



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Elaborato finale**

**Il ruolo del sonno nel consolidamento della memoria a  
lungo termine**

**The role of sleep in long-term memory consolidation**

*Relatore*

**Prof. Nicola Cellini**

*Laureando: Alessandro Neodo*

*Matricola: 2046324*

Anno Accademico 2023/2024



# Indice

1	Introduzione.....	1
2	Memoria .....	2
2.1	Tipi di memoria .....	2
3	Sonno.....	5
3.1	Modello del doppio processo.....	5
3.2	Architettura del sonno .....	6
3.2.1	Sonno NREM .....	6
3.2.2	Sonno REM.....	7
4	Relazione sonno-memoria .....	9
4.1	Ruolo passivo o nessun beneficio.....	9
4.2	Modello "one-to-one" (ipotesi del doppio processo).....	10
4.3	Modelli sequenziali .....	11
4.4	Active System Consolidation Hypothesis .....	11
4.5	Synaptic Homeostasis Hypothesis.....	13
4.6	Il ruolo dei ritmi .....	13
5	Problematiche nello studio della relazione sonno-memoria .....	16
5.1	Il sonno SWS ha davvero un ruolo attivo nel consolidamento mnestico? .....	16
5.2	Criticità e possibili miglioramenti nella metodologia di ricerca .....	17
6	Conclusione .....	20
7	Bibliografia.....	21



# 1 Introduzione

Il sonno rappresenta uno stato fisiologico comune a tutti gli animali, uomo incluso, al fine del recupero delle energie fisiche. Tuttavia, la ricerca si chiede se esistono delle caratteristiche specifiche di questo stato che giustifichino la condizione di vulnerabilità a cui l'animale si espone per molte ore al giorno che non siano soddisfabili da un semplice stato di veglia passiva. Tra i ruoli specifici del sonno più accreditati ci sono il consolidamento della memoria a lungo termine e la plasticità neurale.

Le prime ricerche sulla relazione tra sonno e memoria risalgono a un secolo fa con i primi lavori di Jenkins e Dallenbach (1924). Il tema si è però rivelato complesso e contraddittorio, sia per come è cambiata nel tempo la visione del sonno da stato uniforme a stato diviso in fasi, fino all'attuale concetto di fenomeni di sonno "locale" (cioè diversi nelle diverse aree del cervello, anche all'interno della stessa macro-fase di sonno), sia per la presenza di diverse forme di memoria (dichiarativa/non dichiarativa, relative a diversi sensi, neutre/emotive...) caratterizzate dal coinvolgimento di diverse aree cerebrali e differenti legami con le componenti del sonno, sia per difficoltà intrinseche alle modalità di ricerca. I risultati sono spesso discordanti e, per quanto la mole di ricerche che confermano un ruolo del sonno nel consolidamento mnestico aumenti, non è ancora definitivamente chiara la reale entità di questo ruolo (Cordi e Rasch, 2021).

In questo documento si partirà da un'introduzione relativa alla memoria e ai diversi modi in cui si articola e una presentazione delle caratteristiche e dell'architettura del sonno. Si procederà quindi a illustrare le ipotesi di ricerca presenti in letteratura e i principali risultati, che però spesso sono discordanti. Si andrà quindi a concludere con un capitolo dedicato alle problematiche della ricerca nell'ambito della relazione tra sonno e memoria e alle possibili modalità per mitigarle.

L'obiettivo di questo documento non è, ovviamente, di rappresentare una *review* esaustiva dei temi affrontati ma di fornire un'introduzione auto-contenuta sulle principali ipotesi, risultati e difficoltà nello studio del ruolo del sonno nel consolidamento della memoria a lungo termine.

## 2 Memoria

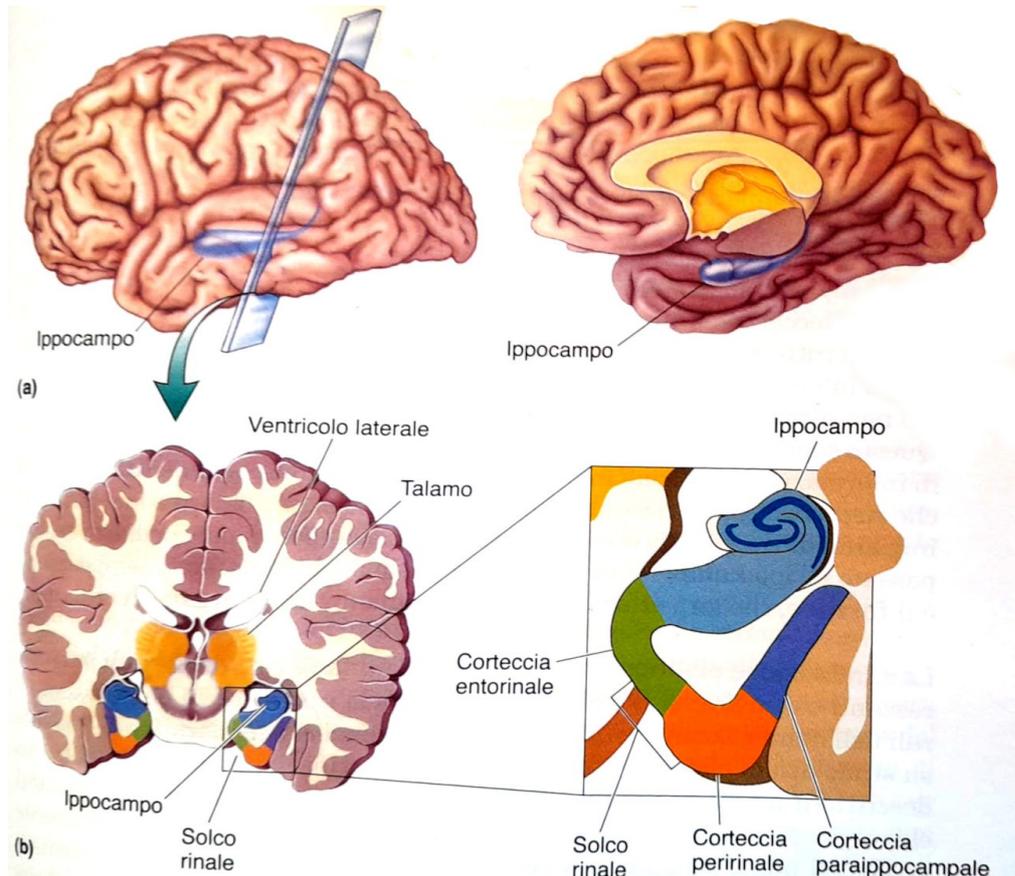
### 2.1 Tipi di memoria

La memoria è un'abilità fondamentale per la vita quotidiana, permettendo l'apprendimento di conoscenze e abilità e svolgendo anche un importante ruolo autobiografico, nella costruzione del Sè e nella pianificazione delle attività future.

Sulla base delle evidenze psicofisiologiche, la memoria viene normalmente suddivisa in tre tipi (Baddeley et al., 2021):

- *memoria sensoriale*: si tratta di un tipo di memoria a brevissimo termine che consente di dare continuità alla percezione, consentendo poi alle informazioni di essere estratte e passare agli stadi successivi di memoria;
- *memoria a breve termine (MBT)*: in ambito psicologico si indica come memoria a breve termine la capacità di mantenere piccole quantità di memoria, testata immediatamente o dopo un breve intervallo di tempo. Spesso si parla anche di *memoria di lavoro (ML)*, che però a differenza della MBT rappresenta un assunto teorico e indica un sistema che è anche in grado di manipolare le informazioni in MBT per permettere attività cognitive complesse. Tra i modelli di memoria di lavoro più importanti c'è quello multicomponentiale (Baddeley e Hitch, 1974), che suddivide la MBT in una componente verbale, detta *loop fonologico*, che da una parte conserva le informazioni per un intervallo limitato e dall'altra ha un meccanismo di ripasso che evita che decadano, e una seconda componente, detta *taccuino visuo-spaziale*, in grado di immagazzinare informazioni spaziali o visive (quali forme e colori);
- *memoria a lungo termine (MLT)*: indica un tipo di memoria che riguarda intervalli di ritenzione maggiori della MBT, già a partire da qualche ora, e secondo la classificazione indicata in (Squire, 1992) può essere a sua volta suddivisa in:
  - *memoria esplicita (dichiarativa)*: si tratta della forma di memoria per eventi o fatti per cui vi è coscienza. La memoria esplicita è a sua volta suddivisa in:
    - *memoria semantica*: riguarda la conoscenza generale del mondo, quale il significato delle parole e gli attributi sensoriali, e non include il contesto in cui l'informazione è stata appresa;
    - *memoria episodica*: riguarda il ricordo di episodi o eventi particolari, ed è quindi di natura autobiografica.
  - *memoria implicita (non dichiarativa)*: si tratta di una forma di memoria che deriva dall'esperienza diretta, ad esempio riflessi o associazioni emotive, e per cui non c'è bisogno di sforzo cosciente per il ricordo. Un tipo particolarmente importante di

memoria implicita è la memoria procedurale, che riguarda l'apprendimento di una risposta motoria in risposta a uno stimolo sensoriale e che viene appresa tramite apprendimento non-associativo (abituazione e sensibilizzazione) e apprendimento associativo (condizionamento classico e condizionamento operante).



**Fig. 2.1** – Strutture del lobo temporale mediale coinvolte nella formazione della memoria dichiarativa. (a) Visioni laterale e mediale che mostrano la localizzazione dell'ippocampo nel lobo temporale. (b) Sezione coronale del cervello che mostra l'ippocampo e la corteccia della regione mediale del lobo temporale. Da Bear et al., 2016.

Secondo la visione di Donald Hebb, la traccia di memoria a lungo termine (engramma) è costituita da tutti i neuroni corticali attivati da uno stesso stimolo. Tali gruppi di neuroni contemporaneamente attivi, detti assemblee cellulari, sono uniti da connessioni reciproche che, tramite un processo detto di consolidamento, vanno ad ottimizzare le connessioni reciproche fino al punto in cui l'attivazione di un singolo neurone andrebbe ad attivare tutta l'assemblea (Bear et al., 2016).

Il consolidamento può avvenire a due livelli:

- *consolidamento sistemico*: riguarda la redistribuzione della memoria a livello di strutture

cerebrali, in particolare tra ippocampo e corteccia. In questo senso una delle aree più importanti per la formazione delle memorie dichiarative è il lobo temporale, in particolare nella sua sezione mediale, le cui strutture chiave sono appunto l'ippocampo, la corteccia entorinale, la corteccia peririnale e la corteccia paraippocampale (si veda Fig. 2.1). Gli input all'area temporale mediale arrivano da aree associative della corteccia e di conseguenza contengono informazioni processate da parte di tutte le modalità sensoriali. L'ippocampo in particolare sembra svolgere un ruolo chiave nel vincolare le informazioni sensoriali con l'obiettivo di consolidare il ricordo e nella memoria spaziale per la localizzazione degli oggetti che hanno importanza per il comportamento (*ibidem*).

- *consolidamento sinaptico*: si svolge tramite due processi, uno di depressione a lungo termine (*long-term depression*, LTD) e uno di potenziamento a lungo termine (*long-term potentiation*, LTP), che si basa sulla scarica in contemporanea dei neuroni coinvolti con una bassa latenza ( $< 100$  ms), chiamata *spike-time-dependent plasticity* (STDP) (Staresina, 2024).

## 3 Sonno

Il sonno può essere definito 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 e Salzarulo, 1995). Questa definizione evidenzia come ci sia un parziale distacco dal mondo esterno e come si tratti di un fenomeno che ciclicamente si alterna con la veglia in maniera spontanea, senza bisogno di eventi esterni specifici. A tal proposito sono stati elaborati dei modelli per spiegare questa alternanza, uno dei quali, il modello del doppio processo (Borbély, 1982), verrà descritto più in dettaglio nel prossimo paragrafo.

### 3.1 Modello del doppio processo

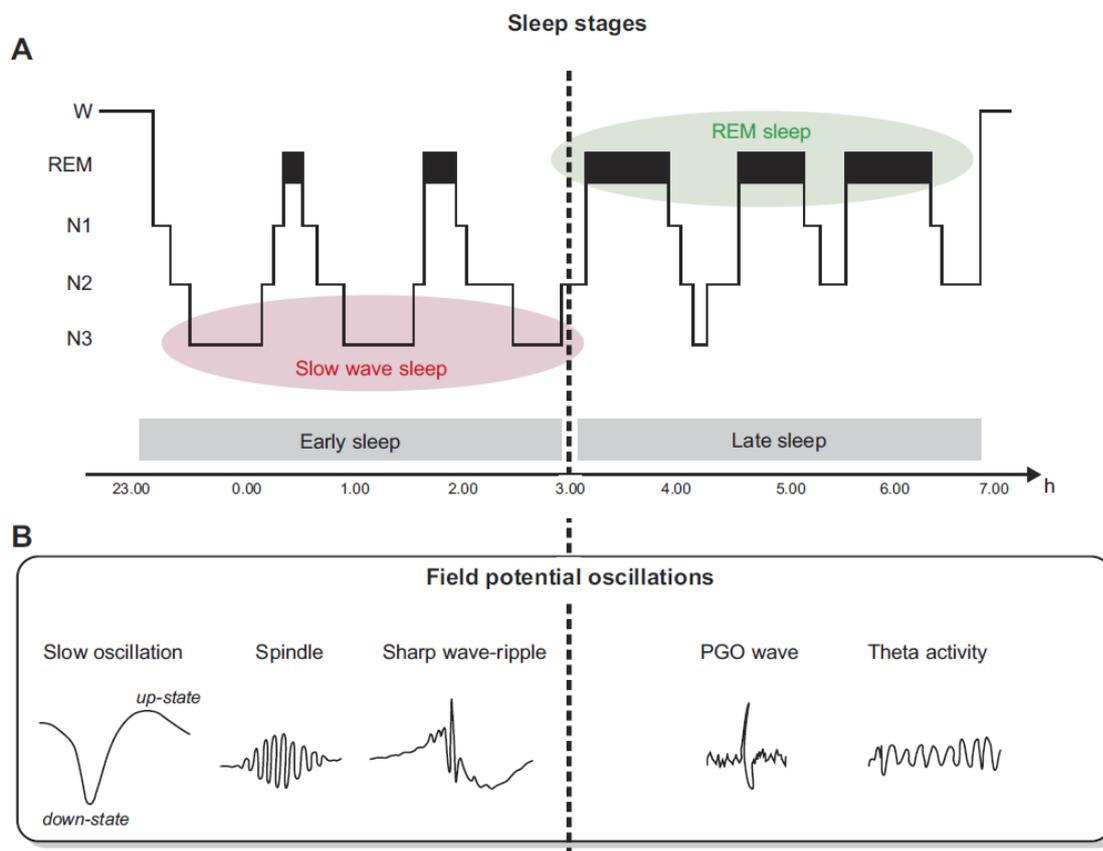
L'alternanza di sonno e veglia segue generalmente un ritmo di 24 ore, in linea con la durata del giorno terrestre e l'alternarsi di periodi di luce e buio. Si tratta cioè di un ritmo circadiano, come si definiscono quei ritmi biologici della durata compresa tra le 20 e le 28 ore. La proposta di Borbély (1982) è che il ritmo sonno-veglia sia regolato da due processi indipendenti, di cui uno di natura omeostatica detto Processo S e uno di natura circadiana detto Processo C, i quali interagiscono costantemente nell'arco delle 24 ore:

- *Processo S (omeostatico)*: questo processo rappresenta il "debito di sonno" accumulato e cresce durante le ore di veglia fino a raggiungere il culmine in corrispondenza dell'addormentamento, andando poi a decrescere durante il sonno fino a tornare ai valori di veglia. Costituisce quindi la pressione omeostatica all'alternanza dei due stati.
- *Processo C (circadiano)*: questo processo è controllato dal *pacemaker* circadiano ed è indipendente da quanto la persona abbia dormito, in quanto regolato da eventi esterni. I ritmi biologici seguono infatti un andamento ciclico che tende a ripetersi con una determinata regolarità temporale, che nel caso circadiano (a cui afferiscono oltre al ritmo sonno-veglia anche altri tra cui il ritmo della temperatura o di alcuni ormoni quali la melatonina) è di circa 24 ore. Gli studi sui ritmi biologici evidenziano che essi da una parte hanno da una parte un ritmo indipendente, detto di *free running* -che ad esempio nel caso del ritmo sonno-veglia è intorno alle 36 ore (24 di veglia e 12 di sonno)-, dall'altro possono essere influenzati da fattori esterni o ambientali detti *Zeitgeber* -tra i quali, nel caso circadiano, uno dei più importanti è l'alternanza luce-buio legata alla rotazione terrestre, captata principalmente dal nucleo soprachiasmatico (Ficca e Fabbri, 2019)-. Il processo C segue quindi un andamento sinusoidale nelle 24 ore raggiungendo una acrofase (cioè un massimo) nelle prime ore serali e una batifase (cioè un minimo)

nelle ore notturne.

## 3.2 Architettura del sonno

Oltre all'alternanza sonno-veglia, è possibile rilevare delle regolarità cicliche anche all'interno dell'episodio di sonno stesso, con la presenza di cicli, normalmente 4-6 per notte, ciascuno di durata compresa tra i 90 e i 120 minuti, suddivisi in due stati caratterizzati da specifici pattern elettroencefalografici (EEG), elettroculografici (EOG) ed elettromiografici (EMG). Tali stati, di cui si parlerà nei prossimi paragrafi, sono detti non-REM (NREM) e REM, e al loro interno è possibile registrare ulteriori microstati fasici a loro volta studiati anche nell'ambito del consolidamento della memoria a lungo termine (Fig. 3.1).



**Fig. 3.1** – Schema dell'architettura del sonno e dei principali eventi di interesse associati alle rispettive fasi del sonno. Da Rasch e Born, 2013.

### 3.2.1 Sonno NREM

Il sonno NREM (da non-REM) è a sua volta suddiviso in tre stadi diversi (Moser et al., 2009):

- *N1*: corrisponde all'addormentamento, in cui si ha un passaggio da uno stato di veglia rilassata in cui il tracciato EEG è caratterizzato da onde alfa (8-13 Hz) e theta (4-8 Hz),

riduzione del tono muscolare e movimenti oculari lenti (*Slow Eye Movements*, SEM). Occupa normalmente tra il 2.5% e il 5% dell'episodio di sonno;

- *N2*: in questo stadio le onde alfa si riducono fino a sparire mentre l'attività theta è presente per più di metà del tempo. Compaiono inoltre i complessi K (onde fasiche molto ampie il cui ruolo non è ancora chiaro) e i fusi del sonno (treni di onde a basso voltaggio e frequenza tra gli 11 e i 16 Hz);
- *N3*: rappresenta lo stato più profondo, caratterizzato da un EEG più sincronizzato, con onde ad alto voltaggio e bassa frequenza prevalentemente di tipo delta (< 4 Hz) e viene perciò definito sonno a onde lente (*Slow Waves Sleep*, SWS). Il tono muscolare è ulteriormente ridotto. Nel singolo ciclo di sonno, dallo stadio N3 si tornerà poi in N2 per andare in REM. Lo SWS è anche definito sonno di recupero o sonno "nucleare" ed è regolato principalmente su base omeostatica (Borbély, 1982).

Gli eventi associati al sonno NREM per cui esistono studi relativi al consolidamento della memoria sono (Paller et al., 2021):

- *Fusi del sonno (spindles)*: si tratta di treni di onde sincrone crescenti e decrescenti a 11-16 Hz di durata compresa tra 0.5 e 3 secondi. Sotto i 13 Hz vengono indicati come fusi "lenti", al di sopra come fusi "veloci". Hanno origine dal talamo, propagano in differenti aree neocorticali e rappresentano uno degli eventi caratterizzanti dello stadio N2.
- *Sharp-Wave/Ripples (SWR)*: sono onde veloci depolarizzate comprese tra i 70 e i 100 Hz che si originano nell'area CA1 dell'ippocampo. Questi eventi si presentano sia durante il SWS che durante la veglia.
- *Oscillazioni lente (Slow Oscillations, SO)*: sono oscillazioni del tracciato EEG di frequenza inferiore a 1 Hz che indicano l'attività neurale coordinata di ampie aree corticali. Sono caratterizzate dall'alternanza di periodi "down" di iperpolarizzazione, in cui l'attività dei neuroni piramidali e degli interneuroni è silenziata, e di periodi "up" di depolarizzazione in cui i neuroni corticali aumentano l'attività di scarica. Sono stati rilevati vari percorsi di propagazione delle SO, che riflettono diversi *pattern* di elaborazione delle informazioni.

### **3.2.2 Sonno REM**

Il sonno REM (da *Rapid Eye Movements*) presenta un EEG desincronizzato, con onde a basso voltaggio e frequenze miste, tipicamente alfa e theta. Presenta dei fenomeni fasici che lo caratterizzano e dei fenomeni tonici (Ficca e Fabbri, 2019).

Tra i fenomeni fasici si hanno:

- desincronizzazione dell'EEG, con prevalenza di theta e in parte di alfa;
- atonia muscolare.

Tra i fenomeni tonici si registrano invece:

- comparsa dei movimenti oculari rapidi, isolati o in *burst* (raffiche);
- movimenti improvvisi del corpo, in particolare degli arti;
- intense modificazioni neurovegetative, tra cui variazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, variazioni della pressione sanguigna e alterazioni dei meccanismi termoregolatori.

Il sonno REM risulta regolato prevalentemente su base circadiana. La durata dell'episodio REM varia dai 5-6 minuti nel primo ciclo del sonno fino ai 20 dell'ultimo.

Gli eventi associati al sonno REM per cui esistono studi relativi al consolidamento della memoria sono (Rasch e Born, 2013):

- *Onde theta*: sono periodi di attività sincronizzata a bassa frequenza (4-8 Hz), che rappresentano uno degli indicatori della fase di sonno REM tonico. La principale sorgente sembra essere l'area ippocampale CA1 ma sono coinvolte anche aree esterne all'ippocampo quali il septum. Nell'umano le onde theta sono presenti sia nell'ippocampo che nella neocorteccia, e compaiono anche in veglia.
- *Onde ponto-genicolo-occipitali (onde PGO)*: si tratta di scariche di attività sincronizzata che si propagano dal tegmento pontino al nucleo genicolato laterale e alla corteccia visiva. Nei topi e nei gatti si ha evidenza di un'associazione temporale con i movimenti oculari rapidi della fase REM, mentre nell'umano la loro presenza non è rilevabile dall'EEG, anche se stanno emergendo indizi della loro presenza da studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI).

## 4 Relazione sonno-memoria

In questo capitolo si andranno ad analizzare le principali ipotesi nell'ambito della relazione tra sonno e consolidamento della memoria a lungo termine. Alcune ipotesi come la *Active System Consolidation Hypothesis* hanno un approccio sistemico, ossia si concentrano sul funzionamento delle diverse aree cerebrali, mentre altre come la *Synaptic Homeostasis Hypothesis* sono invece di tipo neurobiologico. Ipotesi di diverso tipo non sono necessariamente in contrasto, anzi nel caso delle due ipotesi citate esistono evidenze che possano complementarsi (Paller et al., 2021).

### 4.1 Ruolo passivo o nessun beneficio

Nella loro rassegna della letteratura Ellenbogen e collaboratori (2006) tracciano le quattro principali ipotesi presenti in letteratura relative allo studio del consolidamento della memoria dichiarativa:

1. *Nessun beneficio*: secondo questa visione, il sonno non avrebbe nessun ruolo nel consolidamento della memoria dichiarativa, come dimostrato dal fatto che chi assume farmaci antidepressivi che inibiscono la fase REM è in grado di vivere una vita normale senza apparenti deficit di memoria, e che il miglioramento della memoria durante la notte sarebbe solo dovuto al trascorrere del tempo. Tuttavia, da una parte si rileva una mancanza di studi sistematici sul reale impatto dell'assenza della fase REM in quei pazienti, dall'altra gli studi condotti mettendo a confronto gruppi di veglia e gruppi sonno a parità di tempo sembrano indicare un miglioramento per i soli gruppi sonno, per quanto siano presenti processi di consolidamento anche durante la fase di veglia (Ellenbogen et al., 2006b).
2. *Protezione passiva*: secondo questa visione il miglioramento della memoria indotto dal sonno è legato a un fattore di protezione dalle interferenze sensoriali e non a un migliore consolidamento, non mostrando alcun miglioramento una volta che la persona sia stata esposta alle interferenze della veglia conseguente. Esistono però evidenze che l'interferenza dipenda dal tempo e abbia effetti maggiori se il periodo di veglia avviene subito dopo l'apprendimento (Rasch e Born, 2013).
3. *Consolidamento permissivo*: questa ipotesi, similmente alla precedente, indica che il sonno svolga un ruolo di protezione dalle interferenze ma prevede anche che questa protezione aiuti i normali processi di consolidamento a lavorare in maniera più efficace. Allo stato di sonno non viene quindi attribuita alcuna funzione speciale nel processo di consolidamento.

4. *Consolidamento attivo*: lo stato di sonno avrebbe delle caratteristiche uniche relativamente al consolidamento della memoria. Questo potrebbe dipendere dal sonno in sè, dalle sue fasi o da fenomeni locali.

I modelli presentati nei prossimi paragrafi presuppongono tutti un consolidamento permissivo o attivo. Infatti, nonostante le problematiche presenti nello studio della relazione tra sonno e memoria, molti studi registrano un effetto positivo del sonno che non può essere spiegato solo tramite una protezione passiva, anche quando potrebbe trattarsi di un effetto limitato o circoscritto a determinati casi (si veda il capitolo successivo per una trattazione più approfondita).

#### 4.2 Modello "*one-to-one*" (ipotesi del doppio processo)

Come sintetizzato in Ficca e Fabbri (2019), il modello "*one-to-one*" nasceva come primo tentativo di interpretare i risultati contraddittori che derivavano dallo studio di compiti di apprendimento dell'ambito della memoria dichiarativa o non dichiarativa negli stadi NREM e REM. Il modello presuppone una relazione uno-a-uno tra lo stadio NREM e la memoria dichiarativa e tra sonno REM e memoria procedurale, con l'eccezione per la componente emotigena della memoria dichiarativa, che necessiterebbe anche del sonno REM.

Questo approccio ha ricevuto sostegno nell'uomo specialmente negli studi che utilizzano il paradigma *night-half* (o *split-night*), che confronta l'apprendimento tra due gruppi, in cui uno svolge la fase di *training* la sera prima di dormire e viene poi testato dopo 3-4 ore di sonno, l'altro prima dorme 3 ore per soddisfare il bisogno di sonno N3, poi svolge la fase di *training* e viene infine testato dopo la seconda parte del sonno. Gli stadi N1 e N2 sono comparabili tra le due metà della notte, mentre a causa dei ritmi circadiani si ha una differenza nella durata degli stadi N3 e REM, per cui questo paradigma consente di evidenziare la differenza di consolidamento nelle due fasi (Rasch e Born, 2013). Ad es. in Plihal e Born (1997) le prestazioni ad un compito di memoria procedurale (disegno allo specchio), miglioravano solamente nella seconda metà della notte, più ricca di sonno REM, mentre le prestazioni a un compito di tipo dichiarativo (liste di parole) risultavano migliorare solo nel sonno precoce, più ricco di SWS.

Per quanto gli studi effettuati con il paradigma *night-half* forniscano evidenze a favore dell'ipotesi del doppio processo, dall'altra alcuni studi mostrano che anche task procedurali di adattamento visuomotorio e discriminazione visiva di *texture* registrano un miglioramento dovuto al SWS. Inoltre questo paradigma non analizza l'impatto dello stadio N2 sulla memoria. Infatti, pur essendo comparabile nella quantità tra le due metà della notte, sono presenti

differenze in termini di presenza di fusi del sonno, battito cardiaco e neuromodulatori come catecolamine e cortisolo. Vari studi dimostrano che la fase N2 e i fusi sono coinvolti nell'apprendimento motorio ma anche in quello verbale e visuospatiale (Rasch e Born, 2013). Infine è possibile che le relazioni tra sonno e memoria risentano della natura locale del sonno e siano pertanto osservabili solamente analizzandone la distribuzione topografica (Ficca e Fabbri, 2019).

### **4.3 Modelli sequenziali**

Secondo l'ipotesi sequenziale, la formazione della memoria necessita della successione di fasi NREM e REM, che invece di riguardare forme diverse di memoria, agirebbero in sequenza. Durante il sonno SWS le tracce di memoria non-adattive verrebbero indebolite e le risposte adattive verrebbero rafforzate, mentre durante la fase REM, le risposte adattive andrebbero invece a integrarsi con gli schemi di conoscenza esistenti. In letteratura sono presenti studi che sembrano dimostrare il modello sequenziale nei ratti, in cui l'apprendimento in un *two-way active avoidance task* correlava positivamente con il numero di cicli NREM-REM portati a termine e negativamente con cicli interrotti subito dopo il SWS, in cui da ipotesi le tracce vengono indebolite (per una *review* si veda Rasch e Born, 2013).

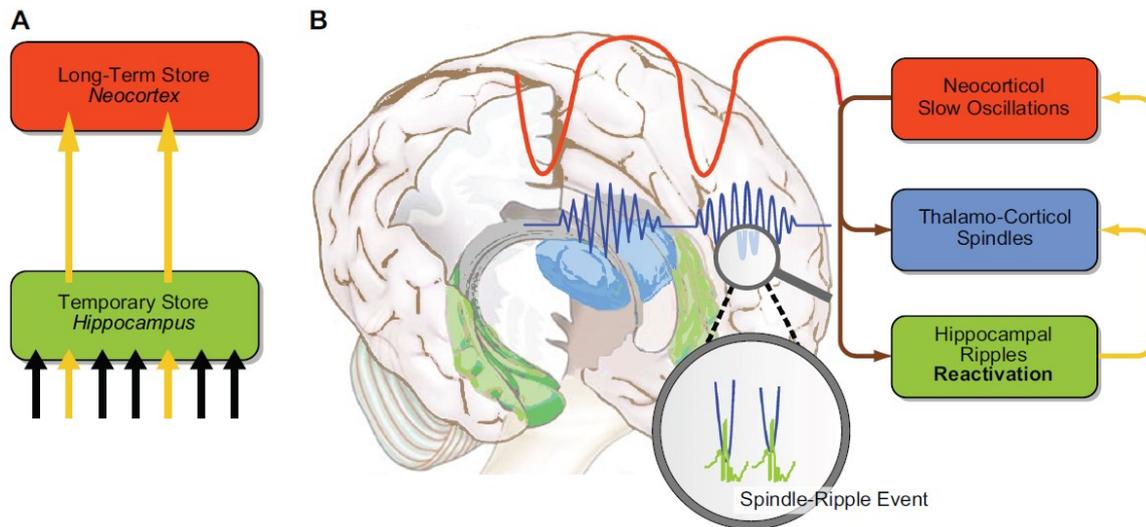
Alcune evidenze sono emerse anche da studi sull'uomo, per quanto l'ipotesi sia stata raramente soggetta a test diretti. Uno studio di Ficca e collaboratori (2000) ha eseguito un test diretto sottoponendo i soggetti all'apprendimento di una lista di parole nelle condizioni di sonno indisturbato, sonno frammentato (in cui il soggetto era svegliato dopo 10 minuti dall'ingresso in sonno REM, creando così una discontinuità nel sonno ma il mantenimento dei cicli) e sonno disorganizzato in cui il soggetto era svegliato dopo 40 minuti dall'addormentamento, impedendo quindi il completamento del ciclo. Le performance nelle prime due condizioni erano comparabili, mentre nella terza erano significativamente peggiori, in linea con la teoria.

### **4.4 *Active System Consolidation Hypothesis***

Come suggerisce il nome, questa ipotesi assume che il sonno svolga un ruolo attivo nel consolidamento mnestico tramite la riattivazione (*replay*) delle tracce apprese di recente. Secondo questa teoria l'ippocampo sarebbe un magazzino iniziale in grado di apprendere velocemente memorie episodiche tramite un'elevata plasticità neurale, mentre la neocorteccia costituirebbe un magazzino di memoria a lungo termine in grado di apprendere più lentamente e solo attraverso molteplici ripetizioni. Il consolidamento avverrebbe quindi tramite la riattivazione delle rappresentazioni presenti nell'ipotalamo che andrebbero a co-attivare quelle

presenti nella neocorteccia, trasferendovi l'informazione (Klinzing et al., 2019).

In particolare, ciò avverrebbe durante le oscillazioni lente del SWS e le SWR che andrebbero a riattivare le memorie dell'ippocampo per permetterne l'integrazione con le aree corticali della memoria a lungo termine, tramite una trasformazione qualitativa che consentirebbe un consolidamento a livello di sistema, mentre il sonno REM agirebbe nel consolidamento a livello di sinapsi (Rasch e Born, 2013, Fig.4.1).



**Fig. 4.1** – Rappresentazione del modello proposto dall'Active System Consolidation Hypothesis che evidenzia il ruolo di ippocampo e neocorteccia e l'influenza dei fenomeni che avvengono durante il SWS. Da (Rasch e Born, 2013)

La riattivazione dell'ippocampo con la presenza di fusi si manifesta non solo durante il sonno ma anche durante la veglia quieta o i periodi di riposo durante l'esecuzione dei task, e sembra collegata al recupero di informazioni dalla memoria a breve termine e presa di decisione dipendente dalla memoria. Inoltre è caratterizzata da un incremento dell'attività colinergica, che sopprime gli output dall'area CA1, mentre durante il SWS tale attività è minima. Di conseguenza durante il sonno il flusso di informazione è prevalentemente dall'ippocampo alla corteccia, mentre durante la veglia vale il contrario (Klinzing et al., 2019). Sembra tuttavia che la riattivazione durante il sonno e quella durante la veglia abbiano funzioni differenti. Ad esempio, in uno studio tramite EEG intracranico relativo all'attività nella banda gamma in un compito che riguardava l'apprendimento di immagini di case e paesaggi è emerso che, pur essendo presente sia in veglia che in sonno una successiva riattivazione, solo quella causata dai *ripple* provenienti dall'ippocampo era predittiva della performance di memoria (Aly et al., 2022). La riattivazione durante il sonno sembra quindi essere legata più di quella di

veglia al consolidamento sistemico ippocampo-neocorteccia, che potrebbe essere causato non dal *replay* in sè ma dal fatto che questo avvenga durante fenomeni di SWS quali fusi, SWR e SO (Brodt et. Al., 2023).

Per evitare di sovraccaricare il sistema, inoltre, la riattivazione durante il sonno dovrebbe essere selettiva. Tra i fattori identificati risultano l'apprendimento esplicito (che tenderebbe quindi a favorire la memoria dichiarativa), la rilevanza di un ricordo per i piani futuri dell'individuo e, con risultati più contraddittori, la forza della traccia iniziale, eventualmente con connotazioni emotive (Rasch e Born, 2013).

#### **4.5 *Synaptic Homeostasis Hypothesis***

L'ipotesi dell'omeostasi sinaptica (SHY) afferma che la funzione fondamentale del sonno consista nel ripristinare l'omeostasi sinaptica per cui, a fronte di un rafforzamento delle sinapsi a seguito dell'apprendimento durante la veglia, per consentire la plasticità neuronale è necessario un periodo di indebolimento delle sinapsi potenziate durante l'apprendimento (Tononi e Cirelli, 2014). Questo sia per ridurre il dispendio energetico, dato che più frequentemente un neurone scarica più energia consuma, sia perchè per essere efficace in termini informativi l'attività neurale deve essere limitata alle "coincidenze sospette" che si verificano con probabilità diversa dal caso, in modo da aumentare il rapporto segnale/rumore facendo scomparire i collegamenti spuri dati dalle sinapsi più deboli.

La SHY afferma quindi che per avere plasticità neurale i neuroni devono soddisfare alcuni comportamenti:

- generare un aumento dell'attività sinaptica durante l'apprendimento;
- l'aumento dell'attività sinaptica deve avvenire prevalentemente durante la veglia, quando si ha contatto con l'ambiente reale, e non durante il sonno, quando dall'ambiente si è disconnessi;
- la rinormalizzazione dell'attività sinaptica (cioè l'indebolimento delle sinapsi attivate) deve avvenire durante il sonno proprio in virtù della disconnessione sensoriale che caratterizza questo stato, che consente al cervello di ottimizzare la conoscenza statistica globale dell'ambiente senza essere influenzato da ulteriori input.

#### **4.6 Il ruolo dei ritmi**

In questa sezione si riporteranno in maniera sintetica le evidenze dei diversi ritmi cerebrali nel consolidamento. Come illustrato da Staresina (2024) ad essere importanti sono non solo i ritmi in sè ma anche come i diversi ritmi interagiscono tra di loro, il che può generare effetti sia a livello sistemico che sinaptico:

- *Attività a onde lente (slow-wave activity, SWA)*: la SWA è l'unione di due ritmi diversi del sonno NREM, uno talamico da 1-4 Hz e le SO corticali, di frequenza minore a 1 Hz. Sia l'intensità che la densità temporale della SWA durante il sonno risultano essere correlate positivamente con il consolidamento della memoria dichiarativa e il miglioramento di task procedurali (Puentes-Mestril et al., 2019). A livello sistemico le onde si propagano lungo la corteccia attraverso un asse rostro-caudale, il che potrebbe favorire la plasticità attraverso aree corticali diverse, mentre a livello sinaptico non è ancora chiaro se il consolidamento avvenga per rafforzamento o indebolimento delle sinapsi.
- *Fusi del sonno talamo-corticali*: per quanto principalmente ne sia stata enfatizzato il collegamento con altre funzioni, quali processi sensoriali e intelligenza, anche per gli *spindles* è stato rilevato un collegamento con il consolidamento mnestico. Per quanto si tratti di un fenomeno più frequente durante lo stadio N2, ad essere rilevante per la memoria è la frequenza con cui si verificano durante le SO, per quanto nell'analisi del fenomeno occorra tenere conto che tale frequenza è molto variabile tra individui ed esistono diversi tipi di *spindles*. In particolare, sono stati registrati miglioramenti nell'apprendimento di coppie di parole, visuospatiale, episodico e procedurale (Paller et al., 2021).
- *SWR ippocampali*: i *replay* delle *place cells* ippocampali, che secondo ipotesi come la *active system consolidation* hanno un ruolo nel consolidamento mnestico, sono prevalentemente osservate in contemporanea a SWR sia in veglia che in sonno e sono stati registrati effetti sulla memoria sia negativi, in caso di disturbo degli SWR, sia positivi in caso di un loro aumento artificiale (Paller et al., 2021). Si ritiene che gli SWR agiscano in congiunzione con altri fenomeni fisiologici quali gli *spindles*, in quanto per poter consolidare gli engrammi tramite STDP serve una maggiore precisione temporale di quella presentata dalla durata del fuso in sé. Manipolazioni sperimentali sui ratti hanno in effetti dimostrato che la rottura dell'accoppiamento *spindle-ripple* riduce le interazioni corticali e diminuisce il consolidamento mnestico (Staresina, 2024).
- *ritmi theta ippocampali*: i ritmi theta registrati in veglia favoriscono la codifica di nuove informazioni e sono associati a plasticità sinaptica a livello ippocampale. La stimolazione dell'area CA1 può indurre LTP o LTD in base alla coincidenza con picchi positivi o negativi del ritmo theta, così come LTP o LTD dipendono dalle differenze di fase dei neuroni pre- e post-sinaptici (Rasch e Born, 2013). Nell'ambito del sonno, sono presenti studi che mostrano come l'attività theta durante un *nap* predica il

miglioramento della memoria emotiva nell'umano, mentre studi sui ratti su apprendimento di paure mostrano un incremento nella coerenza tra l'attività theta dell'ippocampo e dell'amigdala nel sonno REM susseguente e che tale incremento sia un predittore delle performance di memoria (Puentes-Mestril, 2019).

- *onde PGO*: questo tipo di onde sono state prevalentemente studiate nei roditori in quanto non sono di facile osservazione nell'EEG umano, anche se la loro presenza sembra indicata da studi fMRI (Rasch e Born, 2013). Gli studi sui roditori hanno dimostrato un aumento di onde PGO nel sonno REM dopo un training di evitamento attivo e si è visto che manipolando la generazione di queste onde si è verificato un legame causale nella promozione del consolidamento. Le onde PGO durante il REM hanno una specifica relazione di fase con i ritmi theta dell'ippocampo, mostrando come anche nel sonno REM l'attività delle diverse aree cerebrali sia sincronizzata da ritmi multipli (Puentes-Mestril et al., 2019).

## 5 Problematiche nello studio della relazione sonno-memoria

### 5.1 Il sonno SWS ha davvero un ruolo attivo nel consolidamento mnestico?

Come indicato nel capitolo precedente, in letteratura sono presenti teorie discordanti che spaziano da chi sostiene che il sonno abbia un ruolo nullo nel consolidamento mnestico a teorie secondo cui esso sia uno stato con un ruolo attivo e specifico in tale processo. Una recente *review* di Cordi e Rasch (2021) evidenzia come allo stato attuale molti degli esperimenti che sostenevano le diverse teorie, quando replicati, abbiano dato risultati molto più limitati di quanto inizialmente sembrasse. Di seguito verranno riportati alcuni esempi relativi ai diversi punti sollevati dagli autori.

In una loro *review*, Ellenbogen e collaboratori (2006), analizzando le possibili ipotesi sul consolidamento della memoria dichiarativa, arrivavano a concludere che il sonno svolgesse un ruolo attivo, anche alla luce di un importante esperimento condotto sulla base del paradigma di interferenza AB-AC. In questo paradigma i soggetti venivano suddivisi in base alla condizione sonno durante la notte/veglia durante il giorno e all'interno di ciascun gruppo metà dei soggetti veniva sia istruita a imparare delle coppie non correlate  $AiBi$  sia delle coppie interferenti  $AiCi$  per essere poi testati sulle coppie originali  $AiBi$ . I risultati indicavano da una parte una leggera protezione dal deterioramento della memoria e dall'altra un ruolo protettivo dalle interferenze successive. Un ulteriore gruppo sperimentale, dopo un training simile svolto la sera e testato dopo 24 ore di veglia o includendo una notte di sonno mostrava risultati simili, indicando un vantaggio nella resistenza all'interferenza della condizione sonno anche dopo un giorno. Tuttavia, come riportato da Cordi e Rasch (2021), recenti tentativi di replicare l'esperimento sono falliti, sia con un disegno sperimentale simile (Bailes et al., 2020), sia con un disegno sperimentale entro soggetti (Pöhlchen et al., 2020).

Un altro aspetto è relativo al consolidamento dei ricordi aventi valenza emotiva o comunque rilevante. Alcuni studi mostrano un miglioramento nella riattivazione dei ricordi con valenza emotiva. Ad esempio in Cairney et al., (2014), citato in Paller et al., (2021), i partecipanti sono stati istruiti, secondo il paradigma *Targeted Memory Reactivation* (TMR), ad associare delle immagini a dei luoghi, e metà delle immagini presentate venivano poi riattivate durante lo SWS attraverso suoni semanticamente collegati. Si è visto che il tempo totale trascorso in SWS era un predittore dell'aumento di velocità nel riconoscimento spaziale per le sole immagini aventi valenza emotiva negativa, mentre non si è riscontrato miglioramento per l'accuratezza nel riconoscimento spaziale. Studi riportati in (Cordi e Rasch (2021) mostrano un

aumento nella precisione del riconoscimento di immagini emotive in seguito a una notte di sonno (Hu et al., 2006) o nel riconoscimento di elementi emotivi in primo piano rispetto a sfondi neutri dopo un *nap* (Alger et al., 2018). Tuttavia, recenti meta-analisi (Lipinska et al., 2019; Schäfer et al., 2020) riportano effettivi significativi del sonno solamente in condizioni specifiche (ad es. con l'uso del paradigma di rievocazione libera) o solo in una minoranza di studi, per cui il reale ruolo del sonno sul consolidamento delle memorie emotive sembra non presentare un'evidenza sufficientemente forte o generalizzabile.

Approcci quali la *Active System Consolidation Hypothesis* assumono che la riattivazione delle tracce di memoria sia fondamentale per il trasferimento dei ricordi dall'ippocampo (un'area di apprendimento veloce ma labile) alla neocorteccia (area di apprendimento lento ma di lungo periodo; Rasch e Born, 2013). A tal riguardo esistono prove sia a livello neurofisiologico sia durante il sonno che in veglia (Schreiner e Staudigl, 2020), sia a livello comportamentale, ad esempio tramite il paradigma TMR durante lo SWS per cui è riscontrabile un effetto robusto, pur se piccolo o medio, ma anche un *publication bias* che predilige i risultati positivi (Hu et al. 2020).

Gli esempi di cui si è discusso rappresentano solo una piccola parte della discussione ma indicano già alcune problematiche che si riscontrano nella ricerca e che verranno analizzate più nel dettaglio nel prossimo paragrafo.

## 5.2 Criticità e possibili miglioramenti nella metodologia di ricerca

Una *review* di Németh e collaboratori (2023) analizza in dettaglio le diverse criticità che si presentano negli studi sulla relazione tra sonno e memoria, proponendo degli accorgimenti per migliorare la qualità della ricerca. Vengono individuate tre aree di intervento:

- *Disegno sperimentale*: il problema in questo caso è di garantire l'effettiva misurazione dell'effetto del sonno e per fare questo bisogna eliminare altri fattori confondenti quali:
  - *Orario di training e di test*: come discusso a riguardo del modello del doppio processo, il sonno risente di un effetto circadiano, ma lo stesso vale anche per memoria e apprendimento (Barner et al., 2019) e per il rilascio di ormoni come l'ormone della crescita e il cortisolo (Payne et al., 2008). Di conseguenza nella pianificazione sperimentale può essere opportuno tenere conto di queste caratteristiche: in un disegno sperimentale in cui tra *training* e test passino 12 ore di sonno (notturno) o veglia (durante il giorno) si dovrebbero aggiungere anche due condizioni solo-sera e solo-mattina; in alternativa si può analizzare il sonno durante il giorno o i *nap*; o ancora si può valutare l'inserimento di un gruppo in deprivazione di sonno, eventualmente posticipando il test di 24-48 ore per permettere il recupero

del sonno.

- *Interventi di cura e patologie del sonno*: a volte gli studi che coinvolgono pazienti con patologie del sonno si limitano a confrontare soggetti sani e malati durante la notte, e in maniera simile studi sull'effetto di interventi (ad es. farmacologici) sul sonno confrontano il gruppo sperimentale e di controllo solo durante la notte. Per poter determinare se l'effetto misurato è veramente legato al sonno sarebbe invece opportuno avere dei gruppi veglia che ricevano lo stesso trattamento sperimentale dei gruppi sonno, ossia avere un design [Sonno vs. Veglia] x [Sperimentale vs. Controllo].
- *Intervallo prima del sonno*: per determinare se il ruolo del sonno nel consolidamento è passivo o attivo è necessario poter discriminare se il sonno svolge esclusivamente un ruolo di riduzione dell'interferenza. In tal caso sarebbe indifferente se il sonno si verificasse prima o dopo il periodo di veglia, laddove nel caso attivo ci si aspetta che il sonno prima della veglia migliori le prestazioni più che il caso opposto. In questo caso il design sperimentale dovrebbe essere su un intervallo di 24 ore [Notte di sonno vs. 24h di veglia] x [Apprendimento di mattina vs. sera].
- *Caratteristiche dei task e loro misura*: in questo caso i fattori individuati sono:
  - *Composizione dei task*: come si è visto anche negli esempi del paragrafo precedente, talvolta emergono risultati sperimentali per determinati task oppure si riscontrano effetti diversi in base a come l'informazione viene codificata (ad es. spaziale vs. emotiva). Nel disegno sperimentale è quindi importante tenere conto di questi fattori e, se possibile, utilizzare task che coinvolgano processi cognitivi diversi (ad es. rievocazione libera, rievocazione guidata, riconoscimento) in modo da evidenziare gli effetti del sonno su ciascuno di questi elementi.
  - *Baseline e criteri di apprendimento*: nel determinare l'effettivo miglioramento è importante individuare correttamente la baseline e prestare attenzione a che la non si generino effetti pavimento o soffitto, in cui la *baseline* è rispettivamente troppo bassa o troppo alta, andando a falsare l'affidabilità dei test.
  - *Effetti di affaticamento*: le procedure di training spesso richiedono la presentazione continuativa degli stessi stimoli o lunghi periodi di memorizzazione, il che può portare a un effetto di inibizione reattiva, fenomeno dovuto all'accumularsi della fatica e che causa un declino della performance cognitiva o motoria (Török et al., 2017). In questo caso la performance del test immediatamente al termine del periodo di *training* può risultare minore del reale livello di apprendimento, e se il

confronto viene fatto tra questo test e il test eseguito dopo un periodo di sonno si può avere il rilevamento di un miglioramento fittizio, generato semplicemente dal recupero dovuto al passare del tempo. In questi casi la soluzione può consistere nel concedere un breve periodo di riposo prima del primo test o nell'alternare brevi periodi di apprendimento a periodi di riposo più lunghi.

- *Analisi dei dati*: come visto nel paragrafo precedente, si riscontrano problemi nella replicabilità dei risultati. Di seguito alcuni fattori legati all'analisi dei dati:
  - *Potenza statistica*: i gruppi sperimentali tendono ad avere un numero limitato di partecipanti, tipicamente sotto i 20 a causa di difficoltà nel reperimento dei soggetti o per la complessità del disegno sperimentale. Il rischio in questo caso è di avere una potenza statistica molto bassa che impedisca di trarre conclusioni. Una soluzione basilare consiste nel calcolare la dimensione dei gruppi di partecipanti in base all'*effect size* atteso (si veda ad es. Cordi e Rasch, 2023). In tal caso, anche l'assenza di risultato arriverebbe ad avere un valore statistico.
  - *Correlazioni spurie*: le correlazioni spurie sono relazioni fittizie dovute al caso o a fenomeni confondenti. Più test statistici si conducono, maggiore è la probabilità di incorrere in falsi positivi di tipo I, e dato che certi studi sul sonno come quelli che usano la polisonnografia permettono la registrazione di molte variabili, il rischio di riscontrare correlazioni spurie aumenta. In questo caso, occorre correggere i valori di  $p$  ritenuti significativi per tenere conto dei test multipli e pianificare le correlazioni a priori, ad esempio ricorrendo ad approcci *open science* che prevedano la pre-registrazione dello studio su appositi portali pubblici. Questo può aiutare sia a verificare pubblicamente che lo studio si sia limitato a verificare le correlazioni inizialmente pianificate, sia -con la collaborazione delle riviste di settore- a ridurre il *publication bias* garantendo la pubblicazione degli studi anche qualora i risultati siano negativi.
  - *Differenze individuali*: per tenere conto delle differenze individuali è possibile includere negli studi il calcolo delle correlazioni di *assessment* neurocognitivo (ad es. test di intelligenza) o utilizzare come *baseline* una notte di sonno associata ad un task di controllo comparabile a quello oggetto di test ma che non vada ad elicitare i processi di consolidamento della memoria.

## 6 Conclusione

In questo scritto si è partiti da una presentazione delle caratteristiche salienti di memoria e sonno per arrivare poi a discutere le principali ipotesi presenti in letteratura relativamente al ruolo del sonno nel consolidamento della memoria a lungo termine. Come si è visto, ogni ipotesi presenta delle evidenze a favore, e d'altra parte nessuna di esse sembra poter spiegare completamente come e in che misura sonno e memoria siano effettivamente collegati. Questo da una parte è dovuto alla complessità dei fenomeni in esame, che emerge sempre più chiaramente man mano che l'avanzamento tecnologico consente di entrare maggiormente in dettaglio del loro funzionamento interno (si pensi ai diversi tipi di memoria, alle diverse fasi del sonno, ciascuna con caratteristiche e fenomeni peculiari come fusi, SWR ed SO, e a tutte le variazioni fisiologiche che dipendono dai ritmi circadiani). Dall'altra, come si è visto nel capitolo 5, ci sono delle problematiche aperte nella realizzazione di studi sperimentali che ne rendono difficile la replicabilità e ne minano la validità statistica.

Emerge quindi come sia necessario migliorare la qualità degli studi per poter fornire più dati a supporto delle diverse teorie, che tuttavia non sono necessariamente in contraddizione tra di loro ma potrebbero coesistere ed applicarsi a condizioni differenti.

## 7 Bibliografia

Alger, S.E., Kensinger, E.A., Payne, J.D. (2018). Preferential consolidation of emotionally salient information during a nap is preserved in middle age. *Neurobiol Aging*, 68, 34-47

Aly, M.H., Abdou, K., Okubo-Suzuki, R., Nomoto, M., Inokuchi, K. (2022). Selective engram coreactivation in idling brain inspires implicit learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 119(32):e2201578119.

Baddeley, A., Eysenck, M. W., Anderson, M.C. (2021). *La memoria*. Bologna: Il Mulino.

Baddeley, A.D., Hitch, G.J., (1974). *Working memory*, in G.A. Bower (a cura di), *Recent Advances in Learning and Motivation*, vol. 8, pp. 47-89. New York: Academic Press.

Bailes, C., Caldwell, M., Wamsley, E. J., Tucker, M.A. (2020). Does sleep protect memories against interference? A failure to replicate. *PLoS One*, 15:e0220419.

Barner, C., Schmid, S. R. & Diekelmann, S. (2019) Time-of-day effects on prospective memory. *Behav Brain Res*, 376, 112179.

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M.A. (2016). *Neuroscienze - Esplorando il cervello (IV ed.)*. Milano: Edizioni Edra.

Borbély, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1(3), 195-204

Brodts, S., Inostroza, M., Niethard, N., Born, J. (2023). Sleep - A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*, 111, 1050-1075.

Cairney, S. A., Durrant, S. J., Hulleman, J., Lewis, P.A. (2014). Targeted memory reactivation during slow wave sleep facilitates emotional memory consolidation. *Sleep*, 37, 4, 701–7.

Cordi, M. J., Rasch, B., (2020). How robust are sleep-mediated memory benefits? *Curr Opin Neurobiol*, 67, 1-7.

Ellenbogen, J.M., Hulbert, J.C., Stickgold, R., Dinges, D.F., Thompson-Schill, S. L. (2006b). Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative

interference. *Curr Biol*, 16, 1290-1294.

Ellenbogen, J. M., Payne, J. D., Stickgold, R. (2006). The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? *Curr Opin Neurobiol*, 16, 716-722.

Fagioli, I., Salzarulo, P. (1995). *Psicologia e fisiologia del sonno*. In: S.Sirigatti (a cura di), *Manuale di Psicologia Generale* (97-154). Torino: UTET.

Ficca, G., Fabbri, M. (a cura di) (2019). *Psicologia del sonno*. Santarcangelo di Romagna: Maggioli Editore.

Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., Salzarulo, P. (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behav Brain Res*, 112, 159–163.

Hu, P., Stylos-Allan, M., Walker, M.P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychol Sci*, 17, 891-898

Hu, X., Cheng, L.Y., Chiu, M.H., Paller, K.A. (2020). Promoting memory consolidation during sleep: a meta-analysis of targeted memory reactivation. *Psychol Bull*, 146, 218-244.

Jenkins, J.G., Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 35, 605-612.

Klinzing, J. G., Niethard, N., Born, J., (2019). Mechanisms of system memory consolidation during sleep. *Nat Neurosc*, 22(10), 1598-1610.

Lipinska, G., Stuart, B., Thomas, K.G.F., Baldwin, D.S., Bolinger, E. (2019). Preferential consolidation of emotional memory during sleep: a meta-analysis. *Front Psychol*, 10, 1014.

Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Kloesch, G., Heller, E., Schmidt, A., Danker-Hopfe, H., Saletu, B., Zeitlhofer, J., & Dorffner, G. (2009). Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep*, 32(2), 139–149.

Németh, D., Gerbier, E., Born, J., Rickard, T., Diekelmann, S., Fogel, S., Genzel, L., Prehn-Kristensen, A., Payne, J., Dresler, M., Simor, P., Mazza, S., Hoedlmoser, K., Ruby, P.,

Spencer, R. M. C., Albouy, G., Vékony, T., Schabus, M., Janacsek, K. (2024). Optimizing the methodology of human sleep and memory research. *Nat Rev Psychol*, 3(2), 123–137.

Paller, K. A., Creery, J. D., Schechtman, E. (2021). Memory and Sleep: How Sleep Cognition Can Change the Waking Mind for the Better. *Annu Rev Psychol*, 72, 123-150

Payne, J. D., Ellenbogen, J. M., Walker, M. P., Stickgold, R. (2008) in *Learning and Memory: Comprehensive Reference 1st edn, Vol. 2* (a cura di Byrne, J. H.) 663–685. Academic.

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.

Plihal, W., Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 19(5), 817-829.

Pöhlchen, D., Pawlizki, A., Gais, S., Schönauer, M. (2020). Evidence against a large effect of sleep in protecting verbal memories from interference. *J Sleep Res*, e13042.

Rasch, B., Born, J., (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766.

Schäfer, S.K., Wirth, B.E., Staginnus, M., Becker, N., Michael, T., Sopp, M.R. (2020). Sleep's impact on emotional recognition memory: a meta-analysis of whole-night, nap, and REM sleep effects. *Sleep Med Rev*, 51, 101280.

Schreiner, T., Staudigl, T. (2020). Electrophysiological signatures of memory reactivation in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 375, 20190293.

Squire, L. R., (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain system supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci*, 4, 232-243.

Staresina, B.P. (2024). Coupled sleep rhythms for memory consolidation. *Trends Cogn Sci.*, 28(4), 339-351.

Tononi, G., Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81, 12-34.

Török, B., Janacsek, K., Nagy, D. G., Orbán, G. & Nemeth, D. (2017). Measuring and filtering reactive inhibition is essential for assessing serial decision making and learning. *J Exp Psychol*

*Gen*, 146, 529–542.