ha sostituito il manuale classico (Rechtschaffen & Kales, 1968), che divideva N3 in due stadi (Stadio 3 e Stadio 4), suddividendo, dunque, il sonno NREM in quattro stadi. Anche all'interno del sonno REM possono essere identificati differenti fenomeni, alcuni tonici (desincronizzazione EEG, atonia muscolare), altri fasici (movimenti oculari rapidi, movimenti improvvisi corporei, modificazioni neurovegetative).

Il quarto ed ultimo livello riguarda dei fenomeni fasici osservabili sia durante il sonno NREM (fusi del sonno, complessi K, oscillazioni lente e *sharp-wave ripples*), sia durante il REM (movimenti oculari rapidi, onde ponto-genicolo-occipitali) (Cerasuolo, 2019).

Tutti i fenomeni che compongono i vari stadi organizzativi procedono e si intrecciano all'interno di un episodio di sonno. In condizioni sane, l'architettura del sonno mantiene le caratteristiche che la definiscono, cambiando nelle proporzioni nel progredire della notte. Il ciclo di sonno inizia in N1, che consiste in una fase di transizione tra la veglia e il sonno più profondo. Ha una durata di 1-7 minuti ed è facilmente disturbato da voci, rumori, illuminazione. È presente in una percentuale minore del 5 % del tempo totale di sonno. Si procede entrando in N2, segnalato dalla presenza di complessi K e fusi del sonno nel tracciato EEG, caratteristici di tale fase. N2 riguarda la maggior parte del tempo totale di sonno, con una percentuale del 45-55 %. Dopo 10-25 minuti, sul tracciato EEG si osserva la comparsa di attività ad alto voltaggio e onde lente, che aumenta gradualmente. Questa segna l'inizio di N3, il sonno ad onde lente (*Slow-Wave Sleep*, SWS), che riguarda il 20-25 % del tempo totale di sonno e ha durata di circa 20-40 minuti nel primo ciclo. Dopo il periodo di SWS, si va incontro ad una risalita verso gli stadi meno profondi di sonno, che precede il primo episodio di sonno REM, della durata di circa 1-5 minuti. Dal sonno REM, si torna in sonno

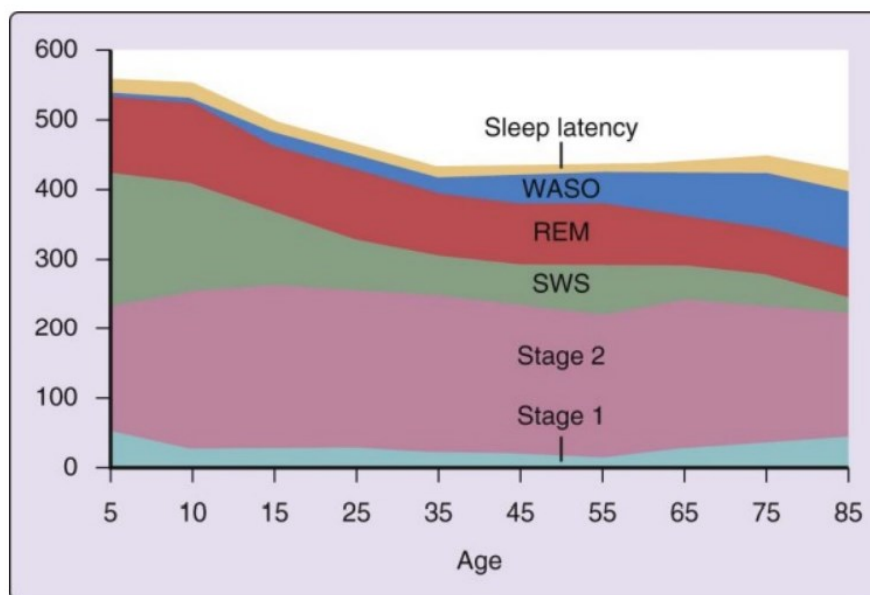
leggero e il ciclo si ripete dall'inizio (Carskadon & Dement, 1989). Nel corso della notte, la proporzione di sonno NREM e REM si inverte: nella prima metà della notte, i cicli risultano più ricchi di sonno NREM, specialmente SWS, mentre la seconda metà è dominata da sonno leggero e sonno REM (gli ultimi episodi di REM possono durare dai 20 ai 40 minuti). Un episodio di sonno viene rappresentato graficamente in un "ipnogramma" (Fig.1.4), che mostra la distribuzione temporale e la variazione nella percentuale dei diversi stadi di sonno (Cerasuolo, 2019).



**Fig. 1.4.** Ipnogramma. Nella prima metà della notte prevale il sonno profondo (cerchiato in rosso), nella seconda metà prevale in sonno leggero e REM (cerchiato in verde). Adattata da Pandi-Perumal, Warren Spence, & BaHammam (2014).

Tale architettura è quella tipica di un adulto sano, ma variazioni nelle percentuali di tempo trascorso in ciascuna fase sono osservabili anche durante lo sviluppo e l'invecchiamento. L'età è, infatti, il fattore più importante di influenza del pattern delle fasi del sonno. Per il primo anno di vita, la fase REM segue immediatamente l'addormentamento e i cicli di sonno hanno una durata di circa 50-60 minuti (Carskadon & Dement, 1989). Alla nascita, gli episodi di sonno sono interrotti da brevi periodi di veglia, mentre il ritmo sonno-veglia è polifasico. La maturazione anatomico-fisiologica che caratterizza il primo anno di vita e l'influenza di fattori ambientali, portano ad una trasformazione nella durata, nell'aspetto globale e nei singoli stadi del sonno, che alla fine del primo anno di vita assume le stesse caratteristiche fisiologiche del sonno dell'adulto (Giganti, 2019). Le differenze più marcate conseguenti all'età, come è possibile osservare dalla Figura 1.5, sono individuabili a livello

del SWS. Questa fase è massima nei primi anni di vita ed è differente da quella dell'adulto non solo quantitativamente, ma anche qualitativamente. Nei bambini, i risvegli in SWS sono, infatti, pressoché impossibili (Busby & Pivik, 1993). Dall'adolescenza, la quantità di SWS decresce bruscamente (di circa il 40%) e resta costante fino ai 60 anni, dopo i quali torna a diminuire, fino a scomparire del tutto in alcuni casi (Carskadon & Dement, 1989). L'invecchiamento è, infatti, caratterizzato da un processo di graduale decostruzione degli elementi costitutivi e degli aspetti organizzativi del sonno. Il sonno dell'anziano è caratterizzato da una durata minore, frequenti risvegli notturni, un aumento degli stadi più leggeri e una diminuzione di quelli profondi, una riduzione del sonno REM (con minori movimenti oculari) e una notevole riduzione dei movimenti. Queste trasformazioni sono espressione della inevitabile e progressiva degradazione delle strutture cerebrali che riguarda l'invecchiamento (Giganti, 2019).



**Fig. 1.5** Cambiamenti nel sonno correlati all'età. Adattata da Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello (2004).

Dopo questa introduzione sulla architettura e organizzazione del sonno, i prossimi paragrafi saranno dedicati ad analizzare in modo più dettagliato le peculiarità di ciascuno stadio, a cominciare dalla veglia.

### 1.3.1 La veglia

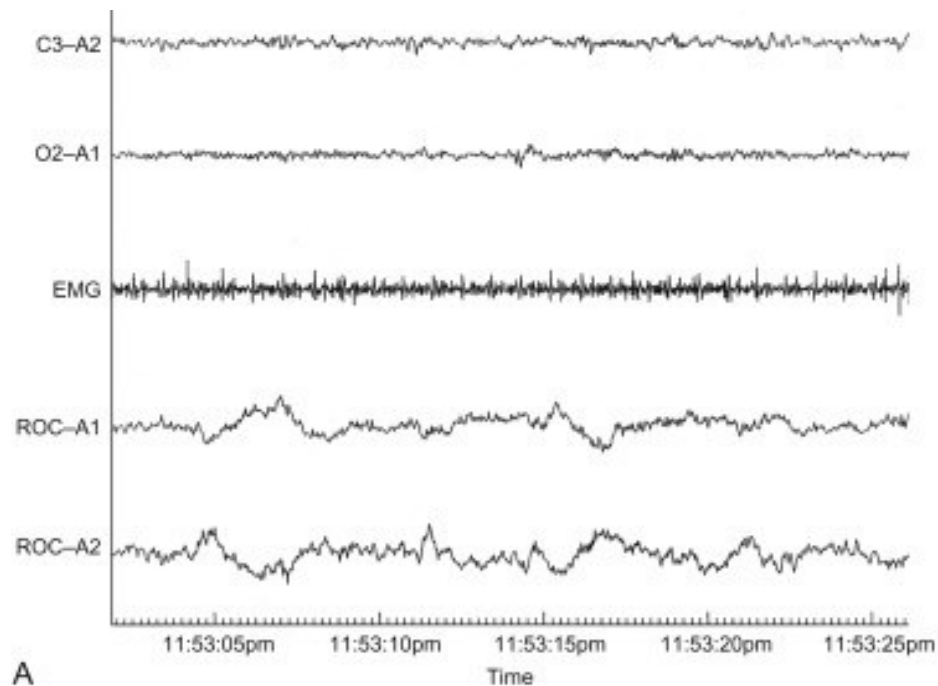
Lo stato di veglia è caratterizzato da un'attività EEG desincronizzata, a basso voltaggio e frequenze miste, con prevalenza di onde beta (10-30 Hz) durante la cosiddetta “veglia attiva”, quando il soggetto è vigile e tiene gli occhi aperti, e comparsa di onde alfa (8-13 Hz) nell'area parieto-occipitale durante la “veglia rilassata”, in cui il soggetto tiene gli occhi chiusi. I movimenti oculari sono rapidi e possono essere osservati *blinking*, ammiccamenti spontanei. A livello di EMG facciale, l'attività appare alta e variabile (Pandi-Perumal *et al.*, 2014).

### 1.3.2 Sonno NREM

Come prima accennato, il sonno NREM viene suddiviso generalmente in 3 stadi (Iber *et al.*, 2007): N1, che rappresenta l'addormentamento, N2, il sonno leggero, N3 o SWS, il sonno profondo ad onde lente.

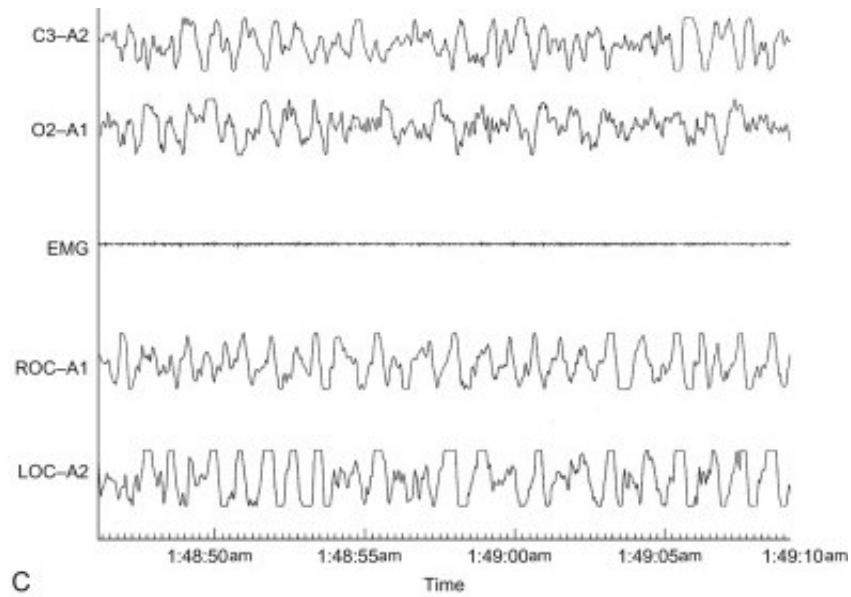
*Stadio N1.* Il momento in cui avviene l'addormentamento non è definito in modo preciso. Rappresenta, infatti, un periodo complesso, caratterizzato da cambiamenti diversi in differenti aree cerebrali che lo rendono un processo asincrono e locale; ad esempio, possono essere identificate oscillazioni a bassa frequenza simili a quelle del sonno NREM durante la veglia, in determinate aree cerebrali nei roditori e nell'uomo, a testimonianza di frammenti di sonno, che inizia ad inserirsi al posto della veglia (Wright *et al.*, 1995). In condizioni normali, lo stadio N1 vede l'attenuarsi delle onde alfa e l'aumento di attività a frequenza mista e bassa ampiezza (*Low-Amplitude Mixed-Frequency*, LAMF), principalmente composta da onde theta (Patel, Reddy & Araujo, 2021). Si assiste ad una progressiva sincronizzazione, che tuttavia avviene in tempi differenti nelle varie aree cerebrali, ad iniziare dalle anteriori e continuando secondo un gradiente fronto-occipitale. L'attività EMG si riduce e possono verificarsi delle mioclonie ipnagogiche. L'EOG mostra movimenti oculari lenti e rotanti e scompaiono i *blinking* (Monderer, Harris, & Thorpy, 2021). Caratteristica di questa fase è la deattivazione del talamo, che precede quella della corteccia e impedisce l'accesso alle informazioni

sensoriali. L'assenza di stimolazioni sensoriali esterne porta a fenomeni conosciuti come "allucinazioni ipnagogene", immagini e ricordi elaborati dal cervello parzialmente sveglio.



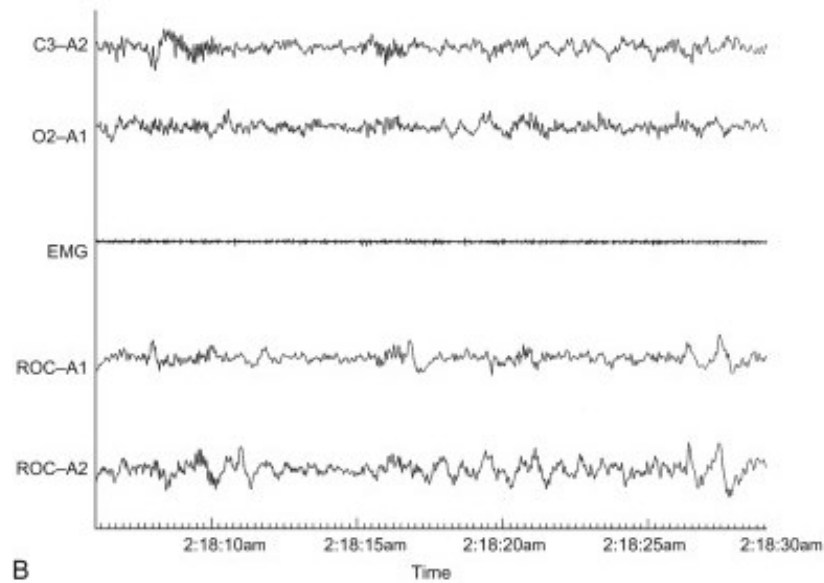
**Fig 1.6.** Stadio N1: registrazione EEG, EMG e EOG. Adattata da Abad & Guilleminault (2012).

*Stadio N2.* Viene considerato da alcuni la prima vera fase di sonno (Pandi-Perumal *et al.*, 2014), caratterizzata da una consistente diminuzione della frequenza cardiaca e della temperatura corporea. A livello EEG, durante tale stadio compaiono i complessi K, marker di N2, onde bi-trifasiche ad alto voltaggio ( $> 75 \mu\text{V}$ ), visibili su tutta la corteccia, che presentano una componente negativa immediatamente seguita da una positiva e hanno una durata di almeno 0,5 secondi (Cash *et al.*, 2009). Hanno origine endogena, ma possono essere anche elicitati da stimoli acustici improvvisi. Altri eventi che compaiono in questo stadio sono i fusi del sonno, brevi treni di onde con frequenza di 12-14 Hz (De Gennaro & Ferrara, 2003). A livello EOG i movimenti oculari appaiono lenti, mentre a livello EMG si può osservare un'alta attività tonica sul muscolo sottomentoniero e rari o assenti movimenti corporei (Pandi-Perumal *et al.*, 2014).



**Fig 1.7.** Stadio N2: registrazione EEG, EMG e EOG. Adattata da Abad & Guilleminault (2012).

*Stadio N3 o SWS.* È lo stadio di sonno profondo, caratterizzato da un percentuale di onde delta compresa tra il 20 e il 50%. Questa lenta attività, detta *Slow-Wave Activity* (SWA) è espressione della massima sincronizzazione raggiunta a livello sottocorticale. Il cervello diventa sempre meno responsivo agli stimoli esterni e il risveglio risulta più difficile (Pandi-Perumal *et al.*, 2014). A livello EMG si registra attività, che tuttavia è più bassa rispetto alla veglia e N1, mentre l'EOG mostra assenza di movimenti oculari (Monderer *et al.*, 2021).



**Fig 1.8.** Stadio N3: registrazione EEG, EMG e EOG. Adattata da Abad & Guilleminault (2012).

### 1.3.2.1 Eventi associati al NREM

Esaminando gli stadi del NREM è possibile osservare la presenza di alcuni eventi microstrutturali specifici, con precisi significati, che compaiono in determinati stadi. Oltre ai complessi K e i fusi del sonno, già nominati, sono presenti altre caratteristiche microstrutturali, approfondite di seguito.

*Complessi K.* Consistono in un'onda bifasica con voltaggio  $>75 \mu\text{V}$ , formata da una deflessione negativa transitoria seguita da una deflessione positiva, con picchi massimi tra i 350-550 ms. Possono essere spontanei o evocati da un debole stimolo uditivo. È possibile registrarli su tutta la superficie corticale, con ampiezze e tempistiche variabili in base alle aree di registrazione (Cash *et al.*, 2009). I complessi K risultano essere stati di *down* corticale isolati, associati a movimenti o arousal; per questo, la loro funzione è ipotizzata essere legata al mantenimento del sonno e alla risposta a stimoli interni ed esterni non pericolosi e non sufficientemente intensi da provocare il risveglio (Kokkinos, Koupparis, & Kostopoulos, 2013).



*Fusi del sonno.* Sono considerati marker di N2 e la loro comparsa costituisce un criterio per la siglatura di questo stadio. Si presentano in brevi treni di onde sincrone (massimo 3 secondi), crescenti e decrescenti, con frequenza compresa tra i 12-16 Hz (ritmo sigma) (De Gennaro & Ferrara, 2003). Sono distinguibili in fusi lenti, con frequenza tra 12-14 Hz, distribuiti frontalmente, e veloci, con frequenza tra 14-16 Hz, distribuiti posteriormente. Hanno origine dalle interconnessioni tra neuroni reticolari talamici e corticali (Cerasuolo, 2019). La densità dei fusi è bassa all'inizio del ciclo del sonno, raggiunge il picco a metà ciclo, per poi tornare a calare alla fine, seguendo un andamento a U rovesciata (Silverstein & Levy, 1976). I fusi sembrano avere un ruolo fondamentale nel mantenimento della stabilità del sonno, grazie all'inibizione a livello talamico del processamento di stimoli esogeni ed endogeni (Dang-Vu *et al.*, 2011). Una seconda funzione legata ai fusi sembra riguardare la memoria, in particolare il consolidamento e riorganizzazione di ricordi (Fogel & Smith, 2011).

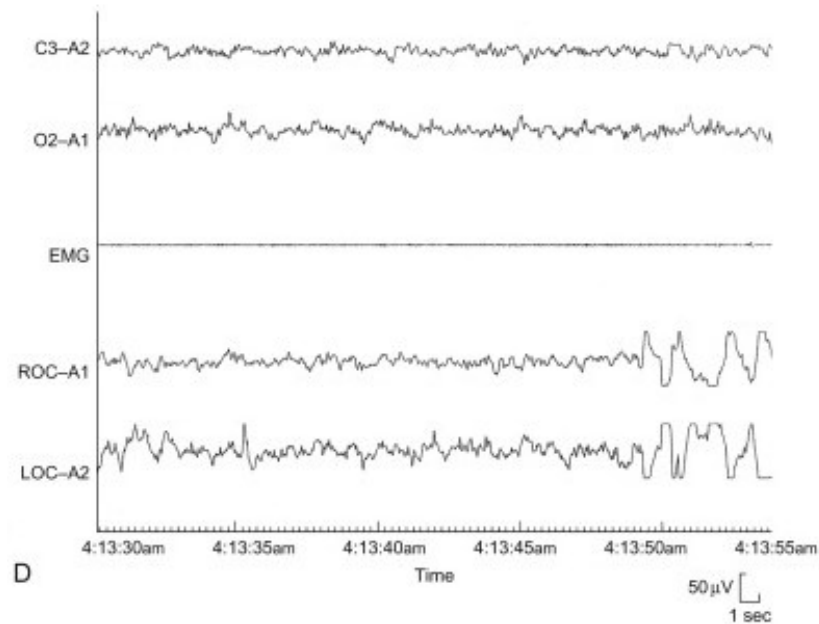
*Oscillazioni lente.* Si tratta di onde con frequenza inferiore a 1 Hz, registrate solo nel SWS. Hanno origine nella neocorteccia grazie alla ritmica depolarizzazione-iperpolarizzazione di neuroni corticali piramidali, che ne definisce, rispettivamente, la fase *up* e la fase *down* (Steriade, Contreras, & Amzica, 1994). La loro funzione sembra legata alla memoria: coordinando l'attività dei fusi del sonno talamici e dei *sharp-wave ripples*, forniscono una cornice temporale al trasferimento dei ricordi, riattivati nell'ippocampo, verso la corteccia, favorendone il consolidamento in memoria a lungo termine (Diekelmann & Born, 2010).

*Sharp-wave ripples (Sw-R).* Sono composti da deflessioni con polarità negativa e grande ampiezza (40-100 ms), chiamate *sharp-wave* (SPW), associate a pattern oscillatori veloci e di breve durata che si verificano nella regione CA1 dell'ippocampo, denominati *ripples*, che hanno una frequenza di 110-200 Hz. Sono eventi che riguardano popolazioni di neuroni e rappresentano l'evento più sincronizzato nel cervello dei mammiferi. Le Sw-R accompagnano la riattivazione di cellule attive nella veglia che precede il sonno e sembrano, dunque, permettere il trasferimento di informazioni dall'ippocampo alla neocorteccia per il consolidamento della memoria a lungo termine (Buzsáki, 2015).

*Cyclic Alternating Pattern (CAP)*. È un'attività EEG periodica associata al sonno NREM, caratterizzata da sequenze di eventi elettro-corticali transitori, distinti dall'attività EEG di fondo, che si ripetono a intervalli di massimo 1 minuto. Un CAP è formato da una fase A (di attivazione), caratterizzata da ritmo alfa, complessi K e “onde al vertice”, che indica una superficializzazione del sonno, e una fase B (di quiescenza), che consiste nel ripristino dell'attività EEG tipica del sonno. Può essere indice di instabilità del sonno e la quantità di CAP rispetto alla quantità di sonno NREM indica la qualità del sonno (Terzano *et al.*, 2001).

### 1.3.3 Sonno REM

Il primo episodio di sonno REM si verifica dopo 90-100 minuti dall'addormentamento e 45 minuti dopo N3, con una durata di circa 5-6 minuti, che aumenta nel corso della notte, fino ad arrivare a 40 minuti. Il passaggio dal NEM al REM è rapido e improvviso e si manifesta con una generale desincronizzazione dell'attività EEG, caratterizzata da basso voltaggio e frequenze miste, simile a quella registrata in veglia (Fig.1.9). Scompaiono i fusi del sonno, i complessi K e le oscillazioni lente. La banda di frequenza prevalente è la theta (4-7 Hz), con presenza di onde alfa e beta più lente rispetto a quelle registrabili in veglia (Pandi-Perumal *et al.*, 2014).



**Fig 1.9.** Stadio REM: registrazione EEG, EMG e EOG. Adattata da Abad & Guilleminault (2012).

Il REM può essere distinto in “fasico” e “tonico”, periodi definiti da eventi differenti. Il REM “tonico” è caratterizzato da EEG desincronizzato, azzeramento del tono muscolare assiale (atonia muscolare), inibizione dei motoneuroni spinali e assenza di movimenti oculari rapidi (REMs); il REM “fasico” è caratterizzato dalla comparsa dei REMs, movimenti dei globi oculari, coniugati e non, orizzontali e verticali (Lalli, 1994), che possono presentarsi sia isolati che in *bursts*, movimenti corporei improvvisi e grossolani e intense modificazione neurovegetative, definite “tempesta neurovegetativa”, che comprendono una maggior variabilità della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della pressione sanguigna e assenza di termoregolazione (Cerasuolo, 2019). Circa l’80% dei soggetti che vengono svegliati in questa fase sono vigili e riportano di stare sognando. Infatti, il REM fornisce le condizioni migliori per il verificarsi del sogno.

#### 1.3.3.1 Eventi associati al REM

*Movimenti oculari rapidi (REMs).* Tra gli eventi fasici di maggior interesse che caratterizzano il sonno REM vi sono i REMs, le cui caratteristiche possono essere distinte in base a “parametri di prim’ordine”, ossia il numero di REMs e la densità REM, e in base a “parametri di second’ordine”,

che fanno riferimento ai REM in *bursts* (raffiche), e sono il numero di REM che si verificano in *bursts*, la percentuale di tempo trascorso in *bursts* rispetto al totale di sonno REM, la durata dei *bursts* e la probabilità di occorrenza di *bursts* a seguito di un altro. Le sequenze di REMs sono un indice di organizzazione del sonno REM che dipende dallo sviluppo del SNC; infatti, la densità dei movimenti oculari è bassa alla nascita, aumenta con lo sviluppo e decresce con l'invecchiamento, a rispecchiare la maturazione e la degenerazione cerebrale tipica dello sviluppo (Ktonas *et al.*, 1990).

*Onde ponto-genicolo-occipitali* (PGO). Rappresentano uno dei più importanti eventi fasici del sonno REM e consistono in onde monofasiche negative che si presentano isolate o in *bursts* di 3-5 onde con ampiezza di 100-200  $\mu$ V e frequenza compresa tra i 30-60 Hz. Queste onde hanno origine nel ponte, si propagano nei nuclei genicolati del talamo e raggiungono la corteccia visiva nel lobo occipitale (Datta, Li, & Auerbach, 2008). Le onde PGO sembrano essere implicate nella maturazione del sistema nervoso, nel consolidamento della memoria e nella percezione visiva, comprese le allucinazioni visive che avvengono durante il sogno (Gott, Liley, & Hobson, 2017). Secondo Datta (2006), tali onde avrebbero una funzione in molteplici domini cognitivi, in particolare quello della memoria e dell'apprendimento.

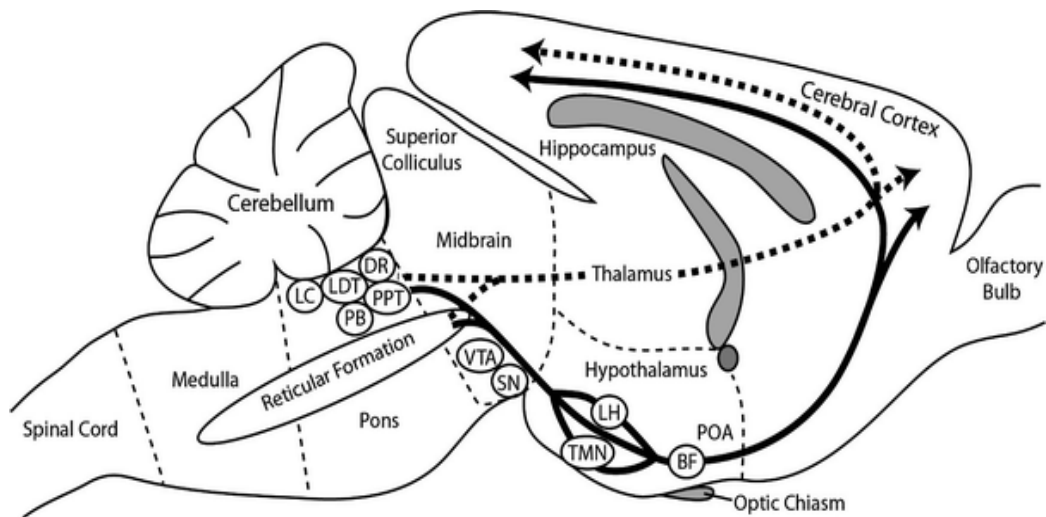
*Attività onirica*. Nonostante una tipologia di attività onirica sia presente anche durante il sonno NREM, sotto forma di attività pensiero-simile, è nella fase REM che è possibile identificare una vera e propria coscienza onirica. Il sogno REM è caratterizzato da un'attività immagine-simile, consistente in esperienze allucinatorie vivide e emotivamente coinvolgenti per il soggetto (Hobson, 2009). Il sogno viene considerato un fenomeno attivo endogeno, prodotto da segnali generati internamente. I suoi correlati neurofisiologici sarebbero il blocco delle afferenze, il blocco delle efferenze e la generazione di segnali interni. La mancanza di stimolazione sensoriale prepara il cervello all'elaborazione di segnali interni, la cui natura è probabilmente rappresentata dalle PGO (Hobson, 1987). Il sogno sarebbe il prodotto dell'elaborazione di segnali provenienti dal tronco, a cui la

corteccia impone un ordine che è funzione della personale visione del mondo di ognuno e dei nostri ricordi remoti, che danno al sogno un connotato psicologico personale (Hobson, 1990).

## **1.4 Neurobiologia del sonno**

### **1.4.1 Il controllo neurale della veglia**

Alla fine della Seconda Guerra Mondiale, un'epidemia di encefalite letargica si diffuse in Europa, inducendo nei pazienti colpiti uno stato di ipersonnia, sonnolenza eccessiva, che li portava a dormire anche 20 ore al giorno. Una sottopopolazione di questi pazienti, invece, mostrava una grave insonnia e un aumento dell'arousal (McKenna, Zielinski, & McCarley, 2017). Il neurologo C. Von Economo, esaminando post mortem i cervelli di questi pazienti osservò che la condizione di ipersonnia era associata a danni patologici dell'ipotalamo posteriore e nel mesencefalo, mentre la condizione di insonnia si associava a danni nell'ipotalamo anteriore, nel prosencefalo basale (BF) e nell'area preottica (POA). Concluse, quindi, che l'ipotalamo posteriore aveva un ruolo nella promozione della veglia, mentre la regione anteriore dell'ipotalamo, il BF e la POA sostenevano l'induzione del sonno (Von Economo, 1930). Le osservazioni cliniche di Von Economo sono state confermate dagli studi di Nauta (1946), che dimostrò come transezioni ipotalamiche anteriori causavano disturbi del sonno e della veglia nel ratto. Studi successivi di Moruzzi e Magoun hanno appurato che, nel gatto, poteva essere indotta un'attività EEG desincronizzata tipica della veglia attraverso la stimolazione elettrica della formazione reticolare, testimoniando che il comportamento di veglia è mantenuto da un sistema di attivazione reticolare ascendente (ARAS), che ha origine nella parte superiore del tronco cerebrale, adiacente alla giunzione del ponte e del mesencefalo, e prosegue fino al diencefalo (Moruzzi & Magoun, 1949). L'ARAS (Fig. 1.10) si divide in un ramo dorsale e uno ventrale.



**Fig. 1.10.** Il sistema di attivazione reticolare ascendente. Linea tratteggiata: via dorsale; Linea continua: via ventrale. Adattata da McKenna, Zielinski, & McCarley (2017)

La via dorsale ha origine nella formazione reticolare e nei vicini nuclei tegmentali del rafe dorsale (DRN), locus coeruleus (LC), parabrachiale (PB) e laterodorsale (LDT) e peduncolopontino (PPT). Queste regioni proiettano ai nuclei talamici, che a loro volta inviano proiezioni diffuse alla corteccia. In questi stessi nuclei ha origine anche la via ventrale che, attraversando l'ipotalamo laterale (LH) e i nuclei tuberomammillari (TMN), arriva al proencefalo basale (BF) dell'ipotalamo, che proietta in modo diffuso verso la corteccia. I nuclei ora nominati sono associati alla produzione e rilascio di specifiche sostanze e neurotrasmettitori, che diffondono in corteccia, promuovendo la veglia.

*Nuclei del rafe dorsale (DRN).* I DRN sono i principali produttori di serotonina (5-HT) nel prosencefalo. Questi nuclei innervano e ricevono input da diverse regioni del cervello che regolano gli stati di sonno-veglia, dall'amigdala, dall'insula e dalla corteccia prefrontale (Weissbourd *et al.*, 2014). La 5-HT ha effetto diretto sui neuroni che promuovono la veglia e farmaci che aumentano la quantità di 5-HT (SSRI) aumentano la veglia sia nel ratto che nell'uomo. La fotoattivazione dei neuroni serotoninergici raddoppia la quantità di veglia e frammenta il sonno NREM (Ito *et al.*, 2013). I neuroni del DRN, inoltre, sono più attivi in veglia, riducono significativamente la loro attività nel corso del NREM e cessano in gran parte l'attività durante il REM (McGinty & Harper,

1976). Questi risultati indicano il ruolo che i neuroni del DRN hanno nella promozione della veglia, ma il loro coinvolgimento in altri processi cognitivi ed emozionali li rende parte di un sistema complesso da approfondire.

*Locus Coeruleus (LC)*. È la principale fonte di noradrenalina (NE) nel proencefalo e i suoi neuroni proiettano in tutto il SNC e ricevono input da altri sistemi di eccitazione. I neuroni LC promuovono l'arousal e sono essenziali per la risposta a stimoli salienti e fattori di stress. Gli agonisti di NE aumentano la veglia e la fotoattivazione del LC sveglia rapidamente ratti dal sonno. Ratti con lesioni al LC presentano, inoltre, veglia ridotta (Shammell, Arrigoni, & Lipton, 2017). La maggior parte delle proiezioni noradrenergiche correlate all'ARAS è eccitatoria e agisce sui recettori  $\alpha_1$ , sono più attive durante la veglia, e cessano la loro attività in NREM e REM (McKenna *et al.*, 2017).

*Nucleo parabrachiale (PB)*. Il PB contiene neuroni glutammatergici che innervano in modo consistente il BF. Studi mostrano che lesioni a tali neuroni o l'eliminazione locale del glutammato vescicolare (vGluT2) riducono la veglia, ritardano i risvegli e aumentano le onde delta del NREM (Shammell *et al.*, 2017).

*Nuclei tegmentali peduncolopontino e laterodorsale (PPT/LDT)*. Il PPT e il LDT contengono neuroni colinergici e popolazioni separate di neuroni GABAergici e glutammatergici. Questi nuclei proiettano principalmente in regioni sottocorticali e, in misura minore, in corteccia. Nel ratto sono stati rilevati elevati livelli di acetilcolina (ACh) nel talamo e in corteccia, sia durante la veglia che durante il sonno REM. Sembra, tuttavia, che i neuroni colinergici di questi nuclei provochino la soppressione dell'attività EEG lenta nel sonno NREM, ma non è chiaro se promuovano direttamente la veglia. I neuroni GABAergici e glutammatergici si attivano in associazione con frequenze EEG veloci e la stimolazione dei glutammatergici aumenta la veglia, mentre la funzione dei neuroni GABAergici resta sconosciuta.

*Ipotalamo laterale e posteriore (LH/PH).* Queste aree contengono neuroni orexinergici, e GABAergici, entrambi coinvolti nella regolazione del sonno-veglia. I neuroni orexinergici si attivano in veglia, riducono l'attivazione in NREM e sono inattivi nel REM, e una loro perdita si associa ad alti livelli di sonnolenza. Nel topo, una stimolazione dei neuroni GABAergici del LH provoca il risveglio dal NREM e promuove la veglia per diverse ore (Venner *et al.*, 2016). Essendo questi neuroni e neurotrasmettitori coinvolti in numerosi altri processi, sono necessarie maggiori ricerche per determinare meglio il loro ruolo (Shammell *et al.*, 2017).

*Nuclei tuberomammillari (TMN).* Sono associati alla produzione di istamina e i loro neuroni istaminergici mostrano attività aumentata in veglia e riduzione di attività durante il sonno NREM e REM. Lesioni specifiche e non a questi nuclei, portando ad una minor produzione di istamina, provocano stati di sonnolenza e ipersonnia (Monti, 1993).

*Proencefalo basale (BF).* Si ritiene che il BF abbia un ruolo nella produzione dell'arousal; infatti, una sua lesione produce onde EEG lente e coma. Il BF innerva la corteccia tramite neuroni colinergici, GABAergici e glutamatergici. I neuroni colinergici promuovono l'attività corticale tipica della veglia e del sonno REM e una loro lesione selettiva porta all'aumento di ritmi EEG lenti e riduzione di risvegli, ma non è chiaro se siano necessari per la veglia. I neuroni GABAergici, invece, hanno un ruolo chiaro nella promozione della veglia: facilitano l'attivazione corticale riducendo l'attività degli interneuroni inibitori. Una loro stimolazione aumenta notevolmente la veglia e l'attività EEG rapida, mentre una loro inibizione aumenta il sonno NREM (Anaclet *et al.*, 2015). Molto meno si è a conoscenza per quel che riguarda i neuroni glutamatergici, che necessitano di ulteriori ricerche (Shammell *et al.*, 2017).

La numerosità dei centri neurali appena discussi e le loro strette interconnessioni funzionali, dimostrano come la regolazione dello stato di veglia sia caratterizzato da una intrinseca complessità.



#### 1.4.2 Il controllo neurale del sonno NREM

Abbiamo visto come Von Economo, nei suoi studi sull'encefalite letargica, abbia osservato una grave insonnia nella sottopopolazione che presentava lesioni all'ipotalamo anteriore, al BF e all'area preottica (POA), la parte più rostrale dell'ipotalamo. Concentrandosi sulla POA, sembra che i suoi neuroni promuovano il sonno, in particolare quelli presenti nell'area preottica ventrolaterale (VLPO) e nel nucleo preottico mediano (MnPO), come dimostrato da studi di lesione, che riportano riduzioni durature del sonno (John & Kumar, 1998). Questi neuroni promuovono il sonno tramite la produzione di GABA e galanina, neurotrasmettitori che inibiscono le regioni cerebrali che promuovono l'eccitazione, come il BF, il TMN, il DR, il PB e il LC (Shammell *et al.*, 2017), che a loro volta inibiscono la VLPO. Questa mutua inibizione, secondo un recente modello (Saper *et al.*, 2010) genera un'attività simile ad un interruttore elettrico *flip-flop*, caratterizzata da un'interazione dinamica che consente transizioni rapide tra gli stati di sonno-veglia.

Altra struttura cerebrale che contiene neuroni attivi nel sonno è il prosencefalo basale (PB), già trattato nei circuiti della veglia. Il PB contiene, infatti, anche neuroni GABAergici che aumentano la loro attività all'entrata in sonno NREM, durante il quale arrivano alla massima velocità (Hassani *et al.*, 2009). Tali neuroni proiettano in corteccia, quindi la promozione del NREM avverrebbe attraverso l'inibizione dei neuroni corticali.

Recentemente, è stata individuato un gruppo di neuroni GABAergici/glicinerfici attivi nel sonno NREM nella zona parafacciale (PZ). Se stimolati, questi neuroni portano a prolungamenti del NREM e aumento di onde delta, mentre una loro inibizione conduce ad una forte riduzione del sonno NREM. Sembra che questi neuroni favoriscano il sonno inibendo i neuroni PB che promuovono la veglia, dato che deve essere ancora confermato *in vivo* (Shammell *et al.*, 2017).

### 1.4.3 Il controllo neurale del sonno REM

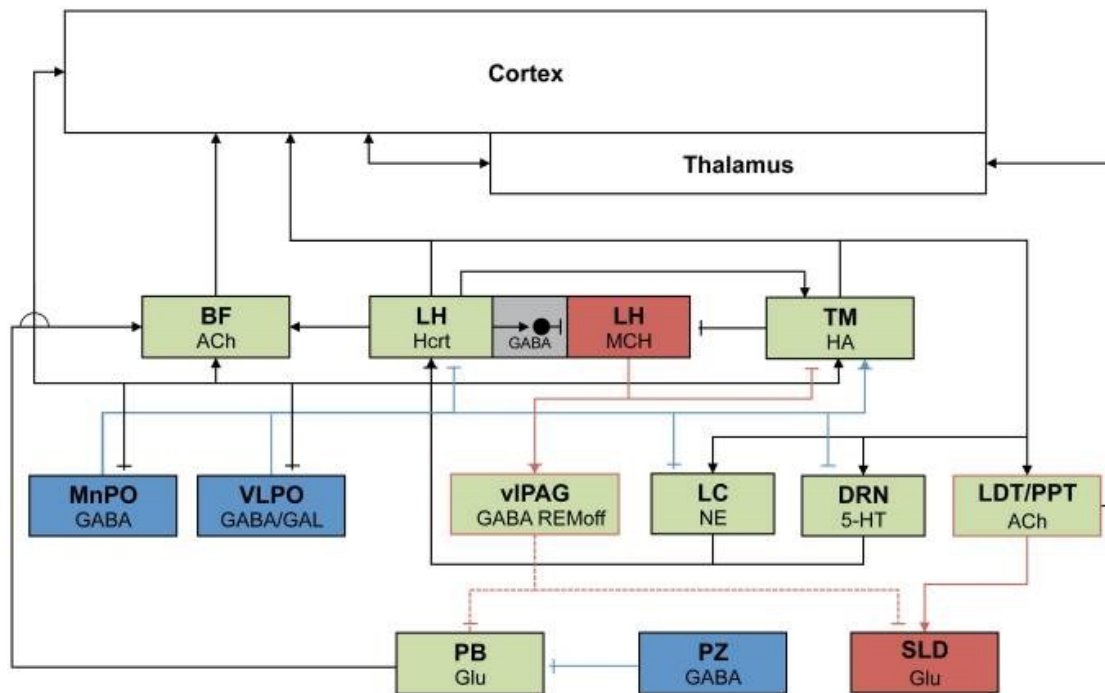
Fin dai primi studi sul sonno REM condotti da Jouvet negli anni 60 del Novecento, è stato identificato il ruolo centrale del ponte per il suo controllo. Lesioni nella parte caudale del ponte portavano, infatti, ad assenza di atonia muscolare, mentre lesioni nella parte rostrale ne eliminavano l'attività EEG veloce. Da allora, le ricerche si sono concentrate principalmente sul ponte e sulle connessioni tra i suoi nuclei.

*Nucleo sublaterodorsale (SLD).* Il SLD contiene neuroni glutammatergici che risultano essenziali per la generazione dell'atonia muscolare durante il sonno REM. Tali neuroni produrrebbero la paralisi muscolare eccitando i neuroni GABAergici/glicinergerici nel midollo ventromediale (VMM), che iperpolarizzano i motoneuroni spinali, inibendoli (Shammell *et al.*, 2017). A sostegno di ciò, è stato osservato che lesioni VMM interrompono parzialmente l'atonia del sonno REM (Holmes & Jones, 1994). Inoltre, i neuroni di VMM si attivano maggiormente in sonno REM, mentre riducono la loro attività in veglia.

*Nuclei tegmentali peduncolopontino e laterodorsale (PPT/LDT).* Precedentemente considerati elementi chiave nella generazione del REM, oggi il loro ruolo è stato ridimensionato a suoi modulatori. I neuroni colinergici di PPT/LDT si attivano appena prima dell'entrata in sonno REM, causando la desincronizzazione EEG, suggerendo una funzione di facilitatori della transizione a questo stato, come confermato anche dai risultati di studi di fotostimolazione di tali neuroni (Van Dort *et al.*, 2015). I neuroni di PPT/LDT, insieme a quelli di SLD, sono denominati "cellule *REM-on*", per la loro funzione di promozione del sonno REM, e sono contrapposte dai neuroni del LC e del DR, detti "cellule *REM-off*", che sopprimono il REM e favoriscono il passaggio alla veglia (McKenna *et al.*, 2017)

*Controllo ipotalamico.* Recentemente, sono stati identificati neuroni presenti in LH e PH, prevalentemente attivi in sonno REM. Un gruppo di questi neuroni produce il neuropeptide MCH (*melanin-concentrating hormone*) e raggiunge la maggiore attività durante il sonno REM. Il ruolo di

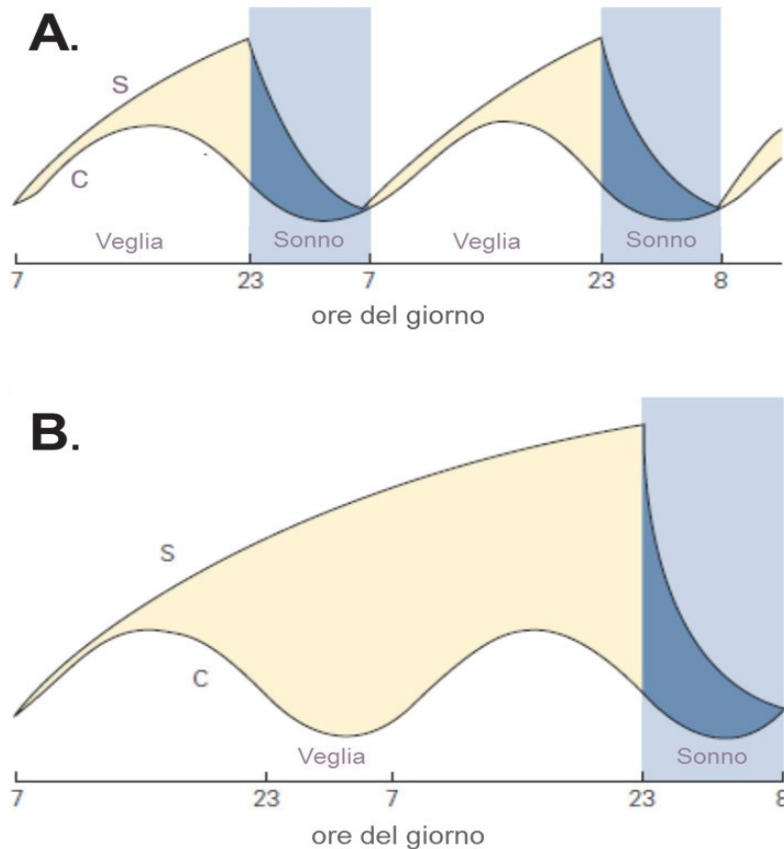
questo neuropeptide resta, ad oggi, ancora incerto e necessita di ulteriori analisi (Shammell *et al.*, 2017).



**Fig. 1.11.** Rappresentazione schematica delle principali strutture sottocorticali regolatrici del sonno-veglia. Verde: gruppi cellulari che promuovono la veglia; Blu: gruppi cellulari che promuovono il sonno NREM; Rosso: gruppi cellulari correlati al sonno REM. Riquadri verdi con contorni rossi indicavano popolazioni attive/REM. Le connessioni eccitatorie sono contrassegnate da punte a freccia, le connessioni inibitorie da terminali smussati. Le linee tratteggiate indicano percorsi che sono inibiti durante il sonno REM. Adattata da Schwartz & Kilduff (2015).

## 1.5 La regolazione del sonno

Nel comportamento di sonno è evidente una certa regolarità, che consiste nella propensione a addormentarsi e svegliarsi all'incirca allo stesso orario, variabile a seconda di come si è svolta la veglia precedente; più a lungo si resta svegli, maggiore sarà la propensione al sonno e la sua durata successiva. La regolazione del sonno sembra, dunque, far riferimento a processi distinti, teorizzati nel 1982 da A. Borbély nel modello a due processi ("Two-process model") (Borbély, 1982). Tale modello prevede che la regolazione del sonno sia il risultato dell'interazione di due processi: il processo C (C=circadian) e il processo S (S=sleep), osservabili nella figura 1.12.



**Fig.1.12.** Rappresentazione del modello a due processi di Borbély. A: interazione tra C e S in sonno normale; B: interazione C e S dopo una deprivazione di sonno. Adattata da Kryger, Roth, & Dement (2011)

### 1.5.1 Il processo C

Viene descritto come una variazione oscillatoria endogena di circa 24 ore per la propensione al sonno ed è simile ad un orologio sincronizzato con il ritmo luce-buio (Tonetti & Fabbri, 2019). Questo orologio endogeno, tuttavia, presenta un proprio ritmo autonomo se isolato dall'ambiente esterno, di circa 25 ore (fenomeno del *free running*), come mostrato dagli studi sulle piante di Jean Jacques d'Ortous de Mairan, poi confermati anche sull'uomo (Aschoff & Wever, 1962). Questi studi hanno messo in luce l'esistenza di orologi biologici interni, caratterizzati da un proprio ritmo, influenzato da sincronizzatori esterni, detti "Zeitgeber", come il ciclo luce-buio. I *marker* principali del processo C sono rappresentati dal ritmo di secrezione della melatonina e dalla temperatura

corporea centrale (*core body temperature*, CBT), che permettono di inferirne indirettamente la fase. La CBT è minima nelle prime ore del mattino e massima nelle pomeridiane/serali, quando cresce la propensione al sonno (Tonetti & Fabbri, 2019). La melatonina è un ormone ipnoinducente, secreto dalla ghiandola pineale, stimolata dal nucleo soprachiasmatico (Chowdhury, Sengupta, & Maitra, 2008). Il picco massimo di secrezione di melatonina corrisponde al momento del giorno con massima propensione al sonno, la sua produzione continua poi per tutta la durata del sonno, attenuandosi in veglia. Melatonina e CBT agiscono in concerto per ottimizzare il ritmo sonno-veglia.

Fin dagli anni 70, è noto che la base neurale del processo C risiede nel nucleo soprachiasmatico dell'ippocampo (SCN), l'orologio principale del cervello. Ricevendo afferenze retiniche dirette tramite il tratto retino-ipotalamico, il SNC è costantemente informato sul livello di luminosità ambientale, che ne influenza il funzionamento, sincronizzandolo con il ritmo luce-buio. Studi di lesione hanno dimostrato che un danno al SCN provoca una perdita della ritmicità circadiana in molti processi, compreso il ritmo sonno-veglia (Moore & Eichler, 1972), mentre un suo trapianto post lesione è in grado di ripristinare alcuni ritmi circadiani precedentemente perduti (Ralph *et al.*, 1990).

La relazione tra SCN e ciclo sonno-veglia può essere chiarita grazie alle interazioni che questo nucleo presenta con alcune regioni coinvolte nel controllo neurale del sonno, in particolare la zona sottoparaventricolare (SPZ) e il nucleo dorso mediale dell'ipotalamo (DMH). La SPZ sembra collegare l'input circadiano da SCN a DMH e ai target preottici, amplificando le risposte circadiane, e una sua lesione causa un'alterazione dell'indice circadiano del sonno del 90%. Il DMH promuove il sonno inviando proiezioni GABAergiche alla VLPO, e stimola la veglia inviando all'area laterale ipotalamica eccitatori afferenze dell'ormone di rilascio di glutammato/tirotropina. Una lesione al DMH porta ad una riduzione del ritmo circadiano, della temperatura corporea, dell'attività locomotoria e dei livelli di corticosteroidi (Schwartz & Kilduff, 2015). In sintesi, l'esistenza di

complesse interazioni tra SCN, SPZ, DMH e aree di controllo neurale degli stadi di sonno e veglia, permetterebbe la regolazione dei ritmi circadiani.

### 1.5.2 Il processo S

Al di là del ritmo circadiano, è evidente la presenza di un'omeostasi del sonno, osservabile nel progressivo aumento della propensione al sonno all'aumentare della durata della veglia. Inoltre, in base a come è stata la veglia precedente, il sonno modifica le sue caratteristiche. Questi fenomeni rappresentano il processo S, omeostatico, che cresce nel corso delle ore di veglia, raggiunge il picco in corrispondenza dell'inizio del sonno e mostra un decremento monotonicamente durante le ore notturne. Quando il processo S raggiunge il valore minimo, avviene il risveglio (Tonetti & Fabbri, 2019). Dal momento che, dopo una deprivazione, il sonno NREM ha la precedenza sul REM, si ipotizza che il primo abbia un ruolo maggiore nei meccanismi omeostatici (Saper, Scammell & Lu, 2005). Un *marker* della pressione del sonno omeostatico è rappresentato dall'attività EEG delta, la *Slow-Wave Activity* (SWA). Questa, infatti, dipende dalla durata della veglia precedente, come dimostrato dalla sua diminuzione nel corso del sonno, e da un suo aumento o decremento rispetto alla *baseline* a seguito, rispettivamente, di una deprivazione di sonno o un *nap* (Muto & Ficca, 2019). Recentemente, Tononi e colleghi, nella *Synaptic Homeostasis Hypothesis* (SHY), hanno suggerito che la SWA permetta un'omeostasi sinaptica corticale: il rafforzamento delle sinapsi che avviene con gli stimoli ambientali acquisiti in veglia richiede un aumento del metabolismo, indice di utilizzo di riserve di energia. Durante la SWA, si verifica un depotenziamento (*downscaling*) sinaptico, in cui la forza sinaptica viene sottoregolata e le riserve di energia ripristinate, rinormalizzando le sinapsi precedentemente attive (Tononi & Cirelli, 2003).

Altro *marker* del processo S, osservabile in veglia, è l'aumento dell'attività theta con il tempo trascorso in veglia, che correla con l'aumento della SWA nel primo ciclo di sonno NREM nel sonno successivo (Finelli *et al.*, 2000).

A livello neurobiologico, il processo S sembra essere legato all'adenosina, un nucleoside purinico che agisce come neurotrasmettitore sonnogenico. Durante la veglia, i livelli di adenosina extracellulare aumentano e si accumulano nei nuclei dell'ARAS, in particolare nel proencefalo basale, dove si legano ai recettori dell'adenosina A1, inibendo le regioni che favoriscono la veglia. (McKenna *et al.*, 2017). Inoltre, modelli sperimentali hanno mostrato che l'adenosina, disinibendo gli input GABAergici, eccita i neuroni della VLPO, promuovendo il sonno (Strecker *et al.*, 2000). A sostegno del ruolo dell'adenosina, ricordiamo che la caffeina e la teofillina, antagonisti dell'adenosina, promuovono la veglia e inibiscono il sonno.

## 1.6 Ipotesi sulle funzioni del sonno

La maggior parte delle specie animali, comprese quelle per cui potrebbe risultare disadattivo, presenta un comportamento di sonno o simile, come riportano studi sulla *Drosophila melanogaster* (Hendricks *et al.*, 2000), sulle api (Kaiser & Steiner-Kaiser, 1983), sugli uccelli e sui delfini. Questi ultimi rappresentano un caso emblematico, dal momento che, avendo la necessità di movimento continuo, mettono in atto un “sonno uniemisferico”, con onde lente che interessano metà cervello alla volta, indice della essenziale funzione che assume il sonno negli esseri viventi (Mukhametov, Supin & Polyakova, 1977). Il sonno non solo è presente in tutte le specie studiate, ma presenta anche caratteristiche di regolazione e compensazione equivalenti a quelle umane: dopo una deprivazione, anche negli animali, così come negli umani, si osserva un recupero che può avvenire sul versante qualitativo o quantitativo, secondo il cosiddetto “effetto *rebound*” (Cirelli & Tononi, 2008). La necessità del sonno traspare anche dalle conseguenze derivanti dopo una sua lunga assenza. Una lunga privazione di sonno porta, infatti, ad inevitabili intrusioni di sonno in veglia, con sonno frammentato e microsonni, segnalati da analisi EEG, che mostrano attività lente tipica del sonno (onde delta e theta), nonostante l'animale o la persona presenti comportamenti di veglia (Naitoh *et al.*, 1969; Franken *et al.*, 1991). In casi estremi, la deprivazione di sonno conduce ad un disfunzionale e pericoloso stato di dormiveglia e, in casi estremi, può condurre alla morte, anche se gli eventi

neuronal sottostanti a tali conseguenze sono, ad oggi, ancora da confermare. Oltre a ciò, è presente una vera e propria sofferenza cerebrale dopo una deprivazione anche parziale, di sonno, indicata da un grave deterioramento cognitivo, più facilmente osservabile negli esseri umani piuttosto che negli animali. Dopo queste osservazioni risulta difficile pensare che il sonno, stato che occupa circa un terzo della vita di una persona, non abbia una o più funzioni essenziali. Ad oggi, sono state avanzate ipotesi a diversi livelli, non mutualmente esclusivi.

Ad esempio, l'ipotesi conservativa dell'energia si basa sull'evidenza del declino, durante il SWS, della temperatura corporea, di circa 1-2 C°, e dell'indice metabolico, che negli umani può diminuire anche del 25%, che rappresentano meccanismi di conservazione di energia. Questi declini tendono ad aumentare nel torpore quotidiano e nel letargo, che sembrano essere processi omologhi al sonno, disposti sullo stesso continuum fisiologico di conservazione energetica. Questa permetterebbe di compensare gli elevati livelli di consumo metabolico associati alla veglia e di ripristinare le riserve di glicogeno (Berger & Phillips, 1995). Nonostante il ruolo del sonno sulla conservazione energetica sia indubbio, il fatto che il risparmio che ne consegue sia limitato e la presenza del sonno REM, associato ad un aumento del metabolismo, ne ridimensionano l'importanza, non considerandola la sua funzione primaria (Barone & Krieger, 2015).

Il sonno ha importanti influenze anche sul sistema immunitario, come testimonia l'aumento del rischio di malattie infettive e infiammatorie che consegue una grave deprivazione di sonno. Ai disturbi del sonno segue anche un aumento di malattie associate all'infiammazione, quali disturbi cardiovascolari, cancro, depressione maggiore. L'inizio del sonno coincide con la produzione di citochine pro-infiammatorie, dovuta all'accumulo in veglia di fattori endogeni, rilasciati a seguito di stress cellulare. Le citochine agiscono da segnali di pericolo e supportano l'avvio di risposte immunitarie. Dopo una deprivazione di sonno, si registrano livelli di citochine più bassi nelle notti successive, mentre grandi aumenti riguardano la proteina C-reattiva (PCR), indice di infiammazione, e la interleuchina 6 (IL-6), coinvolta nella regolazione della risposta immunitaria precoce



(Besedovsky, Lange, & Born, 2012). Il sonno notturno, dunque, sembra avere un ruolo nella preparazione il sistema immunitario e nell'attivazione della segnalazione infiammatoria (Barone & Krieger, 2015).

Il sonno ha una funzione ristoratrice e protettiva dalle malattie neurodegenerative, tramite la stimolazione del sistema glinfatico, coinvolto nella rimozione di tossine dal cervello, come la proteina  $\beta$ -amiloide, legata al morbo di Alzheimer (AD). Il sistema glinfatico sfrutta il flusso convettivo tra il liquido cerebrospinale e il liquido interstiziale per rimuovere metaboliti tossici dal cervello. La *clearance* risultante è associata all'aumento del volume interstiziale per il restringimento di cellule astrogliali. È stato osservato che tale processo di eliminazione di sostanze neurotossiche è due volte più veloce nel sonno piuttosto che in veglia e che una maggior qualità e durata di sonno possono ridurre il rischio di AD (Barone & Krieger, 2015).

Da questi esempi è evidente come il sonno abbia fondamentali ruoli, rilevabili a diversi livelli di funzionamento. Gli studi di deprivazione, tuttavia, mostrano chiaramente come l'organo che soffre maggiormente la mancanza di sonno sia il cervello, a favore dell'ipotesi che i maggiori benefici sonno-dipendenti siano attribuibili ad una sua funzione neurale, approfondita da Tononi e Cirelli. Gli autori della già citata *Synaptic Homeostasis Hypothesis* (SHY), affermano che il sonno sia il prezzo che il cervello paga per la plasticità. Secondo questa ipotesi, gran parte dei cambiamenti plastici avviene durante la veglia, portando ad un potenziamento sinaptico a lungo termine in diversi circuiti corticali, con aumento del peso sinaptico, che si riflette nella maggior ampiezza delle onde nel sonno. Queste onde hanno lo scopo di promuovere una depressione generalizzata e un ridimensionamento della forza sinaptica (*downscaling* sinaptico). Tramite questi processi, il sonno permette il controllo del costo metabolico e delle crescenti richieste di spazio cerebrale che seguono all'aumento della forza sinaptica, che si traduce in maggior efficienza in termini di apprendimento e memoria. Infatti, la capacità del cervello di cristallizzare informazioni e acquisirne di nuove si arresterebbe rapidamente

in assenza di ridimensionamento sinaptico. Il sonno non sarebbe solo un prezzo da pagare, ma anche un investimento in termini mnestici e di apprendimento (Tononi & Cirelli, 2006).

## CAPITOLO 2

### SONNO E MEMORIA

#### 2.1 Apprendimento e memoria

Erik Kandel afferma che “l’apprendimento e la memoria sono essenziali per il pieno funzionamento e la sopravvivenza indipendente delle persone e degli animali” (Kandel *et al.*, 2013). Le esperienze derivanti dall’interazione con l’ambiente acquistano carattere di funzionalità nel momento in cui le conoscenze che permettono di acquisire vengono apprese e ricordate. Il ricordo di esperienze passate guida i comportamenti attuali e futuri, evitando situazioni risultate pericolose o spiacevoli e massimizzando le piacevoli, rendendoci più adattivi.

##### 2.1.1 Apprendimento: stadi e basi molecolari

Il processo di acquisizione di informazioni è l’apprendimento e ha come risultato la creazione di una memoria (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2014). Tale processo è suddiviso in tre stadi: a) la codifica, una fase di acquisizione di informazioni provenienti dai sistemi sensoriali, che transitano nei magazzini sensoriali corrispondenti; solo alcune di queste informazioni verranno poi elaborate e consolidate tramite meccanismi di plasticità sinaptica, mentre la maggior parte è soggetta a decadimento; b) l’immagazzinamento, la registrazione permanente dell’informazione risultata dall’acquisizione e dal consolidamento; c) il recupero, che permette di accedere all’informazione immagazzinata per creare rappresentazioni coscienti o eseguire comportamenti (Gazzaniga *et al.*, 2014).

A livello molecolare, l’apprendimento sottende a modificazioni nella forza delle interazioni sinaptiche, permesse da meccanismi di plasticità funzionale e strutturale osservati nell’ippocampo. Questi meccanismi prendono il nome di “Potenziamento a Lungo Termine” (*Long-Term Potentiation*, LTP), processo mediante il quale brevi periodi di attività sinaptica ne causano un aumento della forza,

dimostrato da un successivo aumento delle dimensioni della corrente postsinaptica eccitatoria (Lisman, Yasuda, & Raghavachari, 2012). Il LTP è stato osservato principalmente a livello delle sinapsi che la collaterale di Schaffer, fascio di assoni proveniente dalla regione CA3 dell'ippocampo, fa sui neuroni della regione CA1. CA1 e CA3 sono due delle quattro aree del Corno di Ammone (CA) che, insieme al Giro Dentato, forma l'ippocampo (Bear, Connors, & Paradiso, 2007). È possibile osservare LTP tramite l'induzione di una breve scarica di impulsi ad alta frequenza (100 Hz) agli assoni dei neuroni glutammatergici presinaptici della collaterale di Schaffer e misurando il potenziale post-sinaptico eccitatorio (PPSE) risultante a livello di CA1. Le stimolazioni successive alla prime provocheranno un aumento di ampiezza del PPSE nella CA1, legato al funzionamento dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), presenti sulle spine dendritiche dei neuroni di CA1 post-sinaptici. L'attivazione dei recettori NMDA richiede la depolarizzazione della membrana postsinaptica in cui risiedono e il rilascio simultaneo di glutammato da un terminale presinaptico opposto. L'attivazione dei recettori NMDA ad opera del glutammato permette un consistente afflusso di  $Ca^{2+}$  nel neurone post-sinaptico, che innesca una via di trasduzione del segnale e attiva le protein-chinasi CAMKII e PKC, che facilitano la comunicazione sinaptica attraverso la fosforilazione di recettori AMPA post-sinaptici presenti e il reclutamento di nuovi. In una fase più tardiva di LTP viene stimolata la produzione di ulteriori protein-chinasi e del fattore di trascrizione CREB-1, da cui dipende una nuova espressione genica, che porta alla generazione di recettori AMPA e proteine che stimolano la creazione di nuove spine dendritiche e connessioni sinaptiche (Kandel, Dudai, & Mayford, 2014).

### 2.1.2 La memoria e le sue componenti

Gli studi della neuropsicologia su soggetti amnesici hanno permesso di cambiare l'iniziale concetto di memoria come sistema unitario, non separabile dalle facoltà percettive e intellettive. Il caso di H.M., paziente epilettico grave sottoposto ad asportazione bilaterale della formazione ippocampale, dell'amigdala e della corteccia associativa del lobo temporale, permise di osservare non

solo che la memoria rappresenta una funzione cognitiva a sé stante, ma anche che esistono diversi sistemi di memoria, che poggiano su specifiche basi neurali. I gravi deficit post-operatori manifestati da H.M., infatti, riguardavano esclusivamente il dominio della memoria, lasciando intatte le altre funzioni cognitive, e comprendevano alcune categorie di ricordi, mentre altre erano conservate (Scoville & Milner, 1957).

Nel 1968 Atkinson e Shiffrin, nel loro “Modello Modale”, hanno proposto una suddivisione della memoria in tre componenti principali: una memoria sensoriale, una memoria a breve termine (MBT) e una memoria a lungo termine (MLT). La memoria sensoriale ha elevata capacità, ma è soggetta a rapido decadimento: l’informazione sensoriale viene codificata in forma simile allo stimolo originale e la sua traccia viene conservata per brevissimo tempo (500 msec-2 sec) e poi dimenticata. La memoria a breve termine ha andamento temporale più lungo rispetto alla sensoriale (10-30 sec), ma capacità più limitata. Secondo il modello, la reiterazione dell’informazione permette di allungarne i tempi in MBT, favorendone il passaggio alla MLT. L’informazione che ha accesso alla MLT è soggetta ad una ritenzione che può durare anche diversi anni (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Negli anni ‘70, la MBT è stata riconcettualizzata da Baddeley e Hitch, che hanno introdotto il concetto di Memoria di Lavoro (*Working Memory*, WM), un magazzino a capacità limitata che permette di mantenere temporaneamente informazioni in memoria mentre si svolgono operazioni cognitive. La WM comprende due servosistemi, il *loop* fonologico e il taccuino visuo-spaziale, deputati alla ritenzione, rispettivamente, di materiale linguistico e visivo-spaziale; un esecutivo centrale, meccanismo attentivo che presiede e controlla le interazioni tra i due servosistemi; un *buffer* episodico, che integra le informazioni provenienti dai servosistemi per la creazione di unità coerenti multi-modali ed è in collegamento con la MLT (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000).

Anche la MLT è andata incontro a diverse rivisitazioni. La sua iniziale concezione di magazzino unitario fu ridefinita a seguito dell’osservazione di pazienti amnesici che presentavano conservazione di alcune tipologie di ricordi, mentre altre erano inaccessibili alla memoria.

L'esaminazione di soggetti sani ha condotto i ricercatori P. Graf e D. Schacter a confermare i dubbi circa la visione unitaria della MLT e avanzare la proposta di una sua suddivisione in due tipologie: esplicita (o dichiarativa) e implicita (o non dichiarativa) (Graf & Schacter, 1985). La memoria non dichiarativa riguarda quelle conoscenze a cui non abbiamo accesso cosciente. Al suo interno sono distinguibili varie categorie, tra cui la memoria procedurale, la conoscenza che deriva da esperienze ripetute che portano all'apprendimento e la successiva automatizzazione di procedure motorie o cognitive. Questo tipo di memoria non richiede la conoscenza esplicita di ciò che si è appreso, ed è acquisibile anche in assenza della memoria dichiarativa. Pazienti con gravi amnesie anterograde, non più in grado di formare nuove memorie dichiarative, continuano a mostrare apprendimenti procedurali, con miglioramenti nelle *performance* anche senza consapevolezza dell'apprendimento e delle sue ripetizioni (Gazzaniga *et al.*, 2014). Altra memoria non dichiarativa è il *priming* (perceptivo, concettuale o semantico), un miglioramento nella risposta o nel riconoscimento di uno stimolo dovuto ad una sua precedente esposizione, anch'esso dissociato dalla memoria dichiarativa (Tulving & Schacter, 1990). Altri esempi di memoria implicita sono il condizionamento classico (pavloviano), un apprendimento per associazioni, e l'apprendimento non associativo, che non presuppone l'associazione tra stimoli e si basa su forme basilari di apprendimento (Gazzaniga *et al.*, 2014).

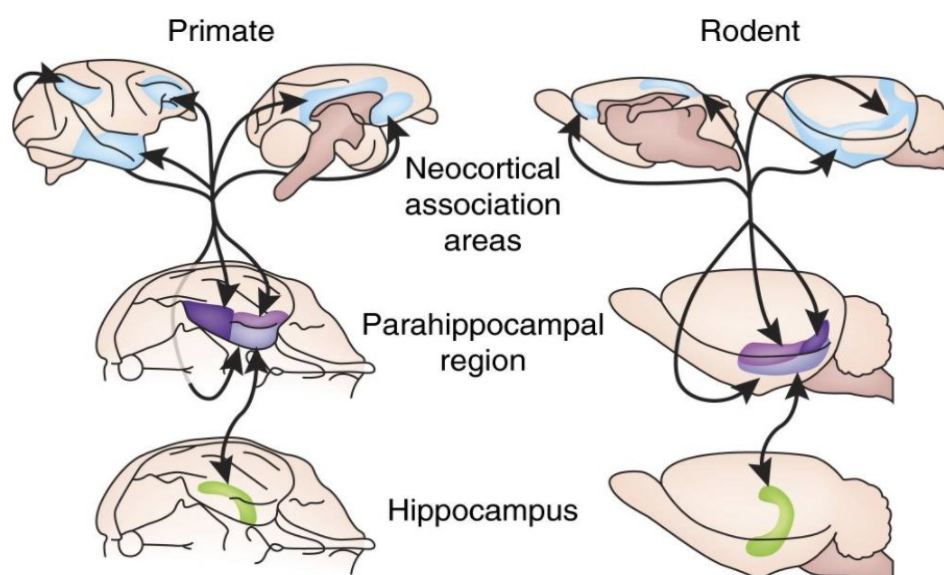
La dissociazione a livello comportamentale e prestazionale riscontrabile in *task* di memoria implicita ed esplicita è confermata da studi di *neuroimaging*, che mostrano come il funzionamento dei due magazzini sottostia a differenti aree e circuiti cerebrali. Il caso di H.M., che mostrava deficit di memoria esplicita ma memoria implicita intatta, suggeriva che i sistemi mnestici impliciti non fossero legati all'integrità del lobo temporale mediale: le loro basi neurali sembrano risiedere nei gangli della base, nel cervelletto, e in aree dell'ippocampo e della neocorteccia (Gazzaniga *et al.*, 2014).

### 2.1.2.1 Memoria dichiarativa: aspetti funzionali e basi neurali

La memoria dichiarativa viene definita come la memoria per eventi e fatti, personali e generali, a cui abbiamo accesso cosciente e che sono verbalmente riportabili (Gazzaniga *et al.*, 2014).

Nel 1972 Tulving la suddivise in due componenti principali: episodica e semantica (Tulving, 1972).

*Memoria episodica.* La memoria episodica implica la capacità di apprendere, immagazzinare e recuperare informazioni su esperienze personali e quotidiane uniche per l'individuo, che includono informazioni sull'ora e il luogo di un evento, nonché i suoi dettagli (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Tra i primi casi clinici a mostrare questi deficit, oltre al già citato H.M., vi erano i pazienti di S. Korsakoff, C. Wernicke e A. Alzheimer che, nonostante le differenze nelle sintomatologie, erano accomunati dalle lesioni a livello cerebrale, localizzate nel lobo temporale mediale, in particolare nelle aree corticali paraippocampali e l'ippocampo. A partire da studi di lesione su animali, è stato possibile delineare un sistema cortico-ippocampale, formato da tre componenti principali: le aree neocorticali associative, la regione paraippocampale e l'ippocampo (Eichenbaum, 2000) (Fig. 2.1).



**Fig.2.1.** Anatomia del sistema di memoria del lobo temporale mediale. Azzurro: aree associative neocorticali; Viola: corteccia peririnale; Viola scuro: corteccia paraippocampale; Viola chiaro: corteccia entorinale; Verde: ippocampo. Adattata da Eichenbaum (2000).

Le aree neocorticali che hanno un ruolo nella memoria episodica includono una vasta rete, che comprende la corteccia prefrontale (PFC), parietale e temporale, coinvolte in articolate elaborazioni percettive necessarie ai contenuti delle informazioni oggetto di ricordo. Queste aree inviano *output* all'ippocampo attraverso la regione paraippocampale, che racchiude la corteccia peririnale (PRC), la corteccia paraippocampale (PHC) e la corteccia entorinale (Dickerson & Eichenbaum, 2010). La PRC riceve input da aree deputate all'identificazione delle caratteristiche non spaziali degli stimoli per il loro riconoscimento visivo e invia proiezioni all'area entorinale laterale (LEA), mentre la PHC riceve input da aree coinvolte nell'elaborazione del contenuto spaziale delle informazioni sensoriali e della percezione dell'ambiente, inviate successivamente all'area entorinale mediale (MEA) (Witter *et al.*, 2000). La corteccia entorinale è la principale area di interfaccia tra ippocampo e neocorteccia ed è associata alla distribuzione di informazioni da e per l'ippocampo: gli strati più superficiali (II e III) ricevono elaborati input da ciascuna modalità sensoriale, relativi a processi cognitivi in corso, e proiettano principalmente verso il giro dentato, CA3, CA1 e il *subiculum*. Gli strati più profondi (in particolare il V) ricevono gli output che provengono dall'ippocampo e li inviano alle aree corticali (Camina & Güell, 2017). L'informazione proveniente dalle tre cortecce viene inviata all'ippocampo, dove vengono formati ricordi e successivamente recuperati. Il ricordo episodico, infatti, include il contesto spaziale e temporale di specifiche esperienze. Le informazioni provenienti da LEA e MEA arrivano all'ippocampo in modo separato e restano tali al loro arrivo nel *subiculum* e nella CA1, mentre vengono integrate nel giro dentato e nella CA3: questa organizzazione permette all'ippocampo di associare e distinguere gli eventi e il contesto in cui avvengono (Witter *et al.*, 2000).

Negli ultimi anni, grazie a nuove evidenze provenienti da studi di lesione su animali, è stata riconosciuta l'esistenza di un'asse ippocampale-talamico anteriore che ha un ruolo nella memoria episodica. Molti amnesici, infatti, presentano un danno al "sistema ippocampale esteso", che comprende l'ippocampo, il fornice, i corpi mammillari dell'ipotalamo e i nuclei anteriori e



dorsomediale del talamo. Il corretto funzionamento della memoria episodica reggerebbe sullo scambio di informazioni permesso dal fornice, principale efferenza della formazione ippocampale, i cui assoni proiettano ai corpi mammillari, a loro volta connessi ai nuclei talamici (Aggleton & Brown, 1999). Lesioni a queste strutture portano ad una grave amnesia diencefalica, causata dall'impossibilità di formazione e successivo recupero di ricordi episodici. Conferme a livello clinico arrivano su studi di pazienti affetti da Sindrome di Wernicke-Korsacoff (WK), disturbo neurologico che presenta tra i sintomi principali una severa amnesia retrograda e anterograda, associata a lesione alle strutture diencefaliche, in particolare il nucleo anteriore e dorsomediale del talamo, e del lobo temporale mediale. Uno studio fMRI ha coinvolto pazienti con Sindrome di WK con lesioni alle sole strutture diencefaliche e lobo temporale preservato, in un compito di memoria episodica: i risultati fMRI indicavano una mancata attivazione delle strutture del lobo temporale mediale e alterazioni delle abilità di memoria episodica, a dimostrazione di un ruolo fondamentale delle strutture diencefaliche nella formazione di memorie episodiche (Caulo *et al.*, 2005).

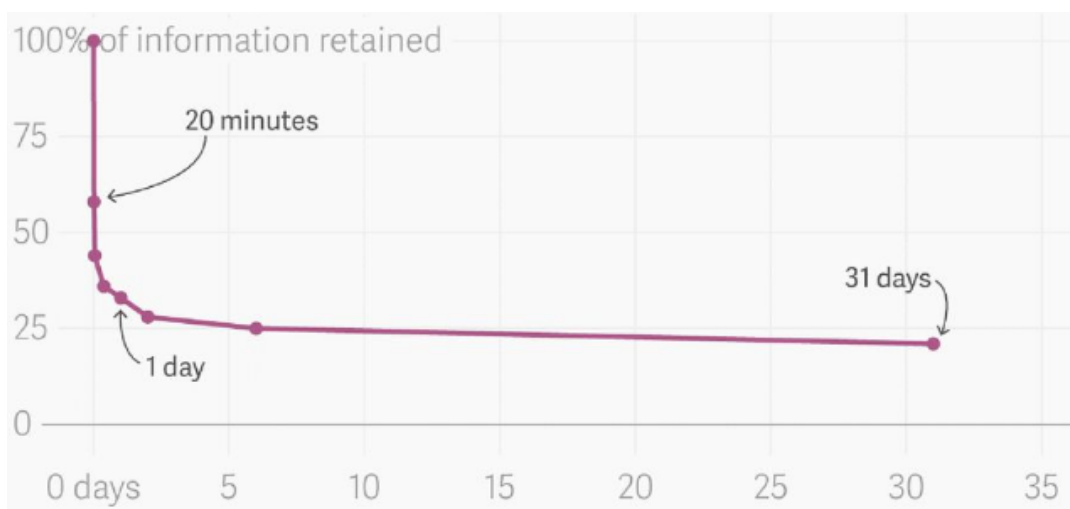
*Memoria semantica.* È la conoscenza oggettiva, di natura fattuale, che non include il contesto in cui è stata appresa e riflette la conoscenza di fatti e concetti (Gazzaniga *et al.*, 2014). È grazie alla riattivazione di rappresentazioni concettuali immagazzinate nella memoria semantica che siamo in grado di usare attività mentali quali il ragionamento, la pianificazione di azioni future, la rievocazione di quelle passate. Le componenti semantiche di un concetto sono distribuite in diverse regioni cerebrali, ognuna dedicata alla rappresentazione di una caratteristica specifica del concetto (Kandel *et al.*, 2013). Secondo Binder e Desai (2011), la memoria semantica si compone di due rappresentazioni: una modalità specifica e una modalità sovramodale. L'esperienza con eventi dell'ambiente esterno e interno porta allo sviluppo di rappresentazioni modalità-specifiche, modulari, immagazzinate in corrispondenti reti sensoriali, motorie ed emotive, che codificano configurazioni temporali e spaziali di livello inferiore. Queste reti modulari ricevono input *bottom-up* nella loro modalità associata, ma sono anche in interazione e ricevono input *top-down* da zone di convergenza

neurale di alto livello, che supportano rappresentazioni più complesse, elaborate e astratte. Queste zone di convergenza modale confluiscono poi in cortecce di livello superiore, situate nel lobo parietale inferiore e nel lobo temporale ventrale e laterale, che hanno la funzione di integrare rappresentazioni appartenenti a modalità diverse per la creazione di categorie concettuali. Queste rappresentazioni sovramodali consentono la manipolazione della conoscenza concettuale astratta e schematica, caratteristica del linguaggio, della cognizione sociale e del pensiero creativo. Le zone di convergenza sovramodali, che immagazzinano il contenuto della conoscenza semantica, sono sotto il controllo delle regioni prefrontali e, tramite il giro cingolato posteriore e il precuneo, si interfacciano con il sistema di memoria ippocampale per la codifica di eventi significativi nella memoria episodica (Binder & Desai, 2011).

### 2.1.3 Evoluzione e decadimento delle tracce mnestiche

Le tracce di memoria create a partire dal processo di apprendimento non sono statiche e fisse, ma hanno un'organizzazione ed evoluzione dinamica. Inizialmente, le nuove tracce, fortemente dipendenti dall'ippocampo, sono instabili e vulnerabili. Con il consolidamento, che non avviene solo a livello di connessioni sinaptiche ma anche di sistema, una parte di queste tracce viene riorganizzata, portando alla formazione di una memoria stabile, distribuita tra le regioni della neocorteccia (Squire *et al.*, 2015). I cambiamenti gradualmente avvengono nella neocorteccia a partire dall'apprendimento permettono la formazione di una MLT basata su connessioni corticali più complesse e distribuite, in un'ottica di ricostruzione, piuttosto che di passiva riproduzione. I recenti modelli del consolidamento propongono che l'informazione sia inizialmente codificata sia dall'ippocampo che dalla neocorteccia e che sia la successiva riattivazione della rete ippocampale a ripristinare l'attività nelle diverse reti corticali, portando ad un rafforzamento delle connessioni cortico-corticali (Frankland & Bontempi, 2005). Questo rafforzamento permette ai nuovi ricordi di diventare indipendenti dall'ippocampo e integrarsi con i ricordi preesistenti (McClelland, McNaughton & O'Reilly, 1995).

Tuttavia, non tutte le tracce mnestiche sono destinate ad essere conservate per lungo tempo in memoria. La maggior parte di esse è infatti soggetto ad un inevitabile decadimento, necessario per non portare il sistema cognitivo ad un collasso dovuto alle troppe informazioni codificate e per lasciare spazio alle nuove. Una memoria efficace, dunque, non solo ricorda, ma anche dimentica, grazie al processo dell'oblio, ossia la perdita o l'incapacità di recuperare informazioni precedentemente possedute. Uno studioso che si è occupato a lungo di decadimento mnestico è stato Ebbinghaus, utilizzando sé stesso come soggetto e osservando quanto tempo impiegassero sillabe senza senso per andare incontro ad oblio (Ebbinghaus, 1885), osservò che la maggior parte del materiale appreso veniva dimenticato durante la prima ora post-apprendimento. Successivamente, l'oblio rallentava e si stabilizzava, fino ad arrivare nei giorni seguenti a circa il 20% del materiale appreso (Fig. 2.2). Tale andamento fu poi confermato da altri studi (Bahrick, Bahrick & Wittlinger, 1975).



**Fig. 2.2** Curva dell'oblio di Ebbinghaus. Adattata da Ebbinghaus (1885).

A partire dagli studi di Ebbinghaus, sono state avanzate ipotesi per spiegare il funzionamento dell'oblio. Inizialmente, è stato associato al semplice decadimento della traccia mnestica in relazione al tempo trascorso dal momento della codifica o per disuso; tuttavia, il tempo non è sufficiente per spiegare l'oblio e l'esistenza di evidenze in contrasto con queste ipotesi portarono a rifiutarle (Anolli & Legrenzi, 2001). Le teorie successive si sono basate sul ruolo dell'interferenza prodotta dal

materiale già presente in memoria, che può essere proattiva, quando i ricordi remoti impediscono le codifiche successive, o retroattiva, quando i nuovi ricordi danneggiano quelli già presenti in memoria.

Continuando con i suoi esperimenti, Ebbinghaus notò un risultato che andava controcorrente alle sue iniziali supposizioni: dopo la codifica del materiale si registrava una prestazione migliore tra le 8 e le 24 ore post-apprendimento, mentre il richiamo che avveniva tra le 24 e le 48 ore dopo era significativamente peggiore. Ebbinghaus spiegò questo risultato come un errore di misurazione, pur considerando verosimile il fatto che il sonno, presente in quantità maggiore nella ritenzione tra le 8 e le 24 ore dopo la codifica, potesse avere un ruolo nel rallentare l'oblio (Ebbinghaus, 1885). Questa osservazione diede inizio ad una serie di studi che portarono alla teorizzazione dello *sleep effect*.

## **2.2 Fasi del sonno e consolidamento mnestico**

A partire dalle osservazioni di Ebbinghaus, negli anni 20 del Novecento gli studiosi Jenkins e Dallenbach condussero uno studio per approfondire il processo dell'oblio e il possibile ruolo del sonno nel suo rallentamento (Jenkins & Dallenbach, 1924). Lo studio comprendeva una fase di codifica di sillabe senza senso e una fase di richiamo dopo tempi diversi di ritenzione (1,2,4,8 ore), il tutto in due condizioni sperimentali, una con ritenzione in veglia, l'altra con ritenzione in sonno. I risultati mostrarono che il richiamo delle sillabe era sempre migliore quando la ritenzione avveniva in stato di sonno. Questo risultato suggerì che il sonno poteva avere un ruolo facilitatore sui processi di consolidamento di memorie e aprì la strada per numerosi studi sul cosiddetto "*sleep effect*", ossia "la facilitazione che il sonno esercita sul richiamo, al risveglio, di materiale appreso prima dell'addormentamento" (Ficca & Conte, 2019). Da allora, lo *sleep effect* è stato testato e confermato da ulteriori ricerche che, tuttavia, sostenevano l'idea di una facilitazione dovuta esclusivamente all'azzeramento delle interferenze provenienti dalla intensa stimolazione sensoriale presente in veglia. Solo negli anni 70 si fece strada l'ipotesi di un ruolo di facilitatore attivo del sonno sul consolidamento mnestico, grazie allo studio di Benson e Feinberg: dopo una fase di apprendimento di materiale verbale avevano luogo 8 ore di ritenzione (in veglia o in sonno), che in una condizione

iniziavano con una fase di veglia, nell'altra con una fase di sonno; i risultati mostrarono che, a parità di interferenze, il richiamo era migliore quando il sonno seguiva immediatamente l'apprendimento, prova del ruolo benefico del sonno sul consolidamento, a prescindere dalla diminuzione dell'interferenza sensoriale (Benson & Feinberg, 1977). Altre prove sperimentali che disconfermarono la teoria dell'interferenza arrivarono dallo studio di Grosvenor e Lack (1984), in cui l'apprendimento poteva essere preceduto e seguito da un periodo di sonno o di veglia, in varie combinazioni. I risultati migliori nel richiamo erano registrati nelle condizioni in cui l'apprendimento era preceduto da uno stato di veglia e seguito da uno di sonno, mentre la prestazione era peggiore nel caso in cui l'apprendimento avveniva dopo e prima uno stato di sonno, che avrebbe garantito una protezione dall'interferenza sia proattiva che retroattiva. Tali risultati mostrarono non solo l'inattendibilità della teoria dell'interferenza, ma anche un *prior sleep effect*, un effetto negativo dell'apprendimento post-sonno, probabilmente dovuto ai bassi livelli di *arousal* in cui avviene la codifica, che influenzerebbero il processo di consolidamento (Grosvenor & Lack, 1984).

Queste ed altre evidenze hanno portato alla luce che, non solo le caratteristiche dello stato di sonno proteggono e potenziano i processi di memoria, ma anche che così come il sonno non è un fenomeno unitario, allo stesso modo non lo sono gli effetti che ha sulla memoria. Attraverso lo sviluppo di diversi paradigmi sperimentali, è stato infatti possibile osservare il ruolo diversificato che hanno il sonno NREM e REM sul consolidamento mnestico, ponendo l'attenzione sulle specifiche componenti e processi che li compongono.

### 2.2.1 Paradigmi sperimentali per lo studio dello *sleep effect*

Nel corso degli anni sono stati messi a punto e utilizzati paradigmi sperimentali che hanno permesso l'osservazione del ruolo che le diverse fasi e componenti del sonno hanno sul consolidamento mnestico. Vengono utilizzati principalmente quattro paradigmi: a) il paradigma di deprivazione selettiva, che consiste nel confronto tra una condizione di deprivazione selettiva di uno

stato di sonno con una di sonno indisturbato, guidato dall'ipotesi che il richiamo del materiale appreso sia peggiore dopo la condizione di sonno deprivato; b) il paradigma di sonno post-apprendimento, ossia il confronto tra una condizione di apprendimento pre-sonno e una senza apprendimento pre-sonno, guidato dall'ipotesi che la necessità di apprendere sarà associata ad un aumento della componente di sonno che facilita l'apprendimento; c) il paradigma *early/late sleep*, in cui vengono confrontate le prestazioni mnestiche registrate dopo un periodo di ritenzione nella prima metà della notte, caratterizzata da prevalenza di SWS, con quelle registrate dopo un periodo di ritenzione nell'ultima metà della notte, in cui prevale il sonno REM; d) il paradigma di *targeted memory reactivation*, che consiste nella somministrazione durante il sonno di un *cue* acustico, attinente al materiale appreso prima del sonno, con l'idea che determini un miglior ricordo al risveglio tramite il potenziamento del consolidamento (Ficca & Conte, 2019).

### 2.2.2 Fattori da tenere in considerazione nello studio della memoria

Negli studi su apprendimento e memoria ci sono dei fattori, sia oggettivi che soggettivi, che occorre tenere in considerazione per giungere a risultati il più possibili validi, accurati e confrontabili.

Ebbinghaus osservò nei suoi esperimenti che l'efficienza dell'apprendimento di liste di sillabe risultava maggiore al mattino piuttosto che alla sera (Ebbinghaus, 1885), mentre numerosi studi successivi mostrarono un effetto contrario, con prestazioni migliori alla sera in un largo *range* di compiti (Colquhoun, Blake & Edwards, 1968; Kleitman, 1939). Questi risultati furono spiegati in termini di effetto "*Time of Day*" (ToD), associato al livello di *arousal* presente al momento della giornata in cui avvenivano codifica e richiamo. Sono stati svolti due principali tipi di studi a riguardo. Il primo ha osservato la risposta galvanica della pelle (*Galvanic Skin Response*, GSR) durante la fase di codifica, presa come misura di *arousal*, andando poi ad osservare l'efficienza del recupero del materiale appreso dopo un ritardo breve (2 minuti) o lungo (20 minuti-24 ore): gli stimoli appresi con un livello più basso di *arousal* erano meglio ricordati dopo un breve ritardo, mentre stimoli appresi

con alti livelli di *arousal* erano meglio ricordati dopo un ritardo lungo (Kleinsmith & Kaplan, 1963). Dal momento che al mattino i livelli di attività corporea sono più bassi e tendono a crescere durante la giornata, in accordo con questi risultati, un apprendimento mattutino sarà associato a migliori risultati in test immediati piuttosto che ritardati, mentre un apprendimento serale sarà associato a migliori *performance* in test ritardati piuttosto che immediati. Il secondo tipo di studi è andato a manipolare il livello di *arousal* tramite la somministrazione di un rumore bianco con effetto attivante. Anche in questo caso, sono stati confermati i precedenti risultati (Berlyne *et al.*, 1965; McLean, 1969). Se la fase di codifica avviene al mattino, considerando le diverse componenti di memoria, sembra, che la MBT sia migliore al mattino, mentre la MLT sia più efficiente la sera (Baddeley *et al.*, 1970). Il fatto che la MLT sia più efficiente se la codifica avviene in momenti di alto *arousal* e con ritenzioni più lunghe sembra in accordo con la necessità di una maggior attività mentale e cognitiva per il processamento del significato degli stimoli e processi di riorganizzazione attiva del materiale alla base del funzionamento della MLT (Eysenck, 1977).

Queste osservazioni e ipotesi non hanno, tuttavia, carattere universale. Ogni individuo, infatti, possiede una certa tipologia circadiana, definita come “una delle più marcate differenze interindividuali negli orari preferiti per lo svolgimento di attività fisiche e mentali” (Adan *et al.*, 2012). La tipologia circadiana può essere interpretata come un *continuum* in cui ad un lato si hanno i mattutini (le allodole) e all’altro i serotini (i gufi) (Natale & Cicogna, 2002), che si distinguono per la fase del ciclo sonno-veglia, ritardata nei serotini (Mongrain *et al.*, 2004). Tipicamente, i mattutini presentano una maggiore attivazione nella prima parte della giornata, i serotini l’opposto. La maggioranza della popolazione (70%) si colloca in un punto intermedio del *continuum* (Tonetti & Fabbri, 2019). Il primo che descrisse la tipologia circadiana fu Kraepelin, che osservò come nei mattutini il sonno profondo venisse raggiunto alla fine della prima ora del sonno, mentre nei serotini la fase di sonno profondo appare più tardi (Kraepelin, 1903). Studi successivi portarono alla costruzione di una scala per la valutazione della tipologia circadiana, il *Morningness-Eveningness*

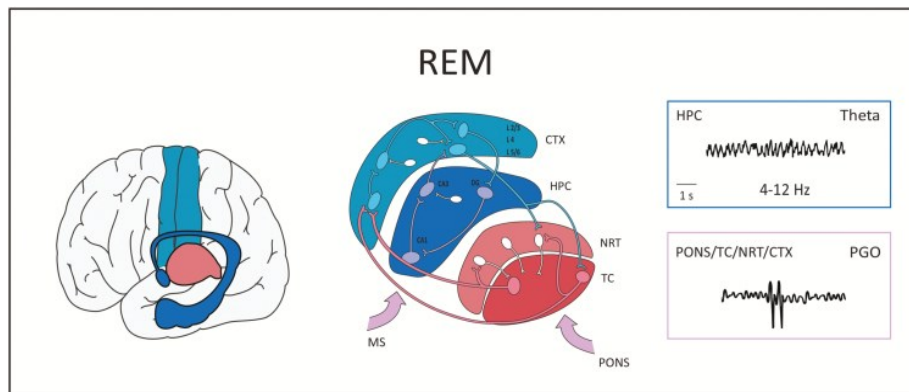
*Questionnaire* (MEQ) (Öquist, 1970), a cui sono seguiti diversi altri strumenti. L'utilizzo di tali scale ha permesso di identificare delle differenze nelle tipologie circadiane dipendenti dal genere e dall'età. In genere, sembra che nelle donne sia più probabile osservare una tipologia mattutina, probabilmente per il loro periodo circadiano intrinseco, più corto rispetto a quello degli uomini a causa degli ormoni femminili (Tonetti & Fabbri, 2019). Un periodo circadiano intrinseco più corto è infatti associato ad un anticipo di fase del *timing* del sistema circadiano (Duffy, Rimmer & Czeisler, 2001). Per quanto riguarda l'età, è stata osservata una maggior prevalenza della tipologia mattutina fino ai 10 anni di età e dopo i 50, mentre nel periodo adolescenziale si nota una prevalenza di tipologia serotina, che raggiunge il picco a 20 anni per poi tornare verso la tipologia mattutina al crescere dell'età (Tonetti & Fabbri, 2019).

Da queste brevi osservazioni appare chiaro come gli studi sulla memoria debbano basarsi su un'attenta analisi di variabili e fattori oggettivi e soggettivi, che rende ancora più complessa l'osservazione della relazione tra memoria e sonno, ma che si rende necessaria ai fini di indagini sperimentali corrette ed esaustive.

### 2.2.3 Sonno REM e consolidamento mnestico

Inizialmente, il ruolo del sonno sulla memoria era associato esclusivamente al sonno REM, che, essendo caratterizzato da un grado di attivazione corticale più elevato e un diverso equilibrio aminergico-colinergico nel SNC rispetto al sonno NREM, era ritenuto il momento ottimale per il consolidamento mnestico attivo (Ficca & Salzarulo, 2004). A livello di attività corticale, numerosi studi si sono occupati di approfondire i ritmi caratteristici della fase REM, in particolare l'attività theta e le PGO, e la loro possibile funzione nel consolidamento mnestico (Fig. 2.3).





**Fig.2.3.** Attività corticale REM associata a consolidamento mnestico. Ritmo theta ippocampale e PGO, espressi nei circuiti ippocampali (indaco), corticali (ciano) e talamici (rosso) e modulati dall'input del ponte e del setto mediale (SM). Adattata da Puentes-Mestriil *et al.* (2019).

*Attività theta ippocampale.* La già citata attività theta (4-7 Hz) è la banda prevalente nel tracciato EEG relativo al sonno REM, associata a diversi processi cognitivi, in particolare al processamento attivo che caratterizza il consolidamento mnestico. L'attività theta ippocampale è una delle caratteristiche più coerenti del REM, indotta da input del setto mediale dell'ippocampo e coordinato intraippocampalmente da interneuroni a picco rapido (FS) della regione CA1, che esprimono parvalbumina (PV+) (Puentes-Mestriil *et al.*, 2019). Sebbene l'attività theta in CA1 sia essenziale per il consolidamento della memoria a lungo termine, non è del tutto chiaro come le informazioni appena apprese influenzino la rete CA1 e come l'attività di CA1 sia coordinata per promuovere l'archiviazione a lungo termine delle informazioni. Un'ipotesi è che dopo un apprendimento, le oscillazioni ippocampali guidino la riattivazione di specifici insiemi neurali, che influenzano la plasticità neuronale (Ognjanovski *et al.*, 2017). In ogni caso, gli interneuroni PV+ in CA1 sono innervati da neuroni piramidali adiacenti, dunque, dal punto di vista connettomico, hanno una posizione ottimale per la coordinazione delle oscillazioni ippocampale e per la modellazione dell'attività della rete neurale sottostante la memoria (Amilhon *et al.*, 2015). I primi studi sugli animali suggerivano che la fase di attivazione dei neuroni ippocampali rispetto ai ritmi theta venisse modificata dall'esperienza fatta nella veglia precedente (Poe *et al.*, 2000), mentre di recente è stato dimostrato che l'apprendimento della paura nei ratti aumenta la coerenza theta tra ippocampo e

amigdala, che predice un miglior consolidamento in memoria associativa (Popa *et al.*, 2010). Numerosi dati mostrano che l'attività theta ippocampale aumenta in modo consistente dopo un condizionamento della paura contestuale (*Contextual Fear Conditioning*, CFC), da cui risulta un miglior consolidamento della memoria di paura contestuale (*Contextual Fear Memory*, CFM). È stata registrata per 24 ore l'attività corticale in CA1 in topi C57BL/6J, successivamente sottoposti a CFC a prova singola e a condizionamento simultaneo: dopo una registrazione di 24 ore, solo nei topi sottoposti a CFC è stata osservata un' aumentata coerenza del campo di picco negli interneuroni FS di CA1 e nei neuroni adiacenti. Questi risultati indicano che la sincronia ritmica dell'attivazione neuronale in CA1 è aumentata durante il consolidamento attivo (Ognjanovski *et al.*, 2017). Per testare che gli interneuroni FS (PV+) aumentino effettivamente i ritmi di rete dopo CFC e che tali ritmi svolgano un ruolo essenziale nel consolidamento mnestico, gli interneuroni FS a inibizione farmacogenetica transitoria. L'inibizione dell'attività theta locale in CA1 nelle ore successive a CFC portava a deficit nel consolidamento della CFM, mentre era sufficiente una generazione optogenetica di un ritmo theta in CA1 durante una privazione di sonno post-CFC per permettere ugualmente il consolidamento della CFM (Ognjanovski *et al.*, 2018). Il ruolo nel consolidamento mnestico dell'attività theta degli interneuroni FS parrebbe legata al loro risuonare selettivamente alla frequenza theta, associato ad una maggiore coerenza delle relazioni temporali dei picchi tra i neuroni, ideale per guidare la plasticità dipendente dal tempo di picco (*Spike Timing Dependent Plasticity*, STDP) di CA1 (Ognjanovski *et al.*, 2017). È stato dimostrato, infatti, che la stabilizzazione a lungo termine delle relazioni temporali degli *spike* tra gli interneuroni di CA1 è un predittore del consolidamento mnestico: l'interruzione farmacogenetica o optogenetica dei ritmi theta provoca una destabilizzazione delle relazioni temporali degli *spike* con conseguente interruzione del consolidamento della CFM; una generazione optogenetica di attività theta aumenta invece la stabilità delle relazioni temporali e preserva il consolidamento della CFM anche in condizioni di privazione di sonno (Ognjanovski *et al.*, 2018). Questi risultati suggeriscono che l'attività theta ippocampale caratteristica del REM guida

la plasticità dei circuiti e svolge un ruolo centrale nel consolidamento mnestico mediato dall'ippocampo (Puentes-Mestril *et al.*, 2019)

*Onde ponto-genicolo-occipitali* (PGO). Le PGO, precedentemente menzionate, sono un riflesso dell'attivazione fasica di un gruppo specifico di cellule del ponte. Dal ponte, oltre a proiettare al nucleo genicolato laterale del talamo e alla corteccia occipitale, tali onde comunicano con numerose altre strutture, come l'ippocampo e all'amigdala, e per questo vengono anche chiamate onde pontine (onde P) (Gott, Liley, & Hobson, 2017; Datta *et al.*, 1998). Il ruolo delle onde P nel consolidamento di ricordi, in particolare quelli dipendenti da ippocampo e amigdala, è stato oggetto di diversi studi sui roditori. Alcuni studi comportamentali hanno infatti dimostrato un miglioramento dell'apprendimento dipendente dal sonno che risultava positivamente correlato con l'attività dell'onda P nel sonno REM: dopo una sessione di apprendimento all'evitamento nei ratti, la densità era significativamente maggiore nei primi quattro episodi di sonno REM, rispetto alle condizioni in cui l'apprendimento non avveniva, a dimostrazione di un possibile ruolo delle onde P nel consolidamento (Datta, 2000). Conferme sperimentali di questa ipotesi sono ritrovabili in studi di privazione selettiva di sonno REM post-apprendimento nel ratto. La registrazione poligrafica di 6 ore di ratti sottoposti a privazione di sonno REM mostrava infatti diminuzione della densità di onde P associata a gravi deficit di apprendimento all'evitamento; questi deficit venivano, tuttavia, eliminati da un'iniezione di carbacolo, agonista muscarinico bioisostero dell'acetilcolina, all'interno del generatore di onde P, che venivano stimulate anche in assenza di sonno REM (Datta *et al.*, 2004). L'influenza delle onde P sul consolidamento mnestico potrebbe essere collegata alla sovraregolazione delle vie della chinasi e all'attivazione trascrizionale dei geni mediatori della plasticità nell'ippocampo e nell'amigdala, promosse dalle onde P, anche se i meccanismi cellulari sottostanti tali processi non sono ad oggi chiariti. Certo è, invece, che le onde P generano una massiccia e sincrona depolarizzazione nei neuroni dei circuiti in cui si propagano, agendo come onde portanti che attivano altri ritmi di rete (Puentes-Mestril *et al.*, 2019). Evidenza importante è il verificarsi delle onde P con una relazione di fase

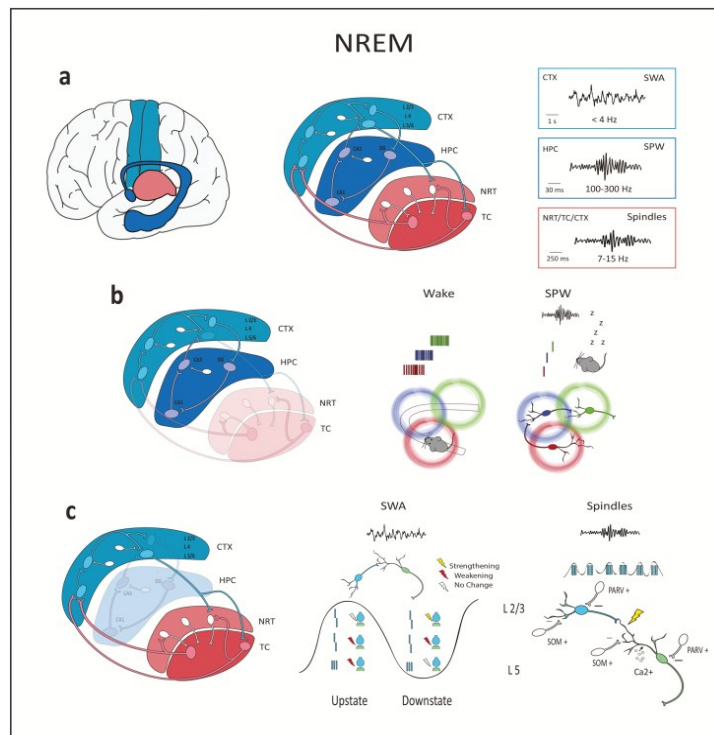
specifica con l'attività theta ippocampale, che indica come nel sonno REM più ritmi diversi armonizzano l'attività neurale, attraverso una sincronia interregionale che svolge un ruolo critico nei processi cognitivi (Karashima *et al.*, 2005).

Diversamente da quanto è possibile osservare negli studi animali, i risultati delle ricerche nell'uomo sul ruolo del REM nel consolidamento mnestico sono meno consistenti e più contrastanti. Nella rassegna di Tilley e colleghi (1992), solo la metà degli studi mostrava un aumento di REM post-apprendimento, e studi che hanno confrontato la proporzione di REM e NREM con le prestazioni di memoria al risveglio non hanno identificato differenze nelle proporzioni tra le due fasi (Cipolli, 1995). Anche nel confronto fra gli effetti del sonno della prima metà della notte con la seconda metà non emerge un ruolo predominante del sonno REM, e più volte lo *sleep effect* per materiale dichiarativo è stato associato alla prima metà della notte, con predominanza di NREM (Barret & Ekstrand, 1972); la seconda parte della notte, ricca di sonno REM, sembra invece associata ad un miglior consolidamento di materiale procedurale (Smith, 2001). Questo insieme di risultati suggerisce come non sia possibile pensare ad un ruolo esclusivo del sonno REM nel consolidamento mnestico, mentre si dovrebbe riconoscere anche il contributo aggiuntivo del sonno NREM, in un'ottica di lavoro in sintonia e complementarità che facilita il rafforzamento delle tracce mnestiche.

#### 2.2.4 Sonno NREM e consolidamento mnestico

I risultati contrastanti nello studio del sonno REM ha dato un incoraggiamento per lo studio del ruolo che il sonno NREM poteva anche nel consolidamento mnestico. Da allora, un crescente numero di dati ha dimostrato un'implicazione di questa fase nei processi di consolidamento (Ficca & Conte, 2019). Attraverso il paradigma del sonno post-apprendimento, diversi studi hanno mostrato incrementi di SWS sia negli animali (Ambrosini *et al.*, 1995), che nell'uomo (Naylor *et al.*, 2000). Secondo i sostenitori del ruolo del NREM, lo stato di prevalente attività anabolica in cui si verifica il SWS sarebbe in grado di rallentare il decadimento delle tracce mnestiche (Ekstrand *et al.*, 1977). Il

sonno NREM comprende una sinfonia di ritmi (Fig.2.3), come la SWA, i fusi del sonno, gli Sw-R, già discussi in precedenza, su cui la ricerca si è concentrata nel tentativo di cercare il possibile ruolo che ognuno di loro potrebbe avere sulla memoria.



**Fig.2.3.** Attività corticale NREM associata a consolidamento mnestico. SWA, SPW e fusi del sonno sono espressi nei circuiti ippocampali (indaco), corticali (ciano) e talamici (rosso). Adattata da Puentes-Mestril *et al.* (2019).

*Slow-Wave Activity* (SWA). La SWA risulta dalla fusione di due ritmi: un ritmo delta (1-4 Hz) generato dal talamo e un'oscillazione lenta ( $<1$  Hz) generata dalla corteccia, con progressione rostro-caudale (Puentes-Mestril *et al.*, 2019). A livello neurobiologico, la SWA presenta caratteristiche fenomenologiche ottimali per il consolidamento dei cambiamenti plastici nei circuiti neurali indotti dalla veglia. Infatti, la SWA è regolata omeostaticamente: dopo un periodo di veglia prolungata, l'intensità e l'ampiezza delle oscillazioni lente sono maggiori, in particolare nelle aree altamente attive in veglia (Puentes-Mestril *et al.*, 2019). Inoltre, la propagazione delle oscillazioni lente lungo l'asse rostro-caudale rappresenta lo scenario migliore per la regolazione dei circuiti di *feedback top-down* e per il coordinamento temporale dell'attività di regioni cerebrali vicine, che

sembra promuovere i processi di memoria. Inducendo stati *up* e *down* dell'attività corticale, le oscillazioni lente forniscono una cornice temporale sovraordinata per il dialogo tra corteccia e strutture sottocorticali, necessaria per ridistribuire i ricordi nella MLT (Sirota *et al.*, 2003). Una conferma sperimentale di queste affermazioni arriva da uno studio di inibizione optogenetica del *feedback top-down* proveniente dalla corteccia somatosensoriale primaria di topi, che ha provocato un'interruzione del consolidamento della memoria percettiva (Miyamoto *et al.*, 2016).

È stato osservato che specifiche esperienze di apprendimento portano a successivi aumenti di ampiezza e pendenza delle oscillazioni lente in sonno, che si verificano localmente, nelle regioni corticali coinvolte nella codifica delle informazioni (Huber *et al.*, 2004). Recentemente, è stata testata la possibilità di aumentare la densità di SWA tramite tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, la quale ha portato a miglioramenti nella memoria verbale dichiarativa e nel consolidamento della memoria in pazienti con decadimento cognitivo lieve (Ladenbauer *et al.*, 2017); una interruzione della SWA nel sonno NREM causa, invece, un'interferenza sul consolidamento mnestico (Garside *et al.*, 2015). Un altro studio ha mostrato che se la stimolazione elettrica transcranica utilizza campi potenziali oscillanti lenti (0,75 Hz) ma non veloci (5 Hz) il miglioramento del consolidamento riguarda solamente ricordi procedurale dipendenti dall'ippocampo, ma non di quelli indipendenti da esso, indicando che oscillazioni lente hanno un ruolo causale nel consolidamento dei ricordi dipendenti dall'ippocampo (Marshall *et al.*, 2006). Non è ancora chiaro se la SWA promuova il consolidamento tramite un indebolimento o un rafforzamento sinaptico (o entrambi), ma è indubbia la sua influenza sui processi mnestici e il ruolo di coordinatore degli altri ritmi NREM, con cui sincronizza in modo ottimale l'attività neurale di una serie di circuiti cerebrali (Puentes-Mestril *et al.*, 2019).

*Fusi del sonno.* Questi brevi fenomeni, caratteristici dello stadio N2, ma presenti anche in SWS, sono stati da tempo collegati alle funzioni cognitive nell'uomo. Numerosi studi di correlazione hanno infatti mostrato come, in seguito ad apprendimento, la densità dei fusi aumenti, associandosi

ad un miglioramento del consolidamento sia della memoria dichiarativa (Schabus, 2004) che procedurale (Morin *et al.*, 2008). Così come accade per la SWA, i fusi del sonno hanno un'attività caratterizzata da una specificità topologica, in quanto aumentano localmente nelle aree corticali associate alla codifica in veglia (Fogel *et al.*, 2007), e l'aumento dei fusi tramite tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva migliorano successive prestazioni in compiti di memoria (Marshall *et al.*, 2006). Come la SWA, anche i fusi sono onde che viaggiano all'interno di circuiti neurali e seguono un percorso curvilineo che mette in comunicazione la corteccia temporale, parietale e frontale (Muller *et al.*, 2018). Le oscillazioni del fuso inducono una attività *phase-locked* nei neuroni talamici e corticali, che risulta avere importanza per la plasticità associata al sonno di sistemi sensoriali e motori, come dimostrato dall'interruzione della plasticità sonno-dipendente nella corteccia visiva di gatti i cui l'attività dei fusi viene soppressa con agenti ipnotici (Aton *et al.*, 2009). Inoltre, a sostenere l'ipotesi che il trascinarsi dei pattern di attivazione neuronale ad opera dei fusi influenzi la plasticità sinaptica, vi è l'osservazione che l'attività neurale ripetitiva registrata durante i fusi è sufficiente per indurre LTP nei ratti, sia in vivo che in vitro, se avviata da una stimolazione pulsatile con frequenza coerente a quella dei fusi (Rosanova & Ulrich, 2005). Alla base del rafforzamento sinaptico indotto dai fusi nei circuiti corticali e talamocorticali, vi è l'osservazione di un forte aumento dell'afflusso di calcio dendritico, sincronizzato in neuroni corticali adiacenti e strettamente legato all'attività EEG del fuso, che tuttavia non si associava ad un aumento del calcio somatico o *spiking* neuronale, suggerendo una forma non hebbiana di plasticità (Seibt *et al.*, 2017). È stato osservato che nel contesto delle oscillazioni dei fusi del sonno, gli interneuroni della somatostatina (SOM+), che inibiscono l'attività dendritica dei neuroni piramidali corticali, mostrano una diminuzione della loro attività, che risulta invece aumentata negli interneuroni della parvalbumina (PV+), interneuroni ad alta frequenza che legano il calcio e inibiscono i neuroni piramidali a livello del corpo cellulare (Niethard *et al.*, 2018). L'afflusso del calcio osservato durante i fusi potrebbe, dunque, essere spiegato da un'alterazione di interneuroni inibitori.

*Sharp wave-Ripples* (Sw-R). Così come è stato osservato per la SWA e i fusi del sonno, anche gli Sw-R aumentano la loro frequenza e la loro ampiezza a seguito di un'esperienza di apprendimento in veglia nei ratti. Stesso risultato è visibile nei lobi temporali mediali dell'uomo, in cui aumenti di frequenza degli Sw-R sono associati a miglioramenti del consolidamento della memoria (Eschenko *et al.*, 2008; Axmacher, Elger & Fell, 2008). Inoltre, deficit nel consolidamento della memoria sono osservabili dopo interruzioni sperimentali dell'attività ippocampale durante Sw-R (Ego-Stengel & Wilson, 2010). Meccanismo degli Sw-R che sembra fondamentale nel consolidamento mnestico è il cosiddetto “*replay neurale*” (Dudai, Karni & Born, 2015), consistente nella induzione temporanea di attivazioni di assemblee neuronali che riflettono pattern di attività della veglia precedente (Buzsáki, 2015), che può riflettere molteplici aspetti della veglia, come informazioni spaziali sequenziali (Lee & Wilson, 2002), associazioni apprese (Peyrache *et al.*, 2009) e valenze emotive (Girardeau, Inema & Buzsáki, 2017). Il *replay neurale* non si verifica isolatamente, ma si integra all'interno di un dialogo che avviene tra l'ippocampo e la neocorteccia, osservabile dall'attivazione simultanea delle due strutture successiva a Sw-R (Buzsáki, 1996). Tale dialogo sarebbe alla base di un trasferimento di rappresentazioni mentali dall'ippocampo verso la corteccia per la conservazione a lungo termine, che avviene nel momento in cui il cervello è disimpegnato dagli stimoli ambientale (Buzsáki, 2015). Gli eventi di *replay neurale* sono probabilmente collegati a meccanismi di plasticità hebbiana che si verificano nella veglia precedente, come mostrato da un maggiore co-innesco nel corso dei Sw-R in coppie di neuroni dell'ippocampo (*place cells*) i cui campi di posizioni si sovrappongono di più nel corso di un apprendimento spaziale (O'Neill *et al.*, 2008). Altra evidenza a favore del ruolo che gli Sw-R hanno nella promozione della plasticità ippocampale è corrispondenza tra le raffiche ad alta frequenza che si verificano durante i Sw-R e i protocolli di stimolazione tetanica usati per indurre LTP nell'ippocampo (Buzsáki, Haas, & Anderson, 1987).



### 2.2.5 Coordinazione e integrazione dei ritmi del sonno

I ritmi NREM che influenzano la memoria risultano essere in una relazione temporale piuttosto ordinata, guidata dalle oscillazioni lente, che agiscono come “onde portanti” di tempi e ritmi di fusi talamo-corticali e Sw-R. Questa coordinazione da parte delle oscillazioni lente è alla base della facilitazione cognitiva dipendente dal sonno e della plasticità sinaptica sottostante (Puentes-Mestri et al., 2019), come mostrato dai miglioramenti in compiti di memoria dopo un aumento della SWA tramite mezzi non invasivi e la successiva generazione di fusi in coordinazione con essa (Lustenberger et al., 2006). La coordinazione temporale dei tre ritmi NREM è stata rilevata in soggetti umani sottoposti a registrazione esplorativa invasiva e nei roditori (Staresina et al., 2015; Mölle et al., 2006), che hanno mostrato l'emergere di Sw-R ippocampali durante l'onset e l'offset degli stati *up* delle oscillazioni lente corticali e l'inibizione dei fusi del sonno da parte degli stati *up* delle oscillazioni lente, mentre l'attivazione optogenetica di neuroni corticali a frequenze associate con SWA porta alla comparsa di fusi del sonno *phase-locked* (Möller et al., 2006). Questi risultati mostrano una relazione temporale tra i ritmi, in cui le *sharp-wave* ippocampali si verificano in coordinazione temporale con i fusi del sonno, con l'attività di picco del fuso e la frequenza di ondulazione che si verifica contemporaneamente tra corteccia e ippocampo, mentre i *ripples* ippocampali compaiono selettivamente nella fase di depressione dei fusi (Möller et al., 2006; Siapas Wilson, 1998). È stato ipotizzato che l'accoppiamento fase-ampiezza di questi ritmi costituisca un dialogo interregionale tra i circuiti talamo-corticali e ippocampali che guida la plasticità e permette il trasferimento di informazioni tra le regioni cerebrali. La relazione di fase tra le regioni interconnesse ha un ruolo essenziale nella comunicazione interregionale e nella riproduzione dei modelli di attivazione neuronale coordinati tra ippocampo e corteccia, simili a quelli che si verificano nella veglia precedente, meccanismi che risultano essere la base neuronale del consolidamento mnestico (Puentes-Mestri et al., 2019). Il *replay* in sonno dell'attività neurale della veglia precedente può essere spiegato dal fenomeno della “risonanza”, proprietà biofisica per cui i neuroni hanno una risposta più intensa all'input di una frequenza specifica (Hutcheon, Miura & Puil, 1996). La frequenza

di risonanza di un neurone varia in base alla depolarizzazione: in veglia, insiemi di neuroni codificano nuove informazioni, che portano a cambiamenti selettivi nella velocità di scarica e nell'eccitabilità dei neuroni; durante le oscillazioni del sonno, neuroni che ricevono input sinaptici più intensi e veloci, provenienti dalle precedenti esperienze in veglia, si attiveranno maggiormente in una fase più precoce del *network* di oscillazioni (Roach *et al.*, 2018), prima dei loro *partner* postsinaptici, risuonando all'interno della rete, e i loro *input* eccitatori ad altri neuroni saranno rafforzati tramite STDP, che ottimizza il consolidamento della memoria (Puentes-Mestril *et al.*, 2019). Qualsiasi ritmo ha la capacità di indurre cambiamenti sinaptici, purché ci sia un gruppo di neuroni predisposti ad attivarsi e risuonare alla frequenza del ritmo stesso. Il cablaggio di specifici circuiti neurali e le proprietà dei neuroni li predisporranno alla risonanza con oscillazioni con specifiche frequenze: durante il NREM, i neuroni corticali e talamici risuoneranno con la SWA e con i fusi del sonno, durante il REM, i neuroni ippocampali risuoneranno con il ritmo theta (Puentes-Mestril *et al.*, 2019). È evidente come la sinfonia dei ritmi associati al sonno agisca di concerto nell'influenzare e guidare i meccanismi neurali alla base del consolidamento mnestico.

## 2.3 Modelli teorici

L'evidenza che ciascuno stadio del sonno, con le sue relative componenti, abbia un ruolo nel consolidamento mnestico ha portato alla nascita di modelli teorici volti alla spiegazione del contributo che le varie componenti del sonno danno al mantenimento delle tracce mnestiche.

### 2.3.1 Il modello “*one-to-one*”

Tale modello nasce dal tentativo di associare determinati sistemi di memoria a specifiche componenti del sonno, con l'ipotesi che lo stato di sonno coinvolto di volta in volta poteva dipendere dal tipo di processo mnestico chiamato in causa dal compito (Ficca & Conte, 2019). Lo studio che portò alla nascita del modello utilizzò il paradigma *early/late sleep*: due gruppi di soggetti furono sottoposti ad un compito di memoria dichiarativa e uno di memoria procedurale; successivamente,

un sottogruppo fu fatto dormire nella prima metà della notte (sonno precoce, *early*), l'altro nella seconda metà (sonno tardivo, *late*). I risultati, confrontati con quelli ottenuti da periodi di ritenzione in veglia coprenti le stesse fasi iniziali e tardive della notte, mostrarono miglioramenti nelle prestazioni al compito di memoria dichiarativa esclusivamente dopo il sonno precoce, mentre migliori prestazioni al compito di memoria procedurale erano visibili solo dopo il sonno tardivo (Plihal & Born, 1997). Dal momento che, per effetto del ritmo circadiano, la prima metà del ciclo di sonno è ricca di SWS, mentre la seconda è caratterizzata da maggioranza di sonno REM, gli studiosi conclusero che il corretto funzionamento della memoria dichiarativa e procedurale dipendono, rispettivamente, dal SWS e dal REM. Tali risultati, tuttavia, cambiavano in funzione della valenza emotiva del materiale utilizzato nei compiti mnestici. Utilizzando parole emotigene e neutre è stato osservato come il materiale dichiarativo emotivo traesse maggior beneficio dal sonno REM, piuttosto che dal SWS (Wagner, Gais, & Born, 2001). Questo e altri studi fornirono prove a favore dell'ipotesi alla base del modello *one-to-one*, che sosteneva che le memorie dichiarative, dipendenti dall'ippocampo, traggono vantaggio dal SWS, mentre le memorie non dichiarative (procedurale, implicita, emotiva) traggono vantaggio dal REM (Gais & Born, 2004a; Rauchs *et al.*, 2004). Negli anni, il modello fu arricchito da studi che tentavano di andare oltre il suo principale limite, ossia la mancata considerazione dei contributi di N2 e dei fusi del sonno, presenti principalmente nella seconda metà della notte (Rasch & Born, 2013). I dati più consistenti riguardano il ruolo di N2 e dei fusi nell'apprendimento procedurale motorio (Fogel & Smith, 2006). Una privazione selettiva di N2 porta, infatti, alla compromissione della memoria per compiti motori (Smith & Fazekas, 1997), mentre un allenamento motorio aumenta il tempo trascorso in N2 e la densità dei fusi del sonno (Peters, Smith & Smith, 2007; Peters *et al.*, 2008). Accanto a questi risultati, ne sono emersi altri a favore del coinvolgimento dei fusi del sonno nella formazione della memoria dichiarativa (Clemens, Fabó & Halász, 2005), del SWS nell'apprendimento procedurale (Moroni *et al.*, 2008) e del sonno REM nel consolidamento di materiale dichiarativo neutro (Fogel, Smith, & Cote, 2007), a

dimostrazione di come il legame tra sonno e memoria risulti essere più complesso e articolato rispetto a come è ipotizzato essere dal modello *one-to-one*.

### 2.3.2. I modelli sequenziali

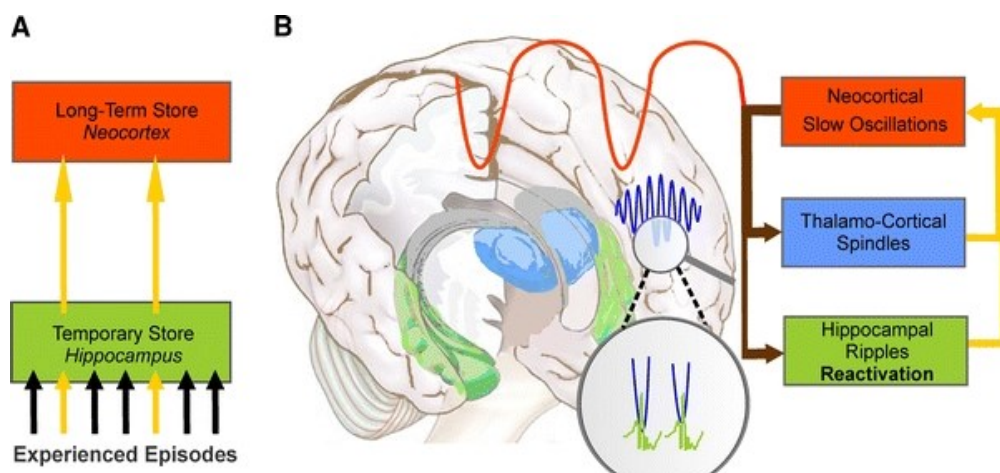
Parallelamente alla nascita del modello *one-to-one*, altri studiosi iniziarono a formulare ipotesi sull'importanza che entrambi gli stati di sonno potevano avere per il consolidamento mnestico, mostrando sperimentalmente come la prestazione a compiti mnestici fosse migliore dopo un intero episodio di sonno, rispetto a quando erano eseguiti dopo solo il SWS o il REM (Stickgold *et al.*, 2000). Fu inoltre osservata una correlazione della performance mnestica al risveglio sia con la quantità di SWS nel primo quarto di sonno, che con la quantità di REM nell'ultimo quarto, che ha portato alla proposta del “*two-step model*” (“modello a due passi”), precursore dei “modelli sequenziali” (Ficca & Conte, 2019). Questi enfatizzano l'importanza di entrambi gli stati di sonno per il consolidamento e, in particolare, della successione ciclica di SWS e REM, che svolgerebbero funzioni complementari nel processo di formazione della memoria (Rasch & Born, 2013). Diversi studi su ratti hanno mostrato un apprendimento più rapido dopo un sonno caratterizzato da una quantità maggiore di sequenze sonno sincrono-sonno transizionale-sonno paradossale. Una diminuzione del sonno transizionale e la mancata sequenza tra sonno sincrono e paradossale portava a peggioramenti nell'apprendimento (Ambrosini & Giuditta, 2001; Ambrosini *et al.*, 1992; Ambrosini *et al.*, 1995). Le varie ipotesi sequenziali furono successivamente confermate da studi sull'uomo, che mostrarono miglioramenti notturni sulla discriminazione della trama visiva dopo un periodo di sonno in SWS nel primo terzo e in REM nell'ultimo (Stickgold *et al.*, 2000). Anche studi svolti dopo un periodo in *nap* hanno mostrato miglioramenti in compiti mnestici in *nap* più lunghi, che includevano sia NREM che REM, non osservabili in *nap* brevi, privi di sonno REM (Mednick, Nakayama & Stickgold, 2003). L'importanza dei cicli NREM-REM fu dimostrata in uno studio su anziani che evidenziò una correlazione positiva tra la quantità di cicli e il richiamo al risveglio di liste di parole accoppiate presentate pre-addormentamento, correlazione non presente con altre misure del sonno,

includere le quantità degli stadi presi singolarmente (Mazzoni *et al.*, 1999). A livello sperimentale, l'importanza dei cicli NREM-REM fu dimostrata da uno studio basato su un complesso compito che prevedeva tre condizioni post-apprendimento: 1) una notte di sonno indisturbato, b) una notte di sonno "frammentato", con risveglio dopo 10 minuti dall'entrata in sonno REM, in modo da determinare una discontinuità senza interruzione dei cicli, e c) una notte di sonno disorganizzato, con risveglio 40 minuti dopo ogni addormentamento, così da impedire il completamento dei cicli. Le prestazioni successive alla notte frammentata e indisturbata erano equivalenti, mentre risultavano nettamente peggiori quelle dopo il sonno discontinuo, unica condizione con interruzione dei cicli del sonno (Ficca *et al.*, 2000). Questo è uno dei pochi studi sperimentali eseguiti per testare l'ipotesi sequenziale, data la difficoltà e l'alto costo delle metodiche necessarie per manipolare le sequenze dei cicli (Ficca & Conte, 2019). Tali difficoltà metodologiche rappresentano un limite per la validità delle ipotesi sequenziali.

### 2.3.3 *Active System Consolidation Model*

L'*Active System Consolidation Model*, proposto ad implementazione del "Modello a due stadi" di Buzsàki (1989), che assegnava al sonno un ruolo passivo nel consolidamento mnestico, ha per assunzione principale che il consolidamento in sonno venga originato dalla ripetuta riattivazione di rappresentazioni di memoria appena codificate (Rasch & Born, 2013), riconoscendo al sonno un ruolo attivo nel processo. Gli eventi vissuti in veglia vengono codificati in parallelo nelle reti neocorticali, nell'ippocampo e in aree adiacenti del lobo temporale mediale. Durante il successivo SWS le tracce di memoria codificate vengono riattivate e ridistribuite dagli archivi temporanei di memoria dell'ippocampo verso gli archivi di MLT neocorticali (Fig.2.4 A), dove vengono rafforzate ed integrate alle tracce preesistenti (Born & Wilhelm, 2012). La riattivazione (*replay*) e ridistribuzione delle memorie in SWS è guidata dalle oscillazioni lente, generate principalmente nelle reti neocorticali in funzione del loro precedente uso nella codifica delle informazioni (Born & Wilhelm, 2012). Le oscillazioni lente raggruppano temporaneamente l'attività neurale in stati di

iperpolarizzazione, in cui i neuroni sono silenziosi, e stati di depolarizzazione, in cui la loro attivazione è simile a quella visibile in veglia (Steriade, 2006). La sincronizzazione neurale operata dalle oscillazioni lente nelle aree neocorticali, attraverso vie efferenti raggiunge anche il talamo, dove vengono generati i fusi del sonno, e l'ippocampo, in cui vengono riattivate le tracce mnestiche e compaiono le Sw-R (Fig.2.5 B). Le oscillazioni lente forniscono, quindi, un quadro temporale globale, in base al quale le fasi di depolarizzazione guidano la riattivazione di ricordi nei circuiti ippocampali in parallelo con i fusi talamo-corticali, in modo che la restituzione dell'attività neuronale da queste strutture alla neocorteccia sia contemporanea. Il trasferimento delle informazioni riattivate dall'ippocampo ai circuiti neocorticali, che avviene in sincronia con i fusi talamo-corticali è prerequisito per la formazione di MLT nelle reti neocorticali, consolidate a livello sinaptico in fasi successive di sonno REM (Rasch & Born, 2013). Conferme sperimentali sono osservabili nelle riattivazioni di rappresentazioni di memoria codificate nell'arco temporale delle lente oscillazioni sia nei circuiti ippocampali che neocorticali (Ji & Wilson, 2007). Caratteristica importante della sincronizzazione indotta dalle oscillazioni lente è che permette la generazione di fusi del sonno, i quali mediano il trasferimento di informazioni dall'ippocampo alla neocorteccia in modo sintonizzato temporalmente: le Sw-R ippocampali e le informazioni che le accompagnano si annidano nelle depressioni dei fusi, che le trasferiscono alla neocorteccia grazie ad una propagazione temporo-parieto-frontale (Sirota & Buzsáki, 2005). I fusi del sonno, raggiunta la corteccia, promuovono l'afflusso di ioni  $Ca^{+}$ , permettendo un potenziamento a lungo termine (Born & Wilhelm, 2012).

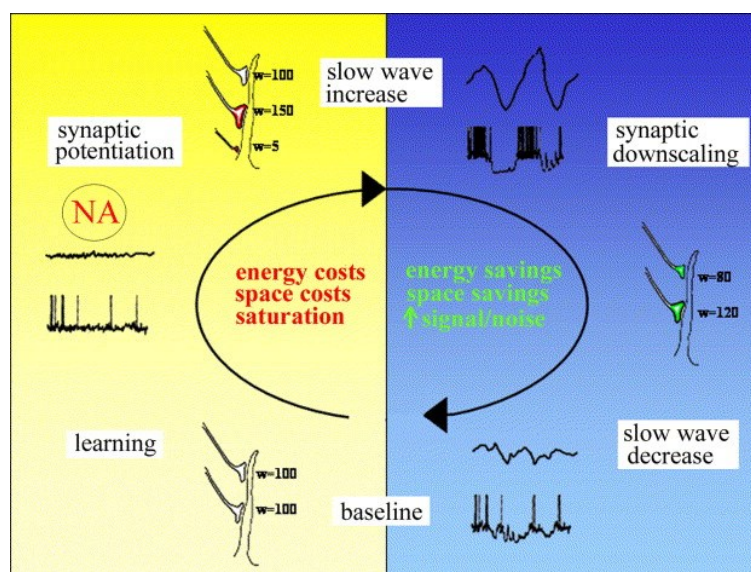


**Fig.2.5.** *Active System Consolidation Model.* Adattato da Born & Wilhelm (2012).

Da precisare è il fatto che non tutte le informazioni codificate in veglia vengono poi ridistribuite negli archivi di MLT, ma solo una frazione di esse. Tale selettività, che impedisce che il sistema di memoria vada incontro ad un *overflow* e permette un funzionamento più adattivo del consolidamento mnestico attivo (Born & Wilhelm, 2012) riguarda informazioni ottenute da una codifica esplicita piuttosto che implicita (Robertson, Pascual-Leone & Press, 2004), rilevanti per i piani futuri dell'individuo (Wilhelm *et al.*, 2011) e associate a premi e ricompense (Fischer & Born, 2009). Ulteriore caratteristica del modello è che esso prevede che la memoria subisca cambiamenti qualitativi della rappresentazione durante il trasferimento *off-line* verso la MLT. Il sistema di consolidamento attivo rende il richiamo dei ricordi gradualmente indipendente dalle reti ippocampali e sempre più associate a reti neocorticali, come mostrano studi in fMRI (Takashima *et al.*, 2006). Inoltre, il sonno supporta l'estrazione di caratteristiche invarianti e ripetute nei ricordi codificati e la conversione da memoria implicita a esplicita, cosciente. Il sonno, stato cerebrale caratterizzato da una perdita di coscienza, aiuterebbe, dunque, a stabilire la coscienza durante la veglia (Born & Wilhelm, 2012).

### 2.3.4 Synaptic Homeostasis Hypothesis (SHY)

L'enorme quantità di eventi a cui siamo esposti in veglia porta alla necessità non solo di una selettività nelle informazioni da rafforzare, ma anche di un processo di “pulizia” che gestisca l'eccesso di informazioni acquisite. Questo processo viene descritto nella SHY, già descritta nel precedente capitolo, focalizzata sui bisogni omeostatici del cervello. In sintesi, secondo la SHY, l'interazione con l'ambiente durante la veglia porta alla codifica di informazioni, che innesca processi di LTP, causando un incremento del peso sinaptico in termini di numero e forza delle connessioni sinaptiche. La disconnessione ambientale permessa dal sonno e i cambiamenti nell'ambiente neuromodulatorio permettono un *downscaling* sinaptico, che assicura un risparmio sia in termini metabolici che di spazio all'interno del cervello (Fig.2.6) (Tononi & Cirelli, 2003).



**Fig.2.6.** *Synaptic Homeostasis Hypothesis.* In giallo la veglia e i meccanismi alla base del potenziamento sinaptico; in blu il sonno e i meccanismi alla base del *downscaling* sinaptico. Adattato da Tononi & Cirelli (2006).

La regolazione omeostatica in sonno sarebbe permessa dalla SWA e legata alla quantità di potenziamento sinaptico verificatosi in veglia, come visibile da studi su animali e sull'uomo, che mostrano una correlazione positiva tra la quantità di potenziamento in veglia e l'aumento di SWA nel sonno successivo, visibili anche a livello locale. Il meccanismo alla base dell'aumento di SWA

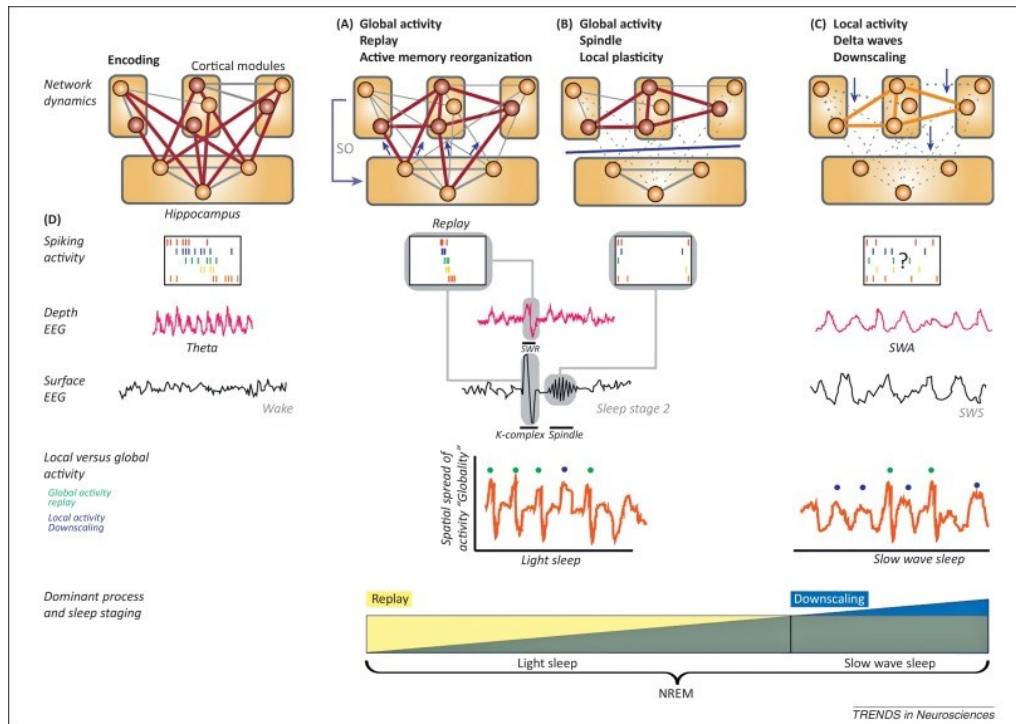


sarebbe legato ad incrementi nelle correnti di potassio dipendenti dal sodio, causati da connessioni cortico-corticali più forti, che portano a oscillazioni lente caratterizzate da una fase iperpolarizzata più lunga e più alto grado di sincronizzazione tra popolazioni di neuroni, riflessi in onde EEG più lente e ampie (Hill & Tononi, 2005). Le oscillazioni lente, aumentate nella loro ampiezza, promuovono una depressione generalizzata e proporzionale della forza di tutte le sinapsi convergenti sullo stesso neurone, così da perdere ognuna la stessa proporzione di peso sinaptico, riducendo il peso totale ed eliminando con *pruning* le sinapsi più deboli, preservando le differenze relative nella forza sinaptica e le tracce di memoria (Tononi & Cirelli, 2006). Lo stretto abbinamento temporale tra lo *spiking* generalizzato alla fine della fase *up* e l'iperpolarizzazione generalizzata all'inizio della fase *down* può indicare alle sinapsi che l'input presinaptico non era efficace nel guidare l'attività postsinaptica, requisito chiave per la depressione (Kemp & Bashir, 2001). Secondo la SHY, il *downscaling* sinaptico offre diversi vantaggi, tra cui il controllo del costo metabolico e conseguente risparmio energetico, e cambiamenti morfologici con riduzioni di dimensioni di bottoni sinaptici e ottimizzazione dello spazio. I benefici si osservano anche a livello di apprendimento e memoria: il *downscaling* consente una de-saturazione delle sinapsi, in particolare a livello ippocampale, per l'acquisizione di nuove informazioni, mentre le sinapsi sopravvissute e le informazioni associate sono integrate alle conoscenze pregresse. Inoltre, l'eliminazione delle informazioni deboli e poco rilevanti porta ad una diminuzione del rumore e conseguente incremento del rapporto segnale/rumore nei circuiti cerebrali rilevanti (Tononi & Cirelli, 2006).

### 2.3.5 Un modello integrativo

Recentemente è stato proposto un modello che tenta di integrare *Active System Consolidation Model*, focalizzato su meccanismi di consolidamento a livello neurale globale e la SHY, che descrive processi locali a livello sinaptico. Secondo questo modello, le fluttuazioni globali e transitorie dell'attività neurale che collegano ippocampo e neocorteccia e riattivano tracce di memoria,

dominano nelle fasi di NREM leggero ed hanno, quindi, ruolo nella prima parte del sonno. Successivamente, le oscillazioni lente, presenti principalmente in SWS, generano a livello locale iperpolarizzazione con conseguente *downscaling* sinaptico, migliorando il rapporto segnale/rumore. L'ipotesi di base è che le riattivazioni e il *downscaling* avvengano in parallelo e continuo ad operare per tutta la notte (Genzel *et al.*, 2014).



**Fig.2.7.** Ruolo funzionale del *replay* e del *downscaling* sinaptico. Adattata da Kroes & Fernández (2012).

Durante la codifica, insiemi di tracce di memoria episodica con informazioni codificate in moduli corticali diversi sono collegati tramite l'ippocampo (Fig.2.7 Encoding). La riproduzione di tali tracce di memoria, avviata dalla neocorteccia tramite le oscillazioni lente, si propaga dall'ippocampo, che guida la riproduzione, la plasticità e la riorganizzazione attiva della memoria nella corteccia, permettendo la creazione e l'aggiornamento di reti di memoria (Fig.2.7 A). La successiva deafferentazione di neocorteccia e ippocampo durante i fusi del sonno, consente l'elaborazione corticale locale tramite l'afflusso di ioni  $Ca^{2+}$ . Dopo numerose notti di *replay*, i moduli corticali delle tracce episodiche formano connessioni tra loro, creando una rete di memoria (Fig. 2.7

B). Infine, il *downscaling* locale elimina le connessioni più deboli, lasciando solo la rete di memoria, diminuendo il rumore e predisponendo l'ippocampo per la codifica successiva (Fig. 2.7 C).

### 2.3.6 La *REM Sleep–Memory Consolidation Hypothesis*

Più controverso appare il ruolo del sonno REM nel consolidamento mnestico. Eventi molecolari ed elettrofisiologici supportano l'idea che tale sonno possa promuovere il consolidamento della memoria. Il sonno REM, infatti, è associato ad una sovraregolazione dell'attività dei geni precoci legati alla plasticità dipendente dal tono colinergico (Ribeiro *et al.*, 2002), che rafforza il mantenimento del LTP nella via che collega l'ippocampo alla neocorteccia, percorso per il trasferimento delle memorie durante il processo di consolidamento in SWS (Lopes Aguiar *et al.*, 2008). Inoltre, la desincronizzazione delle reti neurali tipica del sonno REM potrebbe riflettere un disimpegno dei sistemi di memoria, finalizzato ad un consolidamento sinaptico indisturbato e conseguente stabilizzazione delle tracce mnestiche (Diekelmann & Born, 2010). Nonostante queste evidenze a sostegno del ruolo del sonno REM nel consolidamento mnestico, numerosi studi mostrano risultati contrari. Studi di privazione selettiva di sonno REM non hanno mostrato forti implicazioni per il consolidamento mnestico e non sono state osservate correlazioni tra il tempo trascorso in sonno REM e la capacità di apprendimento negli animali e nell'uomo (Siegel, 2001b). Tuttavia, la quantità ridotta di studi, le difficoltà metodologiche e le incertezze sull'interpretazione dei risultati, non permettono di escludere a priori un suo ruolo nel consolidamento e suggeriscono la necessità di approfondimenti futuri sull'argomento.

## CAPITOLO 3

### LA RICERCA

#### 3.1 Introduzione

Dalle evidenze scientifiche e modelli teorici delineati nel precedente capitolo, è chiaro come il sonno abbia un ruolo fondamentale nel consolidare le tracce mnestiche e nel limitarne l'oblio. Tuttavia, nonostante la vasta letteratura sull'argomento, ad oggi resta ancora difficile trarre conclusioni certe sul modo in cui il sonno svolga tali processi, in particolare in relazione alla componente dichiarativa della memoria. Alcuni studi, infatti, restano a favore della maggior implicazione del SWS nella memoria dichiarativa (Gais & Born, 2004a; Wagner & Born, 2008), altri sottolineano l'importanza dell'alternanza e integrazione del sonno NREM e REM (Ficca *et al.*, 2000), altri ancora smentiscono l'influenza del sonno REM su questo tipo di memoria (Siegel, 2001b).

Le prospettive contrastanti nate dai numerosi studi sullo *sleep effect* per la memoria dichiarativa potrebbero essere conseguenza di problematiche metodologiche, come differenze nei test e strumentazioni usate nella registrazione del sonno, nel materiale da apprendere, nella scarsa considerazione dei fattori che intervengono nel processo di codifica e consolidamento delle informazioni. Tra questi, il *Time of Day* in cui avviene la codifica e la distanza temporale tra questa e lo stato di sonno, che sembrano avere un ruolo cruciale nell'evoluzione delle tracce mnestiche. Su queste, intervengono, inoltre, fattori soggettivi, come le preferenze circadiane, che contribuiranno ad aumentare la complessità degli effetti e che occorre tenere in considerazione nell'interpretazione dei risultati.

Il presente studio è stato svolto nell'ottica di fornire un ulteriore dato nello studio dello *sleep effect* sulla memoria dichiarativa, investigando il ruolo che la quantità, qualità e architettura del sonno hanno sul consolidamento di memorie fattuali e il modo in cui il sonno contribuisce all'evoluzione delle tracce mnestiche in funzione dello stato in cui viene trascorso il momento subito successivo

l'apprendimento. Grazie all'impostazione dello studio con un disegno di tipo *within subject*, è stato inoltre possibile tenere sotto controllo eventuali differenze soggettive, poiché ogni soggetto fungeva da controllo di sé stesso.

Una prima ipotesi della ricerca è quella per cui, a parità di ore trascorse in sonno e in veglia, sarà possibile osservare un minor decadimento mnestico nella condizione Sonno, caratterizzata da una prima fase post apprendimento trascorsa in sonno e una successiva trascorsa in veglia. Questa ipotesi è sostenuta dai risultati ottenuti negli studi di Benson & Feinberg (1977), che hanno contribuito a superare la concezione del ruolo del sonno come facilitatore passivo, aprendo la strada agli studi sulla funzione attiva del sonno sulla memoria, confermata poi da altri studi sperimentali più recenti (Payne *et al.*, 2012). Questa generale maggior accuratezza nella condizione Sonno dovrebbe essere associata a migliori prestazioni mnestiche successive alle 12 ore che includono una fase di sonno, osservabili in entrambe le condizioni.

Altra ipotesi è quella per cui, in accordo con i più recenti modelli teorici, che mostrano l'importanza della coordinazione e alternanza ciclica di sonno NREM e REM sul consolidamento mnestico (Rasch & Born, 2013), a fronte di un miglioramento nell'accuratezza del richiamo, non saranno osservate differenze significative nelle percentuali di tempo trascorse nei vari stadi di sonno in funzione del materiale da ritenere, a dimostrazione di un'assenza della dominanza di NREM o REM nel consolidamento delle memorie dichiarative.

## 3.2 Il metodo

### 3.2.1 I partecipanti

Alla ricerca hanno preso parte 20 partecipanti, di cui 6 maschi e 14 femmine, sani e con età compresa tra i 18-30 anni. Il range di età ha permesso di escludere dalla ricerca eventuali risultati dovuti alla diversa organizzazione dell'architettura del sonno ed efficacia dei processi cognitivi. Lo studio, impostato in modalità *within subjects*, ha previsto che ogni partecipante venisse sottoposto a due condizioni differenti, condizione Sonno e condizione Veglia, alternate in modo bilanciato ed entrambe caratterizzate da una fase di apprendimento, due di ritenzione del materiale appreso (in sonno e in veglia, in ordine temporale alternato) e tre di verifica, distanziate da 12 ore. Prima di svolgere il compito, ogni partecipante ha compilato digitalmente il modulo per il consenso informato e uno *screening* sulla propensione al sonno e sulla sua qualità, tipi circadiani, stati depressivi e ansia. È stato inoltre chiesto ai partecipanti di non fare sonnellini e assumere alcol o qualsiasi sostanza in grado di alterare la coscienza e il corretto funzionamento cognitivo per tutta la durata dell'esperimento.

### 3.2.2 *Fact Learning Task*

Il compito di apprendimento e memoria dichiarativa utilizzato è il *Fact Learning Task* (FLT, Cellini *et al.*, 2019), consistente nella visione e memorizzazione di fatti associati a luoghi insoliti e poco conosciuti del mondo, mostrati attraverso presentazione Microsoft PowerPoint. Ogni partecipante ha preso visione di due diverse presentazioni, una per ogni condizione e ciascuna contenente due *slides* iniziali con introduzione e istruzioni e una serie di schermate raffiguranti 20 luoghi del mondo, presentate in contemporanea ad una voce narrante delle informazioni caratteristiche e singolari su quel determinato posto. Ad ogni luogo erano associate tre *slides* successive, ciascuna della durata di quattro secondi: su ognuna appariva una vignetta contenente per iscritto un fatto insolito narrato precedentemente. In totale, sono stati dunque presentati ad ogni

partecipante 40 luoghi e 120 fatti (20 luoghi e 60 fatti per condizione). Il passaggio tra un luogo e un altro era sancito da una *slide* animata raffigurante un piccolo aeroplano che si spostava dall'ultimo luogo approfondito al successivo, con partenza iniziale da Washington D.C. (Fig 3.1)



**Fig.3.1** Slides utilizzate nel compito di apprendimento *Fact Learning Task*. A: schermata di passaggio tra un luogo e l'altro; B: tipica schermata con luogo e tre fatti insoliti associati.

La presentazione, una volta avviata, avanzava in modo autonomo, con intervalli di tempo preimpostati per ogni *slide*, in modo che tutti i soggetti fossero esposti ad ogni fatto per la stessa durata di tempo. A metà presentazione, vi era una pausa di 30 secondi, terminati i quali il video riprendeva automaticamente fino alla fine del blocco. Per una distribuzione il più possibile uniforme

delle variabili tra i soggetti, ognuna delle due presentazioni è stata sviluppata in tre versioni diverse, con ordine di comparsa dei luoghi randomizzato, assegnate ai partecipanti in modo bilanciato.

Al termine della presentazione, ogni partecipante era sottoposto ad un test di memoria immediato, composto da 20 domande aperte, una per luogo. Il test, compilato su Google Form, era inviato al soggetto tramite un *link* a cui si poteva accedere tramite un dispositivo con connessione ad *Internet*. All'apertura del *link*, appariva una schermata con un titolo che rimandava ad uno dei luoghi presentati, sotto al quale era presente una domanda e un campo di scrittura per le risposte. Le domande, più o meno specifiche, non seguivano lo stesso ordine di presentazione dei luoghi del video, bensì un ordine casuale, e potevano richiedere come risposta un numero, una parola o una breve frase. Ai partecipanti non erano dati limiti di tempo né di spazio per rispondere alle domande, con l'unica istruzione di essere il più possibile specifici ed evitare, se non strettamente necessario, di rispondere con affermazioni come “non ricordo” o “non so”. Il test veniva ripetuto 12 e 24 ore dopo il *task*, con domande differenti e randomizzate per ogni sessione. Per approfondimenti vedere Cellini e colleghi (2019).

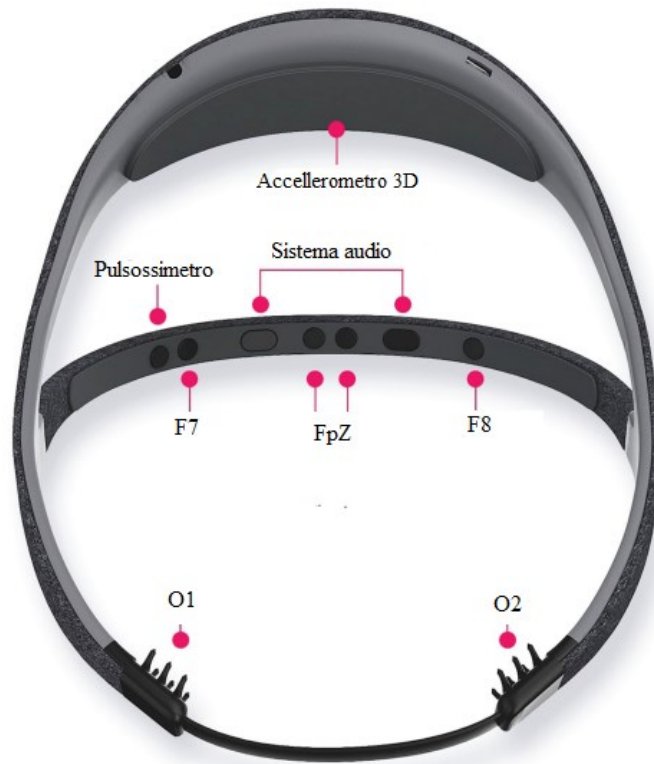
### 3.2.3 Dreem Headband

Come accennato nel primo capitolo, negli ultimi anni i progressi tecnologici hanno permesso lo sviluppo di strumenti di misurazione portatili in grado di rilevare attività elettrica del cervello, movimenti corporei, temperatura corporea e frequenza cardiaca, tramite dispositivi *wireless*, utilizzabili in contesti domestici, più ecologici rispetto all'ambiente di laboratorio. Nonostante siano meno accurati rispetto alla PSG e ancora in corso di validazioni, la loro facilità di utilizzo, di trasporto e le registrazioni longitudinali che permettono, fanno sì che siano sempre più utilizzati per lo studio del sonno. Per le ragioni delineate, anche in questo è stato utilizzato uno di questi strumenti, la *Dreem Headband* (DH).



Il dispositivo DH è una fascia wireless, composta da schiuma e tessuto, regolabile grazie ad un elastico dietro la testa, che garantisce sicurezza e comodità. Indossata durante il sonno, registra, memorizza e analizza automaticamente i dati fisiologici in tempo reale senza alcuna connessione (es. *Bluetooth*, *Wi-Fi*, ecc.). Dopo la registrazione, il DH viene connesso ad un dispositivo mobile (es. smartphone e tablet) per il trasferimento dei dati raccolti nella notte ad un'apposita applicazione mobile (*Dreem: Your personal sleep expert*), che avviene tramite *Bluetooth*, e per la trasmissione dei dati grezzi ai server principali, tramite connessione *Wi-Fi*. La fascia permette la registrazione di diverse segnali, grazie a tre diversi tipi di sensori che ha incorporati: 1) cinque elettrodi EEG (O1, O2, FpZ, F7 e F8), che producono sette derivazioni e permettono la registrazione dell'attività corticale cerebrale; 2) un accelerometro 3D posizionato sopra la testa, che registra i movimenti corporei, la posizione e la frequenza respiratoria; 3) un pulsossimetro a infrarossi rossi situato nella fascia frontale, per la registrazione della frequenza cardiaca.

Gli elettrodi EEG sono realizzati in silicone ad alta consistenza con sporgenze morbide e flessibili sugli elettrodi nella parte posteriore della testa, che consentono di acquisire il segnale dal cuoio capelluto attraverso i capelli. Nella fascia frontale, inoltre è presente un sistema audio per la trasmissione di suoni tramite trasduttori a conduzione ossea.



**Fig.3.2.** Rappresentazione della *Dreem Headband* e rispettivi sensori. Adattata da Pépin *et al.* (2021).

I dati raccolti sono stati analizzati da un algoritmo automatico, funzionante in due fasi, la prima di estrazione delle caratteristiche, eseguita per ogni epoca di registrazione di 30 secondi, la seconda di classificazione, svolta previa concatenazione dei dati estratti dai sensori. Il DH ha permesso di eseguire la stadiazione del sonno in tempo reale in accordo con i criteri dell'AASM e con accuratezza paragonabile a quella ottenibile da una classica PSG. Inoltre, ha fornito una misura della qualità del sonno tramite la registrazione delle seguenti variabili: tempo di addormentamento (*Sleep Onset Latency*, SOL, min); tempo trascorso a letto (*Time in bed*, TIB, min); tempo totale di sonno (*Total Sleep Time*, TST, min); efficienza del sonno (*Sleep Efficiency*, SE, %); tempo trascorso in veglia dopo l'addormentamento (*Wake After Sleep Onset*; WASO); durata di N1, N2, N3 e REM, in tempo e percentuale, rispetto al TST (min, %). Per ulteriori approfondimenti si rimanda ad Arnal e colleghi (2020).

### 3.2.4 La procedura

Lo studio ha avuto una durata totale di tre giorni ed è stato svolto a casa dei partecipanti, in presenza o a distanza, comunicando con essi via Zoom e inviando *link* per questionari e test tramite *chat* o dispositivi mobili. Ogni partecipante, prima di essere sottoposto al compito di apprendimento, ha firmato digitalmente il consenso informato, fornito informazioni demografiche e compilato una serie di questionari sulle caratteristiche di personalità, qualità e quantità del sonno e preferenze circadiane. In particolare, sono stati somministrati: l'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (Johns, 1991), un questionario autovalutativo per la stima della propensione alla sonnolenza diurna e della propensione media al sonno nel quotidiano; il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse *et al.*, 1989), una scala di valutazione per una misura valida, affidabile e standardizzata della qualità del sonno; il *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ) (Horne & Östberg, 1976), per l'autovalutazione delle preferenze circadiane; il *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (Beck *et al.*, 1988), per la valutazione della gravità della sintomatologia ansiosa; il *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) (Beck, Steer, & Brown, 1996), uno strumento self-report che consente di valutare la gravità dei sintomi depressivi; l'*Insomnia Severity Index* (ISI) (Morin, 1993), per la valutazione della gravità percepita dell'insonnia.

Successivamente, lo sperimentatore incontrava personalmente il partecipante, consegnava la DH e forniva spiegazioni sul suo corretto posizionamento e utilizzo. Al partecipante era poi fatta scaricare sul proprio *smartphone* l'applicazione "*Dreem: Your personale sleep coach*" e fornite le credenziali di accesso per entrare su un *account* associato alla DH utilizzata, tramite cui avveniva poi la registrazione dei dati.

Successivamente, aveva inizio la vera fase sperimentale, che vedeva i partecipanti coinvolti nello studio in due condizioni, differenti per il momento in cui avveniva la somministrazione del FLT: nella condizione Sonno il FLT era somministrato la sera, mentre nella condizione Veglia, la mattina. Nella condizione Sonno, sperimentatore e partecipate si incontravano in presenza o via Zoom in un

orario compreso tra le 20:00 e le 22:00. Prima della presentazione del FLT veniva incoraggiato il partecipante a prendere visione del compito in silenzio e con attenzione e veniva anticipato che le informazioni presenti nei video sarebbero state oggetto di verifica successiva. Al termine, veniva inviato il *link* Google Form per il test immediato, completato subito dal partecipante. Il partecipante passava il resto della serata era passato come da abitudine, con l'unica istruzione di indossare la DH, collegarla via *bluetooth* al telefono e avviare la registrazione esclusivamente nel momento precedente l'addormentamento e non toglierla per tutta la durata della notte. La mattina seguente, in un orario compreso tra le 08:00 e le 10:00, al partecipante era inviato il *link* per il secondo test di memoria. Il resto della giornata era trascorso normalmente, con l'istruzione di non fare sonnellini. L'ultimi test della condizione Sonno era svolto tra le 20:00 e le 22:00, quindi dopo all'incirca 24 ore dall'apprendimento. Infine, era presentato un questionario finale che indagava la familiarità che il partecipante aveva con ciascun luogo tra quelli presentati nel video, che poteva influire sulle prestazioni, facilitando il ricordo. Nella condizione Veglia, le procedure e le tempistiche erano mantenute, con l'unica differenza che il FLT era somministrato tra le 08:00 e le 10:00.

### **3.3 Analisi Statistiche**

Le variabili demografiche, abitudinali e di tratto (primo screening generale) sono riportate come media  $\pm$  deviazione standard (DS). L'analisi della prestazione mnestica è stata effettuata calcolando la percentuale di risposte corrette in ogni sessione e per ogni condizione.

Il cambiamento riguardante la prestazione cognitiva, nei due gruppi e nelle diverse sessioni, è stato analizzato utilizzando inizialmente un'ANOVA a misure ripetute, con la Sessione (T1, T2, T3) e la Condizione (Sonno e Veglia) come variabili tra i soggetti. Per l'ANOVA è stato riportato il valore di  $\eta^2p$  come misura della grandezza dell'effetto, e per le analisi post-hoc è stato usato il test di Holm.

Poi, per meglio evidenziare i cambiamenti tra T1 e T2, e tra T2 e T3, sono stati condotti due t-test a campioni appaiati confrontando sia il  $\Delta T2T1$  (calcolato come accuratezza a  $T2/T1 * 100$ ) che

$\Delta T3T2$  (calcolato come accuratezza a  $T3/T2*100$ ) nelle due condizioni. Per i t-test è stato riportato il valore di Cohen's d come misura della grandezza dell'effetto.

L'indagine dell'associazione tra le caratteristiche del periodo di sonno trascorso tra T1 e T2 per la condizione Sonno, e tra T2 e T3 per la condizione Veglia, ed il cambiamento nella prestazione mnemonica tra le rispettive sessioni ( $\Delta T2T1$  per Sonno e  $\Delta T3T2$  per Veglia) è stata effettuata separatamente per i due gruppi attraverso le correlazioni di Pearson. Il livello di significatività per ogni analisi è stato fissato a  $p < 0.05$ .

### 3.4. Risultati

Nella Tabella 3.1 vengono riportate le caratteristiche demografiche e i risultati ai vari questionari di tratto somministrati.

**Tabella 3.1.** Caratteristiche demografiche e di tratto del campione.

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>
<b>Età (anni)</b>	23.51 $\pm$ 3.63
<b>Genere (F/M)</b>	14/6 (70%/30%)
<b>PSQI</b>	5.65 $\pm$ 2.35
<b>ISI</b>	5.70 $\pm$ 3.93
<b>rMEQ</b>	13.80 $\pm$ 3.87
<b>BDI-II</b>	10.65 $\pm$ 8.54
<b>BAI</b>	8.40 $\pm$ 7.37
<b>ESS</b>	8.80 $\pm$ 3.11

**Note.** PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI=Insomnia Severity Index; rMEQ = Morningness-Eveningness Questionnaire reduced version; BDI-II = Beck Depression Inventory II; ESS = Epworth Sleepiness Scale

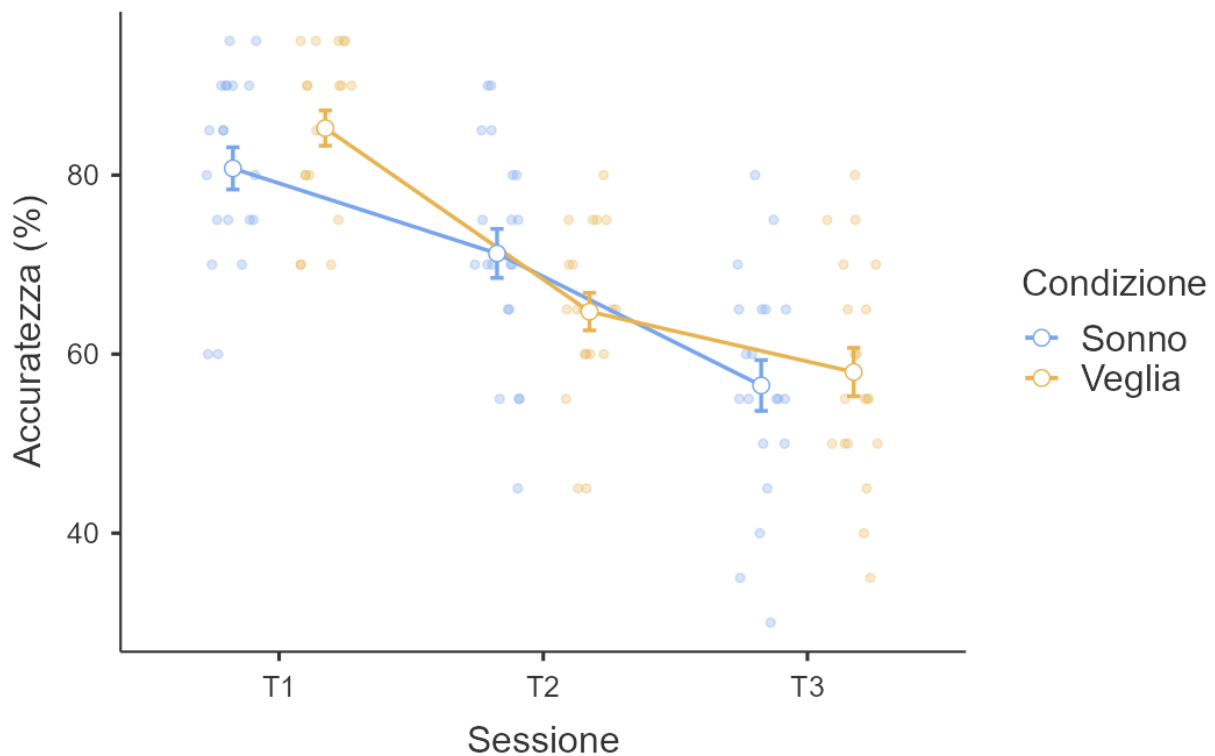
In media, la qualità del sonno risulta discreta, non è presente insonnia, oppure è sottosoglia (4 partecipanti, 20% del campione), e risultano assenti anche i disturbi d'ansia e di depressione. Per quanto concerne il cronotipo, la maggior parte dei partecipanti mostra una tendenza intermedia (55%), 6 partecipanti una tendenza serotina (30%), e 3 mattutina (15%). Quattordici partecipanti sono studenti, due lavoratori e due disoccupati.

#### 3.4.1 Stanchezza e sonnolenza

L'ANOVA a misure ripetute sui cambiamenti di stanchezza nelle tre sessioni e nelle due condizioni non ha mostrato alcun effetto significativo (tutti gli  $F < 2.596$ , tutti i  $p > .088$ ). Anche l'analisi sulla sonnolenza non ha mostrato alcun effetto significativo (tutti gli  $F < 0.225$ , tutti i  $p > .641$ ), suggerendo come il livello di stanchezza e sonnolenza medio dei partecipanti fosse non differente tra le varie sessioni e le varie condizioni.

#### 3.4.2 Prestazione mnestica

L'ANOVA a misure ripetute sui cambiamenti di accuratezza nelle tre sessioni e nelle due condizioni non ha mostrato alcun effetto principale della Condizione ( $F_{1,19} = 0.005$ ,  $p = .944$ ,  $\eta^2 p < .001$ ). Tuttavia, l'analisi ha mostrato un significativo effetto principale della Sessione ( $F_{1,38} = 103.706$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 p = .845$ ) e una significativa interazione Condizione  $\times$  Sessione ( $F_{1,38} = 4.750$ ,  $p = .014$ ,  $\eta^2 p = .200$ , Figura 3.3.). L'analisi post-hoc ha mostrato un decadimento lineare dell'accuratezza in entrambi i gruppi (tutti i  $p$ 's  $< .020$ ). Tra T1 e T2 la prestazione diminuisce maggiormente nella condizione Veglia ( $t = 10.086$ ,  $p < .001$ ) che nella condizione Sonno ( $t = 3.356$ ,  $p = .020$ ), mentre tra la sessione T2 e T3 avviene il contrario, con un decadimento maggiore nella condizione Sonno ( $t = 8.611$ ,  $p < .001$ ) rispetto alla condizione Veglia ( $t = 2.896$ ,  $p = .046$ ).



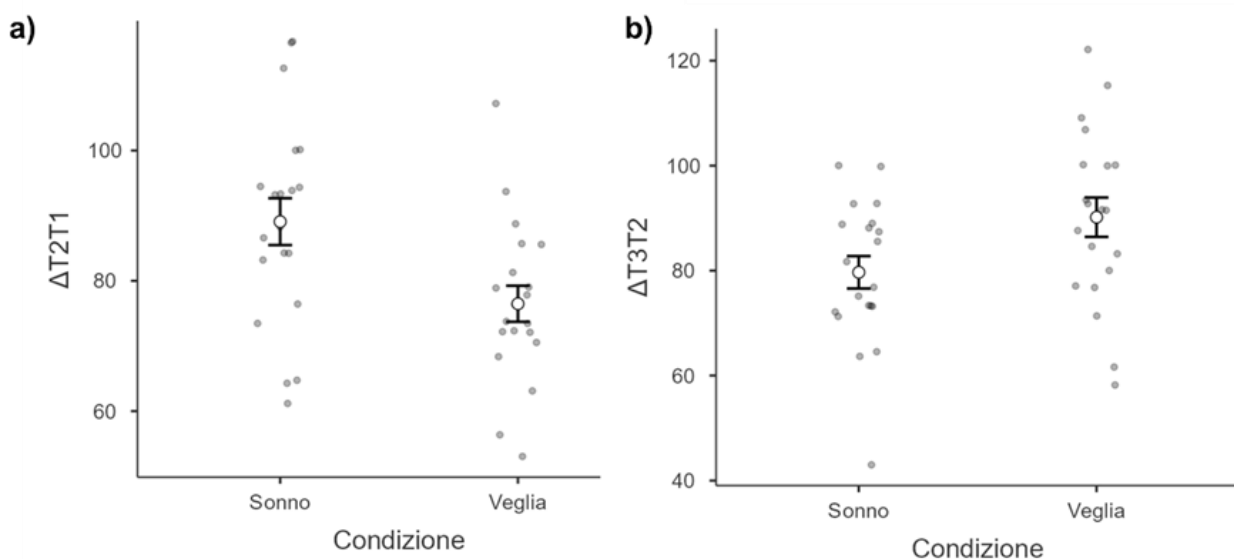
**Figura 3.3.** Accuratezza media nelle tre sessioni sperimentali (T1, T2, T3) e nelle due condizioni (Sonno e Veglia). Le barre d'errore rappresentano l'errore standard. Ogni puntino rappresenta un partecipante.

**Tabella 3.2.** Media e deviazione standard dell'accuratezza nelle tre sessioni e nelle due condizioni.

	T1	T2	T3	$\Delta T2T1$	$\Delta T3T2$
Sonno	80.75±10.55	71.25±12.23	56.50±12.68	89.08±16.07	79.68±13.82
Veglia	82.25±8.81	64.75±9.39	58.00±12.07	76.48±12.38	90.17±16.75

**Note.**  $\Delta T2T1$ : cambiamento di performance tra T2 e T1.  $\Delta T3T2$ : cambiamento di performance tra T3 e T2.

Al fine di confermare questa differente riduzione della performance nelle diverse sessioni tra le due condizioni, sono state condotti due t-test a campioni appaiati separatamente per  $\Delta T2T1$  e  $\Delta T3T2$ . L'analisi ha mostrato una maggiore diminuzione dell'accuratezza nella condizione Veglia tra la sessione T1 e T2 ( $t_{19}=2.712$ ,  $p=-.014$ , Cohen's  $d=0.606$ , Figura 3.4.a), mentre tra T2 e T3 si è osservata una riduzione di accuratezza maggiore per la condizione Sonno ( $t_{19}=-2.158$ ,  $p=-.044$ , Cohen's  $d=-0.482$ , Figura 3.4.b).



**Figura 3.4. a)** Cambiamento nell'accuratezza tra T2 e T1 ( $\Delta T2T1$ ,  $T2/T1*100$ ) nelle due condizioni. **b)** Cambiamento nell'accuratezza tra T3 e T2 ( $\Delta T3T2$ ,  $T3/T2*100$ ) nelle due condizioni. Le barre d'errore rappresentano l'errore standard. Ogni puntino rappresenta un partecipante.

### 3.4.3. Macrostruttura del sonno e relazione con la prestazione mnestica

In Tabella 3.3. sono riportati i principali parametri del sonno nelle notti sperimentali nelle due condizioni. Tra le due notti sperimentali non è emersa alcuna differenza significativa, evidenziando come i partecipanti abbiano dormito in maniera simile nelle due condizioni.

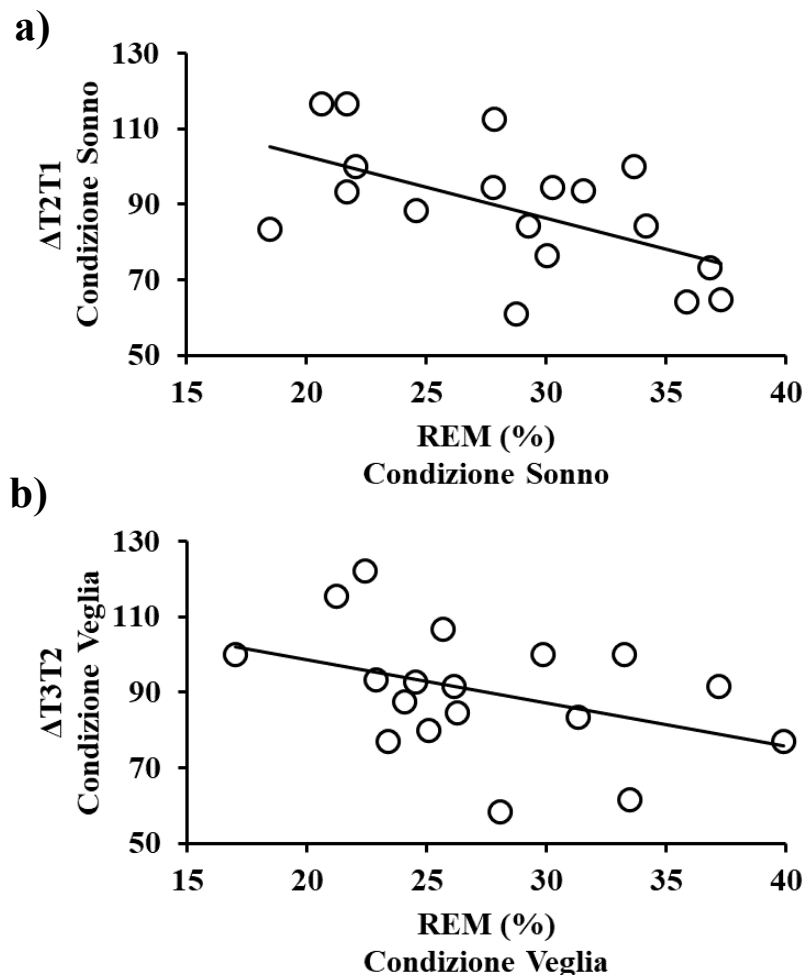
**Tabella 3.3.** Principali parametri del sonno registrati nel campione sperimentale nelle due condizioni.

	Notte tra T1 e T2 (Condizione Sonno)	Notte tra T2 e T3 (Condizione Veglia)	$t_{19}$	$p$	Cohen's d
TIB (min)	416.72±86.02	441.41±73.53	-1.456	.162	-0.326
TST (min)	392.12±84.54	410.80±69.02	-1.119	.277	-0.250
SOL (min)	13.11±7.16	14.56±9.35	-0.695	.496	-0.155
WASO (min)	4.60±5.48	8.45±11.81	-1.351	.192	-0.302
SE (%)	93.99±3.59	93.06±4.34	0.926	.366	0.207
N1 (min)	0.56±0.79	0.47±0.96	0.306	.764	0.074
N2 (min)	192.12±52.42	201.87±58.93	-0.727	.476	-0.163
N3 (min)	92.10±33.47	92.12±21.77	-0.004	.997	-0.001
REM (min)	113.05±39.53	120.58±35.93	-0.946	.356	-0.212
N1 (%)	0.14±0.26	0.09±0.20	0.706	.489	0.158
N2 (%)	48.64±8.81	45.26±6.75	1.465	.159	0.328
N3 (%)	24.50±10.41	21.61±6.16	1.636	.118	0.366
REM (%)	28.18±5.64	27.05±5.61	0.738	.470	0.165



TIB = *Time In Bed* (tempo trascorso a letto); TST= *Total Sleep Time* (tempo totale di sonno); SE = *Sleep Efficiency* (efficienza del sonno); WASO= *wake after sleep onset* (durata dei risvegli durante la notte).

Esplorando in seguito alcuni legami tra macrostrutture e cambiamento in accuratezza, nella condizione Sonno è emersa una correlazione negativa tra cambiamento di accuratezza da T1 a T2 e percentuale di tempo trascorsa in REM ( $r = -.567, p = .009$ ; Figura 3.5.a). Anche nella condizione Veglia si osserva questa tendenza tra sonno REM e  $\Delta T3T2$ , seppur l'analisi non raggiunge la significatività statistica ( $r = -.384, p = .094$ ; Figura 3.5.b).



**Figura 3.5. a)** Relazione tra percentuale di sonno REM nella notte tra T1 e T2 e cambiamento nell'accuratezza tra T2 e T1 ( $T2/T1 \cdot 100$ ) nella condizione Sonno; **b)** relazione tra percentuale di sonno REM nella notte tra T2 e T3 e cambiamento nell'accuratezza tra T3 e T2 ( $T3/T2 \cdot 100$ ) nella condizione Veglia.

### 3.5 Discussione e Conclusioni

Il presente studio ha cercato di indagare il ruolo del sonno nel limitare l'oblio di tracce mnestiche dichiarative, attraverso il compito di apprendimento e memoria di fatti "*Fact Learning Task*". Il compito era eseguito in due condizioni differenti, Veglia e Sonno, entrambe svolte da tutti i partecipanti alla ricerca, i quali venivano poi sottoposti a polisonnografia tramite la *Dreem Headband*, un dispositivo di registrazione del sonno portatile, che permette la valutazione della quantità e qualità del sonno in contesto ecologico.

Dall'analisi dei dati, un effetto significativo è osservabile nella generale diminuzione dell'accuratezza nella prestazione mnestica in funzione del tempo trascorso dal momento dell'apprendimento. In entrambe le condizioni, a parità di tempo trascorso in veglia e in sonno, all'aumentare della distanza tra apprendimento e successivo richiamo (immediato, dopo 12 ore, dopo 24 ore) la prestazione diminuisce gradualmente, ad indicare un maggior oblio dell'informazione in funzione del passare del tempo. Questo risultato può essere analizzato e spiegato tramite la curva dell'oblio descritta da Ebbinghaus, trattata nel precedente capitolo, che mostra un graduale aumento del decadimento mnestico nel tempo, più forte nella prima ora post-apprendimento, che continua per le 24 e 48 ore successive, fino a stabilizzarsi nei giorni successivi (Ebbinghaus, 1885), probabilmente dovuto all'interferenza di nuove informazioni acquisite e di quelle già presenti in memoria. L'interpretazione di questo dato acquista maggior significato se rapportata con l'effetto di interazione osservato tra Condizione e Sessione.

La significatività statistica che caratterizza tale interazione mette in luce come sia presente una specifica relazione tra fase di sonno e prestazione mnestica dichiarativa, in linea con la nostra ipotesi. Il generale decremento della prestazione nelle 24 ore, infatti, non è lineare nel tempo: la sua intensità varia in funzione della condizione in cui si trova il soggetto. Nella condizione Veglia l'accuratezza nel richiamo delle informazioni fattuali subisce un brusco calo nel lasso temporale che separa T1 da T2, mentre nella condizione Sonno, tale calo si osserva nell'intervallo di tempo tra T2

e T3. Essendo questi due intervalli temporali quelli che il soggetto, in entrambe le condizioni, trascorre in veglia, è verosimile pensare che il tempo trascorso in sonno abbia portato ad un rallentamento nell'oblio delle informazioni, o che lo stato di veglia abbia accentuato la perdita delle informazioni. Questi risultati sono in linea con la letteratura che si è occupata di chiarire il modo in cui il sonno influenza il consolidamento mnestico, ponendo l'attenzione sulla minore interferenza delle informazioni sensoriali permessa dallo stato di sonno. Secondo una famosa teoria sull'oblio, la continua codifica delle informazioni che avviene in veglia interferisce con le tracce mnestiche in formazione dopo un apprendimento, mentre il sonno avvantaggia la memoria fornendo una protezione da tali interferenze retroattive (Wixted, 2004). Coerentemente con questa teoria, diversi studi hanno mostrato come l'accuratezza nel richiamo delle tracce mnestiche sia migliore dopo una notte di sonno piuttosto che dopo una giornata di veglia (Payne *et al*, 2012; Gais, Lucas & Born, 2006; Carollo, Degasperi & Cellini, *Under Review*; Zhang, Whitehurst & Mednick, 2022). Questi risultati sono dunque a favore dell'idea che il sonno limiti il deterioramento della memoria dichiarativa, proteggendo le tracce dalle interferenze che ne impediscono il trasferimento in MLT, in linea con la teoria dell'interferenza. Dai risultati ottenuti in questa ricerca è evidente come sia presente un effetto del sonno nel processo di decadimento mnestico, che tuttavia non è spiegabile in termini di una facilitazione attiva nel richiamo, ma solo in termini di passiva protezione dal decadimento. Una differenza fondamentale, infatti, che tale ricerca presenta con gli studi citati è l'assenza di una differenza significativa nell'accuratezza nel richiamo tra le due condizioni. Storicamente, gli studi che hanno portato all'identificazione di un ruolo attivo del sonno nel consolidamento mnestico, come lo studio di Benson e Feinberg (1977) o, più recentemente quello di Payne e colleghi (2012), hanno mostrato che, a parità di tempo trascorso in veglia e in sonno, e quindi a parità di interferenza prodotta dalle informazioni che codifichiamo durante la veglia, si osserva una superiorità della condizione Sonno nell'accuratezza delle prestazioni mnestiche rispetto alla condizione Veglia (Effetto *Sleep-first*). Dai risultati ottenuti in questo studio, invece, una prima fase di consolidamento passata in sonno

non si traduce in una minore influenza negativa della veglia successiva, a dimostrazione dell'assenza di una stabilizzazione della memoria contro le interferenze future favorita dal sonno.

I nostri risultati non sono, tuttavia, isolati, ma risultano essere in accordo con quelli ottenuti in due recenti studi (Zhang *et al.*, 2022; Carollo *et al.*, *Under Review*) che, attraverso una procedura sperimentale sovrapponibile per condizioni e tempi di valutazione a quella utilizzata in questa ricerca, hanno mostrato migliori performance mnestiche dopo la notte di sonno, ma nessuna differenza tra le due condizioni nella prestazione ottenuta a 24 ore dall'apprendimento.

Lo studio di Zhang e colleghi (2022) utilizza un compito di *Word Paired Associates*, con codifica e test dopo 30 minuti a T1, dopo 12 ore a T2 e dopo 24 ore a T3. Da considerare che questo studio era caratterizzato da maggior controllo sperimentale, dal momento che i test e la registrazione polisonnografica avvenivano in laboratorio, sotto la supervisione degli sperimentatori, attraverso un EEG a 32 canali che ha permesso anche l'indagine di aspetti microstrutturale del sonno.

La ricerca di Carollo e colleghi (*Under Review*), invece, utilizza un compito di riconoscimento di immagini con valenza emotiva neutra e negativa, per osservare eventuali differenze nell'influenza che il sonno ha sul consolidamento in funzione della valenza dell'informazione codificata. Inoltre, questo studio prevede una registrazione polisonnografica con *Dreem Headband* aggiuntiva, la notte precedente alla codifica delle informazioni, che poteva avvenire la mattina o la sera del giorno successivo.

Le similitudini con questi studi sono interessanti se si considera che, nonostante l'indagine fosse sempre diretta alla memoria dichiarativa, il compito di apprendimento e il materiale mnestico utilizzato erano differenti, per la valutazione di componenti diverse della memoria dichiarativa. Questo dato è in contraddizione con le conclusioni di Payne e colleghi (2012), che sottolineano come gli effetti dell'esposizione a informazioni interferenti durante la veglia non sono gli stessi per tutte le forme di memoria dichiarativa: diversi studi hanno mostrato effetti selettivi del sonno sulla memoria dichiarativa emotiva (Hu, Stylos-Allan & Walker, 2006) e nella memoria semantica (Payne *et al.*,

2009). Questa contraddittorietà mette in luce, ancora una volta, la complessità intrinseca della relazione esistente tra sonno e consolidamento mnestico, maggiormente comprensibile se viene considerato il ruolo che le diverse componenti del sonno e dei singoli eventi associati ad esse possono avere sulle diverse componenti di memoria e come si intrecciano nell'influenzarle.

A questo proposito, è possibile osservare come i risultati sovrapponibili a livello comportamentale tra la nostra ricerca, lo studio di Zhang e colleghi (2022) e quello di Carollo e colleghi (*Under Review*) siano associati a differenze nei risultati delle misure macro e microstrutturali del sonno. Nel nostro studio, è presente una correlazione negativa tra la percentuale di tempo trascorsa in sonno REM e la prestazione mnestica nella condizione Sonno e, seppur non statisticamente significativa, anche nella condizione Veglia. Nello studio di Carollo e colleghi (*Under Review*) è invece presente una correlazione positiva tra la percentuale di sonno REM nella registrazione precedente alla codifica e maggiore prestazione mnestica, ma solo in relazione a memorie dichiarative con valenza negativa, a dimostrazione di un ruolo del REM nella codifica e stabilizzazione di informazioni dichiarative con valenza emotiva. Infine, nella ricerca di Zhang e colleghi (2022), nella condizione di Veglia era possibile osservare una maggior percentuale di SWS e, all'interno di esso, una correlazione positiva tra prestazione mnestica e maggior spettro di potenza nelle frequenze Theta e Delta, che potrebbe indicare una funzione specifica del SWS nel "salvare" quelle memorie soggette all'interferenza della veglia.

La correlazione negativa tra REM e richiamo di informazioni fattuali osservata nel presente studio potrebbe essere spiegata dalla maggior concentrazione di ACh che caratterizza il REM, neurotrasmettitore con importanza nota nel consolidamento a lungo termine di materiale emotivo (McGaugh, 2004). La maggior concentrazione di ACh del sonno REM sarebbe uno dei fattori che porta ad una minore efficienza nel consolidamento di memorie dichiarative neutre: il trasferimento delle informazioni dichiarative dall'ippocampo alle reti neocorticali, guidato dalle oscillazioni lente di SWS e prerequisito per la formazione di tracce mnestiche a lungo termine sembra infatti richiedere

un silenziamento dell'attività colinergica (Gais & Born, 2004b). All'opposto, l'assenza durante il sonno REM di adrenalina e noradrenalina, presenti nel NREM, sarebbe alla base della riattivazione degli aspetti emozionali della memoria (Walker & van Der Helm, 2009). Una maggior percentuale di tempo trascorsa in REM potrebbe aumentare i livelli di Ach a livello centrale e, verosimilmente, ridurre anche la percentuale di tempo che il soggetto trascorre nelle altre fasi del sonno, portando ad una maggior sensibilità all'interferenza per la memoria episodica con valenza emotiva neutra. Questo potrebbe riflettersi nella minor accuratezza nel richiamo di informazioni dichiarative a seguito dell'aumento della percentuale di tempo trascorso in REM evidenziata nella nostra ricerca, confermata anche dalla presenza di una maggior accuratezza nel riconoscimento di informazioni dichiarative con valenza negativa successiva ad una notte con maggior percentuale di sonno REM, come riscontrato da Carollo e colleghi (*Under Review*). Inoltre, a favore di queste supposizioni, è possibile considerare il dato di Zhang e colleghi (2022), che, nonostante si concentri su aspetti microstrutturali del sonno, non valutati negli altri due studi, permette di supporre la possibilità che singoli eventi caratteristici del SWS siano associati alla protezione delle memorie dichiarative senza valenze emotive.

Alla luce delle considerazioni sopra delineate e dei risultati contrastanti sul dibattito tra ruolo attivo del sonno nel consolidamento mnestico o protezione passiva all'interferenza da parte di altre informazioni, ad oggi non è ancora possibile escludere l'una o l'altra ipotesi. I risultati ottenuti da questa ricerca, tuttavia, forniscono un dato aggiuntivo che sottolinea come, nello studio del sonno, sia impossibile non considerare l'influenza delle varie componenti ed eventi del sonno e il loro lavoro in concerto sulle differenti tipologie di memoria, data la complessità che caratterizza sia il fenomeno del sonno che la funzione cognitiva mnestica. L'assenza di una relazione univoca tra stadi del sonno e componenti mnestiche è risultato di tale complessità e rivela la necessità di ulteriori ricerche.

La mancanza di differenza tra condizione Sonno e Veglia nella presente ricerca potrebbe essere spiegata dall'effetto *Time of Day*, per cui l'accuratezza nel richiamo immediato è maggiore nelle

condizioni di Veglia, quando l'apprendimento avviene con livelli di *arousal* più bassi (Kleinsmith & Kaplan, 1963); il miglior richiamo delle informazioni che caratterizza la condizione Veglia, visibile in Figura 3.3, seppur non significativo, potrebbe aver portato ad un più efficiente mantenimento delle informazioni fattuali durante la veglia successiva, avvicinando la prestazione nella condizione Veglia a quella osservata nella condizione Sonno. Un risultato simile nel richiamo immediato è stato osservato anche nello studio di Zhang e colleghi (2022), ma anche in questo caso non risultava essere statisticamente significativo.

In conclusione, nonostante non tutte le ipotesi che guidavano la nostra ricerca siano state confermate, è stato possibile osservare, ancora una volta, come l'accuratezza nella prestazione mnestica dichiarativa successiva ad una fase di sonno sia maggiore rispetto a quella osservabile dopo una fase di veglia. La mancanza di differenze nella prestazione mnestica a 24 ore dell'apprendimento, permette di confermare il ruolo del sonno nel proteggere informazioni mnestiche apprese dall'interferenza causata dallo stato di veglia, ma non quello di facilitatore attivo, che tuttavia non viene escluso. Sarebbe utile, per una maggior chiarezza in questo ambito, replicare lo studio aggiungendo la registrazione polisonnografica della notte precedente alla fase di codifica, sulla scia dello studio di Carollo e colleghi, così da avere maggiori dati sull'influenza che componenti del sonno possono avere nel preparare il cervello alla codifica dell'informazione.

Potrebbe essere utile, inoltre, accompagnare l'analisi della macrostruttura del sonno a quella della sua microstruttura, così da chiarire il ruolo che i singoli eventi EEG tipici delle fasi del sonno NREM e REM (fusi del sonno, Sw-R, etc.) hanno sul consolidamento e oblio dell'informazione appresa, che potrebbero spiegare in modo più esaustivo i risultati nelle prestazioni di richiamo. Questo aiuterebbe a chiarire maggiormente le relazioni tra memoria dichiarativa e sonno REM, in particolare della banda di frequenza Theta, prevalente in sonno REM e risultata legata a questo tipo di memoria (Fogel *et al.*, 2007), ma presente anche in SWS e associata a miglioramenti nel richiamo di informazioni dichiarative (Zhang *et al.*, 2022).

Altro fattore da tenere in considerazione è la definizione stessa di interferenza, considerata solitamente come la condizione in cui la mente rimane biologicamente attiva, rispetto a uno stato di quiescenza (Wixted, 2004). Come sottolineato da Zhang e colleghi (2022), in questi studi è dato per scontato che il periodo delle 12 ore di veglia rappresenti per il soggetto uno stato di interferenza rispetto al periodo di sonno, tuttavia, sarebbe più corretto aggiungere un'interferenza esterna e controllabile sperimentalmente, per isolare maggiormente l'effetto del sonno sull'interferenza retroattiva.

Utile potrebbe essere aggiungere alla polisonnografia una valutazione del livello di *arousal* presente al momento dell'apprendimento e del richiamo, per indagare se eventuali cambiamenti della prestazione possano essere spiegabili al livello di attività fisiologica, ad esempio attraverso la misura della conduttanza cutanea, tramite dispositivi portatili e utilizzabili a distanza e senza bisogno di assistenza dello sperimentatore.

Sebbene la presente ricerca non sia esente da limitazioni, legate principalmente al campione ristretto e allo scarso controllo che si ha sui soggetti, che tuttavia è compensabile dalla elevata validità ecologica permessa dal contesto naturale e dai relativamente pochi vincoli dati ai partecipanti nei tre giorni, dai risultati è possibile concludere che la *Dreem Headband*, associata a validi compiti di apprendimento e memoria, è in grado di fornire un'attendibile misura dell'influenza del sonno sulle prestazioni mnestiche, che andrebbe arricchita da più livelli di analisi che portino ad una valutazione esaustiva e risultati chiari e univoci sullo *sleep effect* per la memoria dichiarativa, confermato dal presente studio come una protezione degli apprendimenti dall'interferenza causata dalle numerose informazioni acquisite durante la veglia.



## BIBLIOGRAFIA

- Abad, V., & Guilleminault, C. (2012). Polysomnographic evaluation of sleep disorders. In M. Aminoff, *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology* (p. 727-762). Oxford: Elsevier Saunders.
- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiology international*, 29(9), 1153–1175.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and brain sciences*, 22(3), 425–489.
- Ambrosini, M. V., & Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep medicine review*, 5(6), 477-490.
- Ambrosini, M. V., Langella, M., Gironi Carnevale, U. A., & Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. III. The structure of postacquisition sleep in learning and nonlearning rats. *Physiology & behavior*, 51(2), 217-226.
- Ambrosini, M. V., Mariucci, G., Bruscelli, G., Colarieti, L., & Giuditta, A. (1995). Sequential hypothesis of sleep function. V. Lengthening of post-trial SS episodes in reminiscent rats. *Physiology & behavior*, 58(5), 1043–1049.
- Amilhon, B., Huh, C. Y., Manseau, F., Ducharme, G., Nichol, H., Adamantidis, A., & Williams, S. (2015). Parvalbumin Interneurons of Hippocampus Tune Population Activity at Theta Frequency. *Neuron*, 86(5), 1277–1289.
- Anaclet, C., Pedersen, N. P., Ferrari, L. L., Venner, A., Bass, C. E., Arrigoni, E., & Fuller, P. M. (2015). Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nature communications*, 6, 8744.
- Anolli, L., & Legrenzi, P. (2001). *Psicologia generale*. Bologna: Il Mulino.

Aristotele. (1973). *Parva Naturalia*. (R. Laurenti, Trad.) Bari: Laterza.

Arnal, P. J., Thorey, V., Debellemanniere, E., Ballard, M. E., Bou Hernandez, A., Guillot, A., Jourde, H., Harris, M., Guillard, M., Van Beers, P., Chennaoui, M., & Sauvet, F. (2020). The Dreem Headband compared to polysomnography for electroencephalographic signal acquisition and sleep staging. *Sleep*, 43(11).

Aschoff, J., & Wever, R. (1962). Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber. *Naturwissenschaften*, 49(15), 337-342.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273–274.

Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation*, Vol 2: 89-195.

Aton, S. J., Seibt, J., Dumoulin, M. C., Coleman, T., Shiraishi, M., & Frank, M. G. (2009). The sedating antidepressant trazodone impairs sleep-dependent cortical plasticity. *PloS one*, 4(7), e6078.

Axmacher, N., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 7), 1806–1817.

Baddeley, A. D., Hatter, J.E., Scott, D., Snashall, A. (1970). Memory and time of day. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22(4), 605-609.

Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component in working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G. A. Bower, *Recent Advances in Learning and Motivation* (p. Vol. 8: 47-89). New York: Academic Press.

Bahrick, H. P., Bahrick, P. O., & Wittlinger, R. P. (1975). Fifty years of memory for names and faces: a cross-sectional approach. *Journal of Experimental Psychology*, 104(1), 54–75.

- Barone, D., & Krieger, A.C. (2015). The Function of Sleep. *AIMS Neuroscience*, 2(2): 71-90.
- Barret, T., & Ekstrand, B.R. (1972). Effect of sleep on memory. III. Controlling for time-of-day effects. *Journal of Experimental Psychology*, 96(2), 321-327.
- Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G.F., & Zanchetti, A. (1958). Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. *Science*, 128(3314), 30–32.
- Batini, C., Magni, F., Palestini, G.F., Rossi, A., Zanchetti, A. (1959). Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Archives Italiennes de Biologie*, 97, 13-25.
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2007). *Neuroscience: Exploring the Brain-Third edition*. Filadelfia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893–897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck depression inventory-II*. San Antonio: TX: Psychological Corporation.
- Benson, K., & Feinberg, I. (1977). The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. *Psychophysiology*, 14(4), 375-384.
- Berger, H. (1929). Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.
- Berger, R. J., & Phillips, N.H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural brain research*, 69(1-2), 65–73.
- Berlyne, D. E., Borsa, D.M., Craw, M.A., Gelman, R.S., Mandell, E.E. (1965). Effects of stimulus complexity and induced arousal on paired-associate learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 4(4), 291-299.

- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 463, 121–137.
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in cognitive sciences*, 15(11), 527–536.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological research*, 76(2), 192–203.
- Bremer, F. (1935). Cerveau “isolé” et Physiologie du Sommeil. *Comptes Rendus de la Societe de Biologie*, 118: 1235–1241.13.
- Bremer, F. (1936). Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil. *Comptes Rendus de la Societe de Biologie*, 122: 460–464.
- Busby, K., & Pivik, R.T. (1993). Failure of high intensity auditory stimuli to affect behavioral arousal in children. *Pediatric Research*, 17:802-805.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., & Berman, S. R. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213.
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral cortex*, 6(2), 81-92.
- Buzsáki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of sleep research*, 7 Suppl 1, 17–23.
- Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, 25(10), 1073–1188.

- Buzsáki, G., Haas, H. L., & Anderson, E. G. (1987). Long-term potentiation induced by physiologically relevant stimulus patterns. *Brain research*, 435(1-2), 331-333.
- Camina, E., & Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Frontiers in pharmacology*, 8, 438.
- Campbell, I. G. (2009). EEG Recording and Analysis for Sleep Research. *Current Protocols in Neuroscience*, Vol. 49, Issue 1, Unit 10.2.
- Carney, C. E., Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Krystal, A. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2012). The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*, 35(2), 287–302.
- Carollo, G., Degasperi, G., & Cellini, N. (Under Review). The role of sleep and wakefulness in the recognition of emotional pictures. *Journal of Sleep Research*, METTI PAGINE
- Carskadon, M.A., & Dement, W.C. (1989). Normal human sleep. An overview. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement, *Principles and practices of sleep medicine*, 5th edition (p. 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Casagrande, M. (1998). La registrazione poligrafica del sonno. In M. Casagrande, & L. De Gennaro, *Psicofisiologia del sonno. Metodi e tecniche di ricerca* (p. 3-35). Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Cash, S.S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J. R., Bromfield, E., Eross, L., Halász, P., Karmos, G., Csercsa, R., Wittner, L., & Ulbert, I. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down state. *Science*, 324, 1084-1087.

Caulo, M., Van Hecke, J., Toma, L., Ferretti, A., Tartaro, A., Colosimo, C., Romani, G. L., & Uncini, A. (2005). Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 128(Pt 7), 1584–1594.

Cellini, N., Shimizu, R. E., Connolly, P. M., Armstrong, D. M., Hernandez, L. T., Polakiewicz, A. G., Estrada, R., Aguilar-Simon, M., Weisend, M. P., Mednick, S. C., & Simons, S. B. (2019). Short Duration Repetitive Transcranial Electrical Stimulation During Sleep Enhances Declarative Memory of Facts. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 123.

Cerasuolo M., Annunziata, M., Barbato, G., Conte, F., & Ficca, G. (2019). Fenomenologia del sonno: principi generali. In F. G. & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 3-36). Santarcangelo di Romagna (RN): Maggioli Editore S.p.A.

Chowdhury, I., Sengupta, A., & Maitra, S. K. (2008). Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 45(5), 289–304.

Cipolli, C. (1995). Symposium: cognitive processes and sleep disturbances: sleep, dreams and memory: an overview. *Journal of Sleep Research*, 4(1), 2-9.

Cirelli, C., & Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLoS Biology*, 6(8), e216.

Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.

Colquhoun, W. P., Blake, M. J. F., & Edwards, R. S. (1968). Experimental studies of shift-work I: A comparison of 'rotating' and 'stabilized' 4-hour shift systems. *Ergonomics*, 11(5), 437-453.

Dang-Vu, T. T., Bonjean, M., Schabus, M., Boly, M., Darsaud, A., Desseilles, M., Degueldre, C., Balteau, E., Phillips, C., Luxen, A., Sejnowski, T. J., & Maquet, P. (2011). Interplay between

spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15438–15443.

Datta, S. (2000). Avoidance Task Training Potentiates Phasic Pontine-Wave Density in the Rat: A Mechanism for Sleep-Dependent Plasticity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(22), 8607–8613.

Datta, S. (2006). Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep Biological Rhythms*, 4, 16–26.

Datta, S., Li, G., & Auerbach, S. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *The European journal of neuroscience*, 27(7), 1876–1892.

Datta, S., Mavanji, V., Ulloor, J., & Patterson, E. H. (2004). Activation of Phasic Pontine-Wave Generator Prevents Rapid Eye Movement Sleep Deprivation-Induced Learning Impairment in the Rat: A Mechanism for Sleep-Dependent Plasticity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(6), 1416–1427.

Datta, S., Siwek, D. F., Patterson, E. H., & Cipolloni, P. B. (1998). Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse*, 30(4), 409–423.

De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Review*, 7, 423-440.

Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9(4), 673–690.

- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86–104.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 114–126.
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, 88(1), 20-32.
- 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.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Memory: A Contribution to Experimental Psychology*. New York: Teachers College, Columbia University.
- Ego-Stengel, V., & Wilson, M. A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, 20(1), 1-10.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 1(1), 41–50.
- Ekstrand, B., Barrett, T., West, J., & Maier, W. (1977). The effect of sleep on human long-term memory. In R. Dunker-Colin, & J. McGaugh, *Neurobiology of sleep and memory* (p. 419-438). New York: Academic Press.
- Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M., Born, J., & Sara, S. J. (2008). Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learning & memory*, 15(4), 222–228.



- Eysenck, M.W (1977). *Human memory: Theory, research and individual differences*. Oxford, England: Pergamon Press.
- Fagioli, I., & Salzarulo, P. (1995). Psicologia e fisiologia del sonno. In S. Sirigatti, *Manuale di psicologia generale* (p. 97-154). Torino: UTET Università.
- Feinberg, I., & Floyd, T. C. (1979). Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*, 16(3), 283–291.
- Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., & Salzarulo, P. (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behavioural brain research*, 112(1-2), 159-163.
- Ficca, G., & Conte, F. (2019). Sonno, apprendimento e memoria. In G. Ficca, & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 197-228). Santarcangelo di Romagna: Maggioli S.p.A.
- Ficca, G., & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep medicine*, 5(3), 225–230.
- Finelli, L., Baumann, H., Norbély, A., & Achermann, P. (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*, 101, 523-529.
- Fischer, S., & Born, J. (2009). Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 35(6), 1586–1593.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(5), 1154–1165.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *Journal of sleep research*, 15(3), 250–255.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behavioral neuroscience*, 121(1), 1–10.

- Fogel, S., Smith, C., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioral Brain Research*, 180(1), 48-61.
- Franken, P., Dijk, D. J., Tobler, I., & Borbély, A. A. (1991). Sleep deprivation in rats: effects on EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. *The American journal of physiology*, 261(1 Pt 2), R198–R208.
- Frankland, P., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119–130.
- French, J., & Magoun, H.W. (1952). Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *A.M.A. archives of neurology and psychiatry*, 68(5), 591–604.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 13(3), 259–262.
- Gais, S., & Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(7), 2140–2144.
- Gais, S., & Born, J. (2004a). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learning & memory*, 11(6), 679–685.
- Garside, P., Arizpe, J., Lau, C. I., Goh, C., & Walsh, V. (2015). Cross-hemispheric Alternating Current Stimulation During a Nap Disrupts Slow Wave Activity and Associated Memory Consolidation. *Brain stimulation*, 8(3), 520–527.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2014). *Cognitive Neuroscience: the biology of the mind*. W.W. Norton & Company.

- Genzel, L., Kroes, M. C., Dresler, M., & Battaglia, F. P. (2014). Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends in neurosciences*, 37(1), 10–19.
- Giganti, F. (2019). Il sonno nel ciclo di vita. In G. Ficca, & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 89-111). Santarcangelo di Romagna: Maggioli S.p.A.
- Girardeau, G., Inema, I., & Buzsáki, G. (2017). Reactivations of emotional memory in the hippocampus-amygdala system during sleep. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1634-1642.
- Gott, J., Liley, D., & Hobson, J.A. (2017). Towards a Functional Understanding of PGO Waves. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 89.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11(3), 501–518.
- Grosvenor, A., & Lack, L.C. (1984). The effect of sleep before or after learning on memory. *Sleep*, 7(2), 155-167.
- Hassani, O. K., Lee, M. G., Henny, P., & Jones, B. E. (2009). Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(38), 11828–11840.
- Hendricks, J. C., Finn, S. M., Panckeri, K. A., Chavkin, J., Williams, J. A., Sehgal, A., & Pack, A. I. (2000). Rest in *Drosophila* is a sleep-like state. *Neuron*, 25(1), 129–138.
- Hill, S., & Tononi, G. (2005). Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. *Journal of neurophysiology*, 93(3), 1671–1698.

- Hobson, J.A. (1987). Neurobiologia e fisiopatologia del sonno e del sogno. *Discussion in Neuroscience*, Vol.2, n. 4.
- Hobson, J.A. (1990). Sleep and dreaming. *The Journal of Neuroscience*, 371-382.
- Hobson, J.A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(11), 803–813.
- Holmes, C., & Jones, B.E. (1994). Importance of cholinergic, GABAergic, serotonergic and other neurons in the medial medullary reticular formation for sleep-wake states studied by cytotoxic lesions in the cat. *Neuroscience*, 62(4), 1179-1200.
- Horne, J.A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97-100.
- Hu, P., Stylos-Allan, M., & Walker, M. P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychological science*, 17(10), 891–898.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78–81.
- Hutcheon, B., Miura, R. M., & Puil, E. (1996). Subthreshold membrane resonance in neocortical neurons. *Journal of neurophysiology*, 76(2), 683-697.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A.L., Quan, S.F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Ito, H., Yanase, M., Yamashita, A., Kitabatake, C., Hamada, A., Suhara, Y., Narita, M., Ikegami, D., Sakai, H., Yamazaki, M., & Narita, M. (2013). Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Molecular brain*, 6, 59.

- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 371-375.
- Jenkins, J.G., & Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *The American Journal of Psychology*, 35(4), 605–612.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature neuroscience*, 10(1), 100–107.
- John, J., & Kumar, V. M. (1998). Effect of NMDA lesion of the medial preoptic neurons on sleep and other functions. *Sleep*, 21(6), 587–598.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Jouvet, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique. *Archives Italiennes de Biologie*, 100, 125–206.
- Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physio]ogique. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, 153, 1024–1028.
- Kaiser, W., & Steiner-Kaiser, J. (1983). Neuronal correlates of sleep, wakefulness and arousal in a diurnal insect. *Nature*, 301(5902), 707–709.
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163–186.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A.J. (2013). *Principles of Neural Scienze*. The McGraw-Hill Companies.

- Karashima, A., Nakao, M., Katayama, N., & Honda, K. (2005). Instantaneous acceleration and amplification of hippocampal theta wave coincident with phasic pontine activities during REM sleep. *Brain research*, 1051(1-2), 50–56.
- Kemp, N., & Bashir, Z.I. (2001). Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Progress in neurobiology*, 65(4), 339–365.
- Kerkhofs, M., & Lavie, P. (2000). Frédéric Bremer 1892–1982: a pioneer in sleep research. *Sleep Medicine Review*, 4(5), 505–514.
- Kleinsmith, L.J. & Kaplan, S. (1963). Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *Journal of Experimental Psychology*, 65, 190-193.
- Kleitman, N. (1939). *Sleep and Wakefulness*. Chicago: The University of Chicago.
- Kokkinos, V., Koupparis, A.M., & Kostopoulos, G.K. (2013). An intra-K-complex oscillation with independent and labile frequency and topography in NREM sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7,163.
- Krapelin, E. (1903). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Siebente, vielfach umgearbeitete Auflage*. Leipzig, Germany: Barth Verlag.
- Kroes, M.C., & Fernández, G. (2012). Dynamic neural systems enable adaptive, flexible memories. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1646-1666.
- Kryger, M.H., Roth, T., & Dement, W.C. (2011). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier.
- Ktonas, P. Y., Bes, F. W., Rigoard, M. T., Wong, C., Mallart, R., & Salzarulo, P. (1990). Developmental changes in the clustering pattern of sleep rapid eye movement activity during the first year of life: a Markov-process approach. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(3), 136–140.

- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(30), 7111–7124.
- Lalli, N., Fionda, A. (1994). *L'altra faccia della luna. Il mistero del sonno. I problemi dell'insonnia*. Napoli: Liguori Editore.
- Lee, A. K., & Wilson, M.A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36(6), 1183-1194.
- Lisman, J., Yasuda, R., & Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nature reviewa*, 13(3), 169-182.
- Lopes Aguiar, C., Romcy-Pereira, R. N., Escorsim Szawka, R., Galvis-Alonso, O. Y., Anselmo-Franci, J. A., & Pereira Leite, J. (2008). Muscarinic acetylcholine neurotransmission enhances the late-phase of long-term potentiation in the hippocampal-prefrontal cortex pathway of rats in vivo: a possible involvement of monoaminergic systems. *Neuroscience*, 153(4), 1309–1319.
- Lumauig, G. (2001, Agosto 19). *Understanding Electroencephalogram (EEG) for Better Brain Health*. Tratto da Neuroo: <https://www.neeuro.com/blog/understanding-electroencephalogram-eeeg-for-better-brain-health>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2006). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current biology: CB*, 26(16), 2127-2136.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610–613.

- Mazzoni, G., Gori, S., Formicola, G., Gneri, C., Massetani, R., Murri, L., & Salzarulo, P. (1999). Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *Journal of sleep research*, 8(3), 185-188.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 102(3), 419–457.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review Neuroscience*, 27, 1-28.
- McGinty, D., & Harper, R. (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain research*, 101(3), 569-575.
- McKenna, J., Zielinski, M. R., & McCarley, R.W. (2017). Neurobiology of REM Sleep, NREM Sleep Homeostasis, and Gamma Band Oscillations. In S. Chokroverty, *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations. 4th Edition* (p. 55-77). New York: Springer Nature.
- McLean, P. D. (1969). Induced arousal and time of recall as determinants of paired-associate recall. *British Journal of Psychology*, 60(1), 57-62.
- Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature neuroscience*, 6(7), 697–698.
- Miyamoto, D., Hirai, D., Fung, C. C., Inutsuka, A., Odagawa, M., Suzuki, T., Boehringer, R., Adaikkan, C., Matsubara, C., Matsuki, N., Fukai, T., McHugh, T. J., Yamanaka, A., & Murayama, M. (2016). Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory. *Science*, 352(6291), 1315–1318.
- Mölle, M., Yeshenko, O., Marshall, L., Sara, S. J., & Born, J. (2006). Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *Journal of neurophysiology*, 96(1), 62-70.



- Monderer, R., Harris, S., & Thorpy, M. (2021). Chapter 51: Neurologic Aspects of Sleep Medicine. In M. Aminoff, & S. A. Josephson, *Aminoff's Neurology and General Medicine (Sixth Edition)* (p. 911-938). Oxford: Academic Press, Elsevier.
- Mongrain, V., Lavoie, S., Selmaoui, B., Paquet, J., & Dumont, M. (2004). Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in morningness-eveningness. *Journal of biological rhythms*, 19(3), 248-257.
- Monti, J.M. (1993). Involvement of histamine in the control of the waking state. *Life sciences*, 53(17), 1331-1338.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research*, 42(1), 201–206.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L. G., & Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149–1156.
- Morin, C.M. (1993). *Insomnia, psychological assessment and management*. New York: Guilford Press.
- Moroni, F., Nobili, L., Curcio, G., De Carli, F., Tempesta, D., Marzano, C., Gennaro, L., Mai, R., Francione, S., Lo Russo, G., & Ferrara, M. (2008). Procedural learning and sleep hippocampal low frequencies in humans. *NeuroImage*, 42(2), 911–918.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(4), 455–473.
- Mukhametov, L. M., Supin, A. Y., & Polyakova, I. G. (1977). Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. *Brain Research*, 134(3), 581–584.

- Muller, L., Chavane, F., Reynolds, J., & Sejnowski, T. J. (2018). Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(5), 255–268.
- Muto, V., & Ficca, G. (2019). Recenti evidenze sulle interazioni tra circadianità e omeostasi nella modulazione dei ritmi sonno-veglia e dei processi cognitivi. In G. Ficca, & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 295-321). Santarcangelo di Romagna: Maggioli S.p.A.
- Naitoh, P., Kales, A., Kollar, E. J., Smith, J. C., & Jacobson, A. (1969). Electroencephalographic activity after prolonged sleep loss. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 27(1), 2–11.
- Natale, V., & Cicogna, P. (2002). Morningness-eveningness dimension: Is it really a continuum? *Personality and Individual Differences*, 32(5), 809–816.
- Nauta, W.J. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *Journal of neurophysiology*, 9, 285-316.
- Naylor, E., Penev, P. D., Orbeta, L., Janssen, I., Ortiz, R., Colecchia, E. F., Keng, M., Finkel, S., & Zee, P. C. (2000). Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep*, 23(1), 87–95.
- Niethard, N., Ngo, H. V., Ehrlich, I., & Born, J. (2018). Cortical circuit activity underlying sleep slow oscillations and spindles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(39), E9220–E9229.
- Ognjanovski, N., Broussard, C., Zochowski, M., & Aton, S. J. (2018). Hippocampal Network Oscillations Rescue Memory Consolidation Deficits Caused by Sleep Loss. *Cerebral cortex*, 28(10), 3711-3723.

- Ognjanovski, N., Schaeffer, S., Wu, J., Mofakham, S., Maruyama, D., Zochowski, M., & Aton, S. J. (2017). Parvalbumin-expressing interneurons coordinate hippocampal network dynamics required for memory consolidation. *Nature communications*, 8(1), 1-14.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M., Guilleminault, C., & Vitiello, M.V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27:1255-1273.
- O'Neill, J., Senior, T. J., Allen, K., Huxter, J. R., & Csicsvari, J. (2008). Reactivation of experience-dependent cell assembly patterns in the hippocampus. *Nature neuroscience*, 11(2), 209–215.
- Öquist, O. (1970). *Kartläggning at individualla dygnsrytmer*. Goteborg, Sweden: Department of Psychology, University of Goteborg.
- Pandi-Perumal, S., Warren Spence, D., & BaHammam, A. (2014). Polysomnography: An Overview. In J. Pagel, & S. Pandi-Perumal, *Primary care sleep medicine. A practical guide*. (p. 29-42). New York, NY: Springer.
- Parmeggiani, P.L. (2005). Physiologic regulation in sleep. In M.H. Kyrger, T. Roth, & W.C. Dement, *Principles and practice of sleep medicine* (p. 185-191). Philadelphia: Elsevier.
- Patel, A. K., Reddy, V., & Araujo, J. F. (2021). *Physiology, Sleep Stages*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Payne, J. D., Schacter, D. L., Propper, R. E., Huang, L. W., Wamsley, E. J., Tucker, M. A., Walker, M. P., & Stickgold, R. (2009). The role of sleep in false memory formation. *Neurobiology of learning and memory*, 92(3), 327–334.
- Payne, J. D., Tucker, M.A., Ellenbogen, J.M., Wamsley, E.J., Walker, M.P., Schacter, D.L., & Stickgold, R. (2012). Memory for semantically related and unrelated declarative information: the benefit of sleep, the cost of wake. *PloS one*, 7(3), e33079.

- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia*. Padova: Coop. Libreria Editrice Universitaria di Padova.
- Pépin, J. L., Bailly, S., Mordret, E., Gaucher, J., Tamisier, R., Ben Messaoud, R., Arnal, P. J., & Mignot, E. (2021). Greatest changes in objective sleep architecture during COVID-19 lockdown in night owls with increased REM sleep. *Sleep*, 44(9), zsab075.
- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(5), 817-829.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *Journal of sleep research*, 17(1), 23–33.
- Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I., & Battaglia, F. P. (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neuroscience*, 12(7), 919-926.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 534-547.
- Poe, G. R., Nitz, D. A., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain research*, 855(1), 176–180.
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A.T., Léna, C., Paré, D. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(14), 6516–6519.
- Puentes-Mestril, C., Roach, J., Niethard, N., Zochowski, M., & Aton, S. J. (2019). How rhythms of the sleeping brain tune memory and synaptic plasticity. *Sleep*, 42(7), 1-14.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247(4945), 975–978.

- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*, 93(2), 681-766.
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., & Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395–401.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington DC: Public Health Service, US Government Printing Office.
- Ribeiro, S., Mello, C. V., Velho, T., Gardner, T. J., Jarvis, E. D., & Pavlides, C. (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), 10914–10923.
- Roach, J. P., Pidde, A., Katz, E., Wu, J., Ognjanovski, N., Aton, S. J., & Zochowski, M. R. (2018). Resonance with subthreshold oscillatory drive organizes activity and optimizes learning in neural networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(13), E3017–E3025.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current biology*, 14(3), 208-212.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(41), 9398-9405.
- Salzarulo, P., & Ficca, G. (2004). *La mente del sonno*. Roma: Laterza.
- Salzarulo, P., Gori, S., & Murri, L. (1998). Organizzazione e disorganizzazione del ritmo sonno-veglia. *Italian Journal of Neurological Science*, 19, S112-114.

- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257–1263.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479–1485.
- Schwartz, M., & Kilduff, T.S. (2015). The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *The Psychiatric clinics of North America*, 38(4), 615–644.
- Scoville, W., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Seibt, J., Richard, C. J., Sigl-Glöckner, J., Takahashi, N., Kaplan, D. I., Doron, G., de Limoges, D., Bocklisch, C., & Larkum, M. E. (2017). Publisher Correction: Cortical dendritic activity correlates with spindle-rich oscillations during sleep in rodents. *Nature communications*, 8(1), 1838.
- Shambroom, J. R., Fábregas, S. E., & Johnstone, J. (2012). Validation of an automated wireless system to monitor sleep in healthy adults. *Journal of sleep research*, 21(2), 221–230.
- Shammell, T.E., Arrigoni, E., & Lipton, J.O. (2017). Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 93(4): 747-765.
- Sharbrough, F., Chatrian, G.E., Lesser, R., Lüders, H., Nuwer, M., & Picton, T.W. (1991). American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 8(8):200-202.

- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21(5), 1123–1128.
- Siegel, J.M. (2001a). A tribute to Nathalie Kleitman. *Articles Italiennes de Biologie*, 139, 3-10.
- Siegel, J. M. (2001b). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294(5544), 1058–1063.
- Silverstein, L. D., & Levy, C. M. (1976). The stability of the sigma sleep spindle. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 40(6), 666-670.
- Sirota, A., & Buzsáki, G. (2005). Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. *Thalamus & related systems*, 3(4), 245–259.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 2065–2069.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Review*, 5(6), 491-506.
- Smith, C. T., & Fazekas, A. (1997). Amounts of REM sleep and stage 2 required for efficient learning. *Sleep*, 26,690.
- Squire, L.R., Genzel, L., Wixted, J.T., & Morris, R.G. (2015). Memory Consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a021766.
- Staresina, B. P., Bergmann, T. O., Bonnefond, M., van der Meij, R., Jensen, O., Deuker, L., Elger, C. E., Axmacher, N., & Fell, J. (2015). Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature neuroscience*, 18(11), 1679-1686.

- Stegnano, L. (2010). Sonno e sistema nervoso autonomo. In L. Stegnano, A. Angrilli, G. Buogo, D. Palomba, M. Sarlo, & V. Tucci, *Psicofisiologia. Dalla genetica comportamentale alle attività cognitive* (p. 51-67). Bologna: Zanichelli editore S.p.A.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106.
- Steriade, M., Contreras, D., & Amzica, F. (1994). Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends in neurosciences*, 17(5), 199–208.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(2), 246–254.
- Strecker, R. E., Morairty, S., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L. J., Rainnie, D. G., Portas, C. M., Greene, R. W., & McCarley, R. W. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural brain research*, 115(2), 183–204.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., McNaughton, B. L., & Fernández, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 756-761.
- Terzano, M.G., Parrino, L., Sherieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., Hirshkowitz, M., Mahowald, M., Moldofsky, H., Rosa, A., Thomas, R., & Walters, A. (2001). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*, 537-553.



- Tilley, A.J., Brown, S., Donald, M., Ferguson, S., Piccone, J., Plasto, K., & Statham, D. (1992). Human sleep and memory processes. In R.J. Broughton, & R.D. Ogilvie, *Sleep, arousal and performance* (p. 117-126). Boston: Birkhäuser.
- Tonetti, L., Fabbri, M., & Natale, V. (2009). Relationship between circadian typology and big five personality domains. *Chronobiology international*, 26(2), 337–347.
- Tonetti, L., & Fabbri, M. (2019). Ritmi biologici, regolazione del sonno e cronotipi. In G. Ficca, & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 37-66). Santarcangelo di Romagna (RN): Maggioli S.p.A.
- Tonetti, L., & Natale, V. (2019). La misurazione "ecologica" del sonno. In G. Ficca, & M. Fabbri, *Psicologia del sonno* (p. 463-472). Santarcangelo di Romagna: Maggioli S.p.A.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin*, 62(2), 143–150.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1): 49-62.
- Tryon, W., Bellak, A., & Hersen, M. (1991). *Activity measurement in psychology and medicine*. New York, USA: Plenum Press.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving, & W. Donaldson, *Organization of Memory* (p. 381–403). New York: Academic Press.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science (New York, N.Y.)*, 247(4940), 301–306.
- Van Dort, C.J., Zachs, D.P., Kenny, J.D., Zheng, S., Goldblum, R.R., Gelwan, N.A., Ramos, D. M., Nolan, M. A., Wang, K., Weng, F. J., Lin, Y., Wilson, M. A., & Brown, E. (2015). Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(2), 584–589.

- Vaughn, B.V., & Giallanza, P. (2008). Technical Review of Polysomnography. *Chest*, 134 (6), 1310-1319.
- Venner, A., Anaclet, C., Broadhurst, R.V., Saper, C.B., & Fuller, P.M. (2016). A Novel Population of Wake-Promoting GABAergic Neurons in the Ventral Lateral Hypothalamus. *Current Biology*, 26(16), 2137-2143.
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71, 249-259.
- Wagner, U., & Born, J. (2008). Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 11(1), 28-41.
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning and Memory*, 8(2), 112-119.
- Walker, M. P., & van Der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological bulletin*, 135(5), 731.
- Weissbourd, B., Ren, J., DeLoach, K.E., Guenther, C.J., Miyamichi, K., & Luo, L. (2014). Presynaptic partners of dorsal raphe serotonergic and GABAergic neurons. *Neuron*, 83(3), 645–662.
- Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Mölle, M., & Born, J. (2011). Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(5), 1563–1569.
- Witter, M. P., Wouterlood, F. G., Naber, P. A., & Van Haeften, T. (2000). Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 1–24.
- Wixted, J.T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annual review of psychology*, 55, 235–269.

Wright, K. P., Jr, Badia, P., & Wauquier, A. (1995). Topographical and temporal patterns of brain activity during the transition from wakefulness to sleep. *Sleep*, 18(10), 880–889.

Zhang, J., Whitehurst, L. N., & Mednick, S. C. (2022). The role of sleep for episodic memory consolidation: Stabilizing or rescuing? *Neurobiology of Learning and Memory*, 191, 107621.

Zoomer, J., Peder, R., Rubin, A.H., & Lavie, P. (1985). Mini Sleep Questionnaire for screening large populations for EDS complaints. In W. R. Koella, E. Ruther, & H. Schulz, *Sleep '84* (p. 467–470). Stuttgart, Germany: Gustav Fischer.





