

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE
“GUGLIELMO MARCONI”

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**INTERAZIONE TRA OMEOSTASI DEL SONNO E OMEOSTASI DEL
CORPO: UNA POSSIBILE RISPOSTA NEL CONTROLLO
IPOTALAMICO**

Elaborato in
Fisiologia

Relatore
Prof. Matteo Cerri

Presentato da
Adele Benzoni

Anno accademico 2019/2020

INDICE

| | |
|---|-----------|
| LEGENDA ABBREVIAZIONI | 5 |
| INTRODUZIONE | 7 |
| CAPITOLO 1: FISIOLOGIA DEL SONNO..... | 9 |
| 1.1 EEG E LE FASI DEL SONNO..... | 9 |
| 1.1.1 EEG..... | 9 |
| 1.1.2 Sonno REM..... | 11 |
| 1.1.3 Sonno NREM | 12 |
| 1.2 MECCANISMI DEL SONNO..... | 13 |
| 1.2.1 Lo stato di veglia – i circuiti neuronali | 15 |
| 1.2.2 Il sonno NREM – i circuiti neuronali | 16 |
| 1.2.3 Il sonno REM – i circuiti neuronali | 16 |
| 1.2.4 Meccanismi ionici di regolazione dei circuiti del sonno | 17 |
| 1.2.5 Fattori umorali e sistema immunitario | 18 |
| 1.2.6 Il ruolo delle cellule gliali | 19 |
| 1.2.7 Sonno locale | 19 |
| 1.3 LE FUNZIONI DEL SONNO..... | 19 |
| 1.3.1 Teorie sulle funzioni del sonno | 20 |
| CAPITOLO 2: LA REGOLAZIONE DEL SONNO | 22 |
| 2.1 PROCESSO C – RITMO CIRCADIANO | 22 |
| 2.1.1 Ciclo circadiano e genetica | 24 |
| 2.2 PROCESSO S – OMEOSTASI DEL SONNO | 25 |
| 2.2.1 Marcatori fisiologici dell'omeostasi del sonno | 26 |
| 2.2.2 Omeostasi del sonno REM..... | 27 |
| 2.2.2.1 Omeostasi del sonno REM a breve termine..... | 28 |
| 2.2.2.2 Omeostasi del sonno REM a lungo termine | 28 |
| 2.3 REGOLAZIONE ALLOSTATICA DEL SONNO..... | 30 |
| CAPITOLO 3: CAMBIAMENTI DURANTE GLI STATI SONNO-VEGLIA..... | 31 |
| 3.1 CAMBIAMENTI DELL'ATTIVITÀ SOMATICA E AUTONOMA | 31 |
| 3.1.1 Attività Somatomotoria | 31 |
| 3.1.2 Attività Sistema nervoso autonomo | 32 |
| 3.1.2.1 Regolazione del Sistema respiratorio..... | 33 |
| 3.1.2.2 Regolazione cardiovascolare | 33 |
| 3.2 CAMBIAMENTI NELL'INTEGRAZIONE DELLE FUNZIONI AUTONOME ED ENDOCRINE ... | 35 |
| CAPITOLO 4: TERMOREGOLAZIONE E SONNO REM | 36 |
| 4.1 CONTROLLO DEL SONNO REM..... | 38 |
| 4.2 TERMOREGOLAZIONE..... | 39 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.1 Circuiti di controllo della termoregolazione | 40 |
| 4.3 ZONE DI SOVRAPPOSIZIONE DELLE RETI DI CONTROLLO | 43 |
| 4.4 TERMOCEZIONE | 44 |
| 4.4.1 Alterazione termocezione durante sonno | 44 |
| 4.5 OSMOREGOLAZIONE | 45 |
| 4.5.1 Il mantenimento dell'osmoregolazione durante i diversi stati sonno-veglia | 45 |
| CAPITOLO 5: LE RISPOSTE DEL SONNO ALLE SFIDE AMBIENTALI | 47 |
| 5.1 EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE AL FREDDO SUL SONNO..... | 47 |
| 5.2 EFFETTI DELLA PRIVAZIONE DELL'ACQUA SUL SONNO | 48 |
| 5.3 IL SONNO IN SEGUITO ALLE SFIDE AMBIENTALI ESTERNE..... | 50 |
| 5.3.1 Il recupero di potenza Delta che segue sfide termiche e osmotiche | 50 |
| 5.3.2 Il recupero del sonno REM che segue sfide termiche e osmotiche | 51 |
| CAPITOLO 6: DEEP-BRAIN STIMULATION COME TRATTAMENTO PER LA NARCOLESSIA TIPO 1 | 52 |
| 6.1 DEEP-BRAIN STIMULATION..... | 52 |
| 6.2. LA NARCOLESSIA TIPO 1..... | 54 |
| 6.3 L'IMPIEGO DELLA DBS COME TRATTAMENTO PER LA NARCOLESSIA DI TIPO 1..... | 55 |
| CONCLUSIONI..... | 57 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 59 |

Legenda abbreviazioni

- ACTH: Ormone Adenocorticotropo;
- ADH: Ormone Antidiuretico;
- AVP: Ormone Arginina Vasopressina;
- BAT: Tessuto Adiposo Bruno;
- CRH: Ormone di rilascio della Corticotropina;
- CVC: Vasocostrizione Cutanea;
- DBS: Deep Brain Stimulation;
- dDPMc: Nuclei Reticolari Mesencefalici Profondi Dorsali;
- DMH: Ipotalamo Dorso Mediale;
- DPW: Densità di potenza di banda Delta;
- IPG: Generatore d'impulsi impiantato;
- LC: Locus coeruleus;
- LDT: Nucleo Tegmentale Laterodorsale;
- IPBN: Nucleo Laterale Parabrachiale;
- MCH: Ormone concentrato di melanina peptidica;
- MnPN: Nucleo Preottico Mediano;
- MnPO: Mediani Preottici;
- MPO: Area Preottica Mediale;
- NT1: Narcolessia di tipo 1;
- PAG: Sostanza Grigia Periacqueduttale;
- PBN: Nucleo Parabrachiale;
- PC: Area Pre-coeruleus;
- POA: Area preottica dell'Ipotalamo;
- PPT: Nucleo Peduncolo Pontino;
- PVN: Nucleo Paraventricolare;
- RPa: Raphe Pallidus;
- rRPa: Raphe Pallidus Rostrale;
- SCN: Nucleo Soprachiasmatico;
- SLD: Nucleo Tegmentale Sublaterodorsale;
- SNA: Sistema Nervoso Autonomo;

- SON: Nucleo Sopraottico;
- SWA: Attività a onde lente (Slow wave activity);
- TAC: Cefalalgie autonome trigeminali;
- TMN: Nucleo Tuberosomammillare;
- TNZ: Zona Termoneurale;
- TRH: Fattore di rilascio della tireotropina;
- TSH: Tireotropina;
- VIP: Peptide Intestinale Vasoattivo;
- VIPAG: Sostanza Grigia Periacqueduttale Ventrolaterale;
- VLPO: Nucleo Preottico Ventrolaterale;
- ZI: Zona Incerta;

Introduzione

Il sonno è uno stato mentale e corporeo ricorrente, caratterizzato da una diminuzione della presenza cosciente, un'attività sensoriale relativamente inibita, una ridotta attività muscolare, l'inibizione di quasi tutti i muscoli volontari e una ridotta interazione con l'ambiente circostante.

Tre processi sono alla base della regolazione del sonno: un processo omeostatico, che media l'aumento della propensione al sonno indotto dalla veglia, un processo circadiano, che determina l'alternanza di periodi con propensione al sonno alta o bassa, ed è sostanzialmente indipendente dal sonno e dalla veglia precedenti, e un processo ultradiano rappresentato dall'alternanza dei due stati di sonno di base: il sonno NREM e il sonno REM.

L'obiettivo di questa tesi è spiegare e illustrare il rapporto tra omeostasi del sonno e del corpo e le interazioni che si presentano tra di essi, tramite l'osservazione dei principali cambiamenti fisiologici che si manifestano durante i diversi stati sonno-veglia. Si procederà inoltre con l'individuazione delle zone coinvolte sia nel controllo del sonno che nel mantenimento dell'omeostasi corporea.

Con l'espressione omeostasi del sonno ci riferiamo a quelle attività che l'organismo mette in atto affinché la giusta quantità di sonno venga espressa dall'organismo stesso.

In una visione molto generale (e antica) si può pensare all'omeostasi del sonno come a un processo che consenta il recupero di ciò che è perso e la dissipazione di ciò che si è accumulato durante la veglia.

I tre principali stati sonno-veglia sono riconosciuti non solo per i diversi tracciati EEG, ma si differenziano anche sulla base del tono muscolare, dalla presenza di movimento oculare e dalla presenza di differenti parametri cardio-respiratori e metabolici; quindi molti eventi fisiologici che si manifestano in corrispondenza di determinati stati sonno-veglia, possono essere considerati come una risposta corporea per far fronte alla necessità di soddisfare l'omeostasi del corpo e del sonno.

Il fatto che il controllo centrale del sonno e delle funzioni corporee vegetative siano principalmente a carico dell'Ipotalamo suggerisce che la relazione tra omeostasi del sonno e del corpo possa localizzarsi in tale regione. Infatti, alcuni eventi fisiologici possono essere considerati come un'espressione delle attività al fine di soddisfare le necessità dell'omeostasi del corpo e del sonno.

Nel primo capitolo vi sarà un'introduzione a quella che è la fisiologia del sonno: saranno descritti i principali ritmi EEG associati ai diversi stati sonno-veglia. Vi sarà poi una descrizione dei meccanismi del sonno, dei circuiti cerebrali e di altri fattori come quelli umorali, i meccanismi chimici e il ruolo delle cellule gliali (che intervengono nel controllo dei vari stati del ciclo sonno-veglia).

Il secondo capitolo è incentrato sulle due principali funzioni di regolazione del sonno: il ritmo circadiano, della durata di 24 ore che viene controllato dal nucleo soprachiasmatico (SCN) e l'omeostasi del sonno, che invece media l'aumento della propensione al sonno, concentrandoci in modo particolare sull'omeostasi del sonno REM.

Il terzo capitolo invece tratterà dei cambiamenti che si verificano nei diversi stati sonno-veglia; partendo con l'individuazione dei principali cambiamenti del sistema endocrino e somatico. In particolare, il sonno REM e NREM, presentano differenze sostanziali che vanno oltre a quelle che si possono osservare nei tracciati EEG. Presentano, infatti, anche differenti attività sia a livello motorio sia nei confronti del controllo del sistema nervoso autonomo; nello specifico questi cambiamenti riguardano il sistema cardiocircolatorio e quello respiratorio.

Nel quarto capitolo verrà introdotta e descritta la relazione tra sonno REM e termoregolazione; saranno delineate le principali aree cerebrali che si occupano del controllo della termoregolazione e del sonno REM ed individuate le aree che si occupano del controllo di entrambi per evidenziarne la relazione. Questo legame riesce a fare chiarezza su quello che sussiste tra omeostasi del sonno e del corpo, essendo la termoregolazione una delle funzioni fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi corporea. Inoltre, in tale capitolo vi sarà una digressione riguardante le alterazioni della termoregolazione che comportano modificazioni della termoregolazione durante il sonno REM.

Infine si affronterà l'osmoregolazione per chiarire quali parti dell'Ipotalamo causano l'alterazione della termoregolazione durante la fase REM.

Nel quinto capitolo vi sarà una descrizione degli effetti fisiologici all'esposizione di determinate sfide ambientali esterne, quali l'esposizione al freddo e la privazione di acqua. Tali fenomeni esterni condizionano il corpo inducendo delle risposte fisiologiche con lo scopo di contrastarli; in particolare, le risposte che osserveremo in seguito, saranno quelle che coinvolgono alcune alterazioni delle fasi del sonno.

Nel sesto capitolo sarà poi proposto un trattamento denominato "deep-brain stimulation", che applicato a varie zone dell'Ipotalamo risulta utile su soggetti affetti da Narcolessia di tipo 1, un disturbo che provoca delle alterazioni nel ritmo sonno-veglia.

Capitolo 1: Fisiologia del sonno

Negli esseri umani il principale periodo di riposo è caratterizzato da un comportamento noto come sonno. Il sonno è uno stato d'inattività facilmente reversibile, caratterizzato dalla mancanza d'interazione con l'ambiente esterno. Durante il sonno si riduce l'attività motoria, si modifica il tono muscolare e il soggetto diventa poco sensibile a stimoli esterni e tende ad assumere una postura stereotipata.

Fino agli anni 60' del secolo scorso si pensava che il sonno fosse uno stato passivo conseguente al blocco del passaggio di stimoli al cervello. In seguito è stato dimostrato sperimentalmente che l'attività neuronale di alcuni tratti ascendenti che provengono dal Tronco Encefalico e giungono alla corteccia è necessaria per indurre il sonno.

Studi sul metabolismo cerebrale hanno evidenziato che durante il sonno, il sistema nervoso centrale consuma una quantità di ossigeno non troppo dissimile da quella utilizzata durante la veglia: in quantità leggermente maggiore durante il sonno REM (a movimenti oculari rapidi) e leggermente inferiore durante il sonno NREM (non-REM). Di conseguenza si può considerare come un vero e proprio stato attivo.

1.1 EEG e le fasi del sonno

1.1.1 EEG

Il sonno è diviso in stadi, ciascuno caratterizzato da eventi identificabili da modificazioni somatiche e specifici tracciati dell'EEG. Il segnale EEG sullo scalpo è un fenomeno macroscopico che riflette l'attività sincronizzata di estese popolazioni di neuroni; tali segnali sono detti potenziali di campo. L'attività elettrica visibile all'EEG riflette le variazioni di potenziale di membrana dei neuroni in attività ed è principalmente dovuta ai potenziali post-sinaptici eccitatori (EPSP) ed inibitori (IPSP) più che ai potenziali d'azione. Benché infatti gli EPSP e gli IPSP siano caratterizzati da un'ampiezza molto minore rispetto ai potenziali d'azione, la loro numerosità è ampiamente maggiore. L'EEG riflette prevalentemente l'attività dei neuroni corticali. Strutture profonde quali Talamo, Ipotalamo, Ippocampo o Tronco Encefalico non contribuiscono direttamente all'EEG di superficie. Il segnale EEG è molto più piccolo (ordine del microVolt) rispetto alle variazioni di potenziale misurate a

livello dei singoli neuroni (ordine del milliVolt). Il segnale elettrico viene, infatti, attenuato dai numerosi tessuti interposti fra elettrodo di registrazione e le cellule nervose attive. Se si misura l'attività si vede che l'elettroencefalogramma del soggetto è un tracciato composto da onde irregolari.

Ciò che viene considerato nel tracciato EEG è:

- il numero di cicli al secondo, ossia la frequenza;
- l'ampiezza del segnale, ossia il voltaggio;

I segnali EEG mostrano continue fluttuazioni nel tempo e sono influenzate dallo stato interno del soggetto e dalle stimolazioni esterne. L'analisi di tali fluttuazioni ha evidenziato la presenza di ritmi, ovvero onde, il cui contenuto armonico cade in caratteristici intervalli di frequenza. A ciascun intervallo di frequenza viene assegnata una lettera greca identificativa:

Ritmo Delta: onde con contenuto frequenziale tra 0,5 Hz e 4 Hz e con ampiezza tra 20 μ V e 200 μ V. Si tratta di onde lente presenti prevalentemente durante le fasi più profonde del sonno NREM, e a volte indicate come attività a onde lente (SWA);

Ritmo Theta: onde con contenuto frequenziale tra 4 Hz e 7 Hz e ampiezza tra 20 μ V e 100 μ V. Sono predominanti durante le fasi di addormentamento e di sonno. I ritmi Theta sono dominanti durante il sonno REM nonostante si verificano anche durante il sonno NREM;

Ritmo Alpha: onde con contenuto frequenziale tra 8 Hz e 13 Hz e ampiezza tra 20 μ V e 50 μ V. Si identificano generalmente con uno stato di coscienza a riposo. Sono predominanti nello stato di veglia rilassata a occhi chiusi, e sono in genere presenti, in modo simmetrico, su entrambi gli emisferi, esse sono principalmente localizzate in corrispondenza del lobo occipitale;

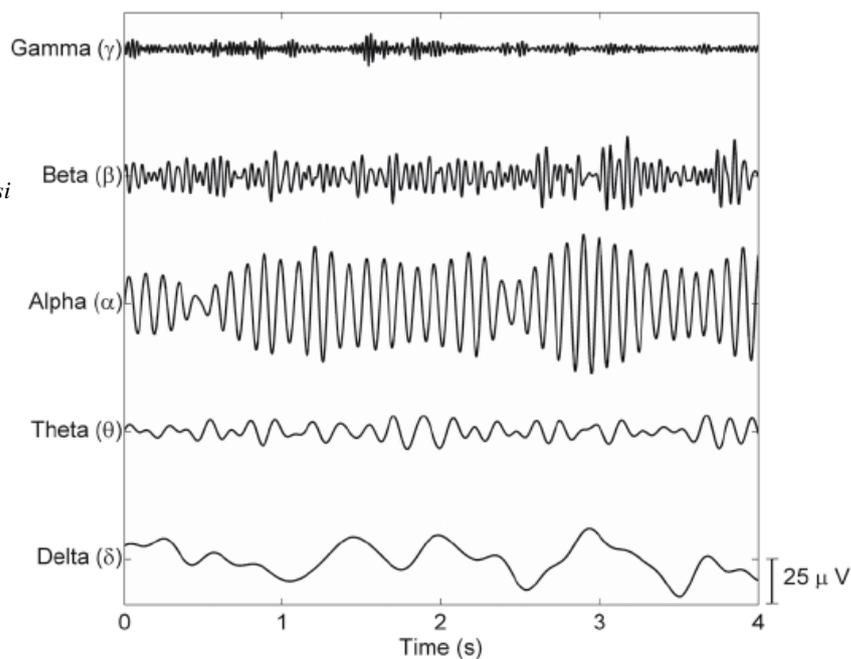
Ritmo Mu: onde con contenuto frequenziale nella stessa banda del ritmo Alpha, ma che si manifestano nella regione centrale, in corrispondenza della corteccia motoria;

Ritmo Beta: onde con contenuto frequenziale tra 13 Hz e 30 Hz e bassa ampiezza, tra i 5 μ V e i 30 μ V. Si identificano generalmente con uno stato di coscienza vigile. Evidenze suggeriscono che i ritmi Beta sono importanti regolatori neurali che sincronizzano l'attività di regioni cerebrali distanti;

Ritmo Gamma: onde con contenuto frequenziale superiore ai 30 Hz, tipicamente di piccola ampiezza (inferiore a 20 μ V). Tale ritmo è simile a quello Beta, ed è stato correlato all'attività cosciente.

Figura 1 Il diagramma mostra i vari ritmi che si possono presentare all'interno di un tracciato EEG di un soggetto. Esse differiscono tra loro per frequenza, voltaggio e fase durante la quale si presentano.

(<https://www.computer.org/csdl/magazine/co/2012/07/mco2012070087/13rRUygT7Bkn.d>.)



La classificazione delle fasi del sonno in un soggetto può essere attuata tramite l'esecuzione di un esame multiparametrico, detto polisonnografia, durante il quale vengono acquisite contemporaneamente più variabili neurofisiologiche come: l'attività elettrica cerebrale (EEG), i movimenti oculari (EOG), l'attività muscolare (EMG), l'attività cardiaca (ECG) e il flusso respiratorio. Il sonno è diviso in due fasi principali: sonno REM e NREM.

1.1.2 Sonno REM

Il sonno REM (Rapid Eye Movement, movimenti oculari rapidi) è caratterizzato da un tracciato EEG che può assomigliare a quello di una persona sveglia, con onde a bassa ampiezza e frequenza alta. Le fasi REM occupano circa il 20-25% del tempo complessivo di sonno mentre il resto del tempo è occupato da fasi NREM. Il sonno REM dal punto di vista elettroencefalografico è caratterizzato da onde desincronizzate a frequenze miste con prevalenza di oscillazioni Theta, ma che manifesta anche ritmi Alpha e Beta, ritmi durante i quali si ha un EEG simile a quello appartenente allo stato di veglia. Durante le fasi REM si registrano una serie di movimenti oculari rapidi intervallati da movimenti lenti e assenza completa di tono muscolare (paralisi flaccida). In particolare i movimenti oculari sono connessi ad onde che partono dall'attivazione di alcuni neuroni del Ponte e vanno al Nucleo Genicolato Laterale e da lì nella Corteccia Occipitale e sono dette onde ponto-genicolo-

occipitali (PGO). Esse sono connesse con i movimenti oculari messi in atto durante l'esplorazione della scena visiva dato che, nel corso del sonno REM si presentano sogni di tipo visivo. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono più elevate rispetto al sonno NREM, e il respiro è irregolare. Il controllo termoregolatorio viene perso.

1.1.3 Sonno NREM

Il sonno NREM può essere diviso in quattro stadi distinti:

Primo stadio NREM: Il soggetto durante questa fase è in dormiveglia e si sta addormentando. Questo stadio è caratterizzato da una diminuzione significativa del ritmo Alpha che occupa meno del 50% di ogni epoca e dalla comparsa di onde Theta. Il soggetto manifesta una ridotta risposta agli stimoli e se si risveglia durante questa fase dichiara di non essersi addormentato.

Secondo stadio NREM: il tracciato EEG di questa fase è caratterizzata dalla presenza di figure caratteristiche dette fusi, treni di onde con frequenza compresa tra 12 e 16 Hz, e i complessi

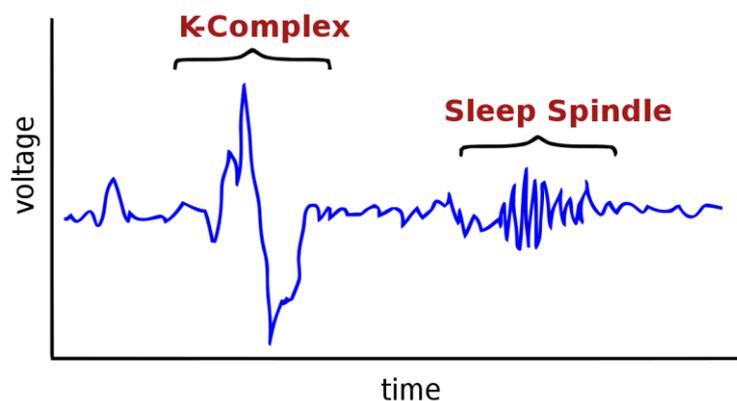


Figura 2 EEG con complessi K e fusi caratteristici della seconda fase del sonno NREM.

(https://it.wikipedia.org/wiki/Complessi_K n.d.)

K, formazioni dell'EEG di ampiezza elevata seguita da una risalita rapida e da un'ulteriore fase positiva con pendenza più lenta.

Terzo stadio NREM: tale fase è caratterizzata dalla presenza di onde Delta per una percentuale compresa tra il 20% e il 50% di ogni epoca. Si presenta una lieve riduzione del tono muscolare e i movimenti oculari sono in pratica assenti.

Quarto stadio NREM: questo stadio presenta onde Delta in una percentuale di oltre il 50% di ogni epoca, come nella fase precedente vi sono movimenti oculari assenti e attivazione muscolare bassa. Il terzo e il quarto stadio del sonno NREM costituiscono ciò che viene chiamato sonno profondo o sonno a onde lente, durante i quali è più difficile il risveglio e in cui si ha una minima interazione con l'esterno.

Un tipico sonno di otto ore è costituito da cicli ripetuti, durante i quali si ha l'alternanza tra episodi di sonno REM e NREM. L'uomo adulto comincia a dormire passando dallo stadio 1 fino allo stadio 4 del sonno NREM e dopo circa 70-80 minuti ritorna allo stadio 3, allo stato 2 e poi ha inizio la prima fase REM.

Nei cicli successivi al primo la durata degli stadi 3 e 4 diminuisce, mentre la durata delle fasi REM aumenta.

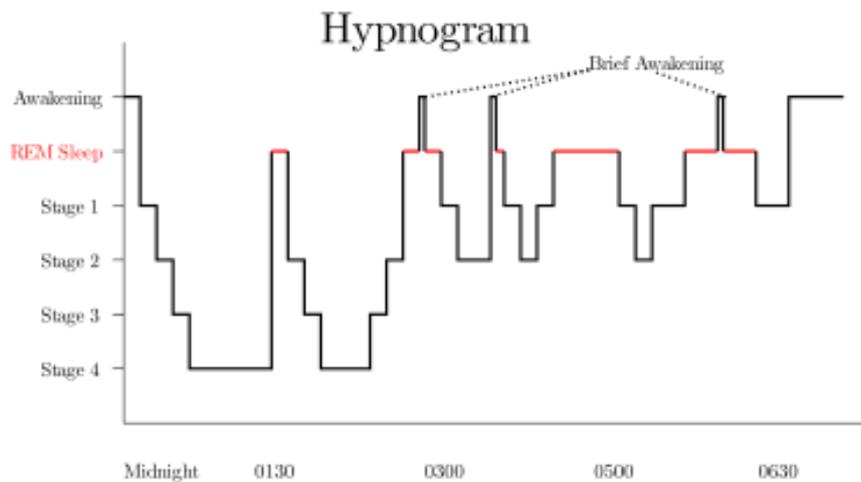


Figura 3 ipnogramma che rappresenta la successione delle varie fasi del sonno (<https://it.wikipedia.org/wiki/Sonno>. n.d.)

Questi cicli si ripetono dalle quattro alle sei volte per otto ore di sonno.

Oggi al posto della suddivisione in quattro stadi è molto più comune la nomenclatura in tre fasi (N1, N2 e N3) adottata dall'American Academy of Sleep Medicine nel 2007 sulla base dell'aspetto e delle frequenze delle oscillazioni dell'EEG, nella quale la fase N3 riunisce gli stadi 3 e 4, essendo entrambi caratterizzati da onde lente.

1.2 Meccanismi del sonno

Tutti gli organismi viventi hanno fasi alterne giornaliere durante le quali si alternano periodi di attività e riposo. Il ritmo sonno-veglia, in genere, segue il ciclo luce-buio di ventiquattro ore, seguendo il ritmo circadiano.

Quando un organismo è posto in condizioni di luce o buio costanti, queste attività ritmiche permangono, regolate da una sorta di orologio interno, ma si discostano dal ritmo di 24h, accelerando o rallentando. Nei mammiferi e quindi anche nell'uomo questo "orologio" è situato nei neuroni residenti nell'SCN dell'Ipotalamo, il quale funge da pacemaker circadiano. L'SCN è influenzato da vari fattori: ormonali, genetici e dalla temperatura corporea. Esso riceve le informazioni sulla luminosità dell'ambiente dalle cellule gangliari retiniche fotosensibili, che contengono un pigmento chiamato melanopsina e seguono un tragitto chiamato tratto retino-ipotalamico. Queste cellule retiniche non partecipano alla visione propriamente detta, ma il loro unico compito è quello di sincronizzare il ritmo intrinseco dei neuroni dell'SCN con quello della rotazione terrestre. L'orologio interno ha quindi un'attività insita, che si sincronizza con l'ambiente esterno sulla base di informazioni sensoriali, provenienti dagli occhi, riguardanti il ciclo luce-buio.

Il ciclo sonno-veglia perciò è legato a complessi sistemi operativi che producono stati elettrofisiologici e comportamentali in continua trasformazione, i quali sono regolati da due processi fondamentali collegati tra di loro: il processo C (ritmo circadiano, che stabilisce a quale ora del giorno il sonno si verifica) ed il processo S (omeostasi, che determina la quantità di sonno in relazione al tempo che un individuo ha speso nella fase di veglia).

Determinate funzioni fisiologiche, come la risposta immunitaria, lo sviluppo e l'attività cognitiva svolgono anche un ruolo nella regolazione delle fasi NREM e REM del sonno, influenzando le regioni e le reti cerebrali che controllano lo stato di veglia o sonno del soggetto.

All'inizio del XX secolo, von Economo identificò le aree cerebrali che modulano il sonno studiando individui che soffrivano di "encefalite letargica" (una patologia infiammatoria dell'encefalo che aveva tra i sintomi l'ipersonnia) a causa dell'epidemia d'influenza mondiale alla fine degli anni 1920 (Economo 1930). Egli concluse che un'area responsabile dell'induzione del sonno si trovava nell'Ipotalamo Anteriore e che invece nell'Ipotalamo Posteriore se ne trovava una che promuoveva lo stato di veglia. Nel complesso, esiste un equilibrio tra molecole correlate all'eccitazione e molecole che promuovono il sonno, il quale può essere modulato dalle regioni cerebrali che ne dominano la produzione e a loro volta ne influenzano gli stati.

1.2.1 Lo stato di veglia – i circuiti neuronali

Lo stato di veglia è promosso dall'attività di vie ascendenti originate da popolazioni neuronali monoaminergiche (sfruttano come neurotrasmettitori le monoamine biogene) e colinergiche (sfruttano come neurotrasmettitore l'acetilcolina) cerebrali, che si trovano nel Mesencefalo e nella parte anteriore del Ponte formando un circuito detto "formazione reticolare ascendente". Le aree cerebrali appartenenti a tale circuito producono neurotrasmettitori che promuovono la veglia. I neuroni colinergici del Nucleo Peduncolo Pontino (PPT) e del Nucleo Tegmentale Laterodorsale (LDT) del Tronco Encefalico sono attivi durante la veglia e la loro risposta attraversa la regione Mesopontina. Il Locus Coeruleus noradrenergico (LC), il Rafe Serotoninergico Dorsale e Mediano e il Nucleo Tuberomammillare (TMN) istaminergico mostrano tutti un'attività aumentata durante lo stato di veglia. Questi nuclei cerebrali aumentano l'eccitazione per mezzo di proiezioni al Prosencefalo Basale, all'Ipotalamo Laterale (LH), alla Corteccia Cerebrale e al Talamo. Inoltre, anche i neuroni glutamatergici (sfruttano come neurotrasmettitori gli aminoacidi e hanno funzione eccitatoria) situati nel Nucleo Parabrachiale (PBN) e nell'Area Pre-coeruleus adiacente, aumentano l'eccitazione mediante proiezioni verso queste regioni a monte.

Il Prosencefalo Basale e l'LH ricevono input dal Tronco Cerebrale e, a loro volta, le loro proiezioni ascendenti influenzano i circuiti neurali centrali coinvolti nella modulazione dell'eccitazione. Il Prosencefalo Basale riceve input da neuroni glutamatergici del Tronco Cerebrale, GABAergici (anch'essi come i precedenti sfruttano come neurotrasmettitori gli aminoacidi, ma hanno funzione inibitoria), noradrenergici, serotoninergici e istaminergici e può a sua volta influenzare il circuito talamo-corticale che promuove l'eccitazione. I neuroni GABAergici, glutamatergici e colinergici nel Mesencefalo Basale attivano direttamente e indirettamente le cellule piramidali corticali (neuroni fondamentali di tipo eccitatorio) e migliorano l'attivazione corticale. Inoltre, il Prosencefalo Basale inibisce gli interneuroni corticali GABAergici e le cellule piramidali di strato profondo, promuovendo così la veglia. La regione posteriore dell'LH contiene neuroni che producono orexina, neurotrasmettitore importante nella regolazione del ritmo sonno-veglia e dell'appetito. Questi neuroni proiettano all'intera corteccia cerebrale, sul Tronco Encefalico, sul Mesencefalo Basale, sul TMN e sul LC, nonché sui Nuclei Talamici intralaminari e anteroventrali e sono attivi durante la veglia. La Corteccia Cerebrale, in particolare la Corteccia Prefrontale, rimanda l'innervazione discendente al Cervello Anteriore, all'Ipotalamo e al Tronco Cerebrale.

1.2.2 Il sonno NREM – i circuiti neuronali

I neuroni GABAergici nel Nucleo Preottico Ventrolaterale (VLPO) svolgono un ruolo significativo nell'insorgenza del sonno NREM. Inoltre l'LH, il Nucleo del Rafe Dorsale, la Sostanza Grigia Periaqueduttale (PAG) e il LC contengono alte concentrazioni di neuroni GABAergici che si attivano durante il sonno NREM.

I neuroni appartenenti al VLPO sono inibiti dai neurotrasmettitori che promuovono la veglia, tra cui l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina e la serotonina.

Alcune ricerche hanno confermato l'attivazione cellulare durante le fasi NREM, di altre regioni ipotalamiche vicine al VLPO, incluso il Nucleo Preottico Mediano (MnPN). Il VLPO è connesso anche al LC, al Nucleo del Rafe, alla PAG, al PBN e alle cellule istaminergiche nel TMN e può inibirne l'eccitazione. Inoltre, recentemente è stato scoperto che ormoni a concentrazione di melanina contenuti in neuroni presenti nel cervelletto, nell'LH e nella Zona Incerta (striscia sottile di sostanza grigia che contiene anche fasci di fibre sottili) (ZI) intervengono nella regolazione di sonno REM e NREM.

1.2.3 Il sonno REM – i circuiti neuronali

Alcune ricerche hanno mostrato che lesioni al Ponte di Varolio del Tronco Cerebrale portavano a un'interruzione del sonno REM. McCarley e Hobson hanno quindi proposto il modello d'interazione reciproca del controllo del sonno REM, suggerendo che esso sia regolato dalle interazioni dei nuclei del Tronco Cerebrale colinergico, glutammatergico e monoaminergico (Mark R. Zielinski 2016). In seguito fu proposto da McCarley e Massaquoi il modello del ciclo limite, il quale incorporava le influenze GABAergiche e circadiane al modello d'interazione reciproca proposto precedentemente. Il sonno REM è anche regolato dal Nucleo Tegmentale Sublaterodorsale (SLD) e dalle regioni Pre-locus Coeruleus del Tronco Encefalico, nonché dal Nucleo Parabrachiale mediale, che ricevono input GABAergici sia dalla Sostanza Grigia Periacqueduttale Ventrolaterale (VIPAG). Anche il VLPO è attivo durante il sonno REM, infatti, lesioni ad esso provocano l'inibizione di sonno NREM e REM. Inoltre, la VIPAG, il Nucleo Sublaterale Dorsale e il Tegmento Pontino Laterale possono modulare le transizioni tra fase NREM e REM. Altre attività neuronali, inclusa quella dei neuroni del Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) situati nell'SCN all'interno dell'Ipotalamo, possono incrementare l'insorgenza di sonno REM. Le onde ponto-genicolo-

occipitali (PGO), segnali che procedono dal Ponte alle aree occipitali visive e a quelle associative corticali passando attraverso il Talamo, si presentano dopo e durante la transizione da NREM a REM, quindi continuano per tutta la fase REM, in correlazione con i rapidi movimenti oculari.

1.2.4 Meccanismi ionici di regolazione dei circuiti del sonno

L'attività elettrica e chimica del cervello differisce notevolmente tra veglia e sonno. Si pensava che i cambiamenti nella composizione ionica dei fluidi extracellulari cerebrali fossero una conseguenza, piuttosto che una causa dei cambiamenti dipendenti dalla veglia e dal sonno.

Si scoprì poi che i cambiamenti ionici nel liquido extracellulare costituiscono un potente controllo dell'attività neuronale dalla quale dipende lo stato di veglia. Nella veglia, l'attivazione cerebrale corticale è guidata da neuromodulatori promotori della veglia (acetilcolina, orexina, istamina, serotonina, noradrenalina e dopamina) prodotti nel Prosencefalo Basale, nell'Ipotalamo e nel Tronco Encefalico.

Durante il sonno NREM, caratterizzato dalla presenza di onde lente nell'EEG; le oscillazioni sincrone tra "stati up" e "stati down" nel potenziale di membrana dei neuroni corticali sono alla base di queste onde lente.

L'attività neuronale è controllata dal flusso ionico attraverso la membrana plasmatica. Si è pensato che durante la veglia, la rottura di composti energetici aumentasse la conduttanza di transmembrana del potassio. Ciò può svolgere un ruolo nel ripristino del metabolismo energetico del cervello durante il sonno e nella regolazione omeostatica del sonno in risposta a una prolungata veglia. L'aumentata conduttanza transmembrana del potassio è alla base dell'iperpolarizzazione di membrana nei neuroni corticali, che produce oscillazioni lente nell'EEG durante il sonno NREM. (Holst 2016).

Studi farmacologici e genetici dimostrano che anche i canali Ca^{2+} sono coinvolti nella regolazione del sonno. Come dimostrato da Anderson et al. (Matthew P. Anderson 2005) l'attivazione del canale Ca^{2+} T di tipo Cav3.1 inibisce i potenziali d'azione attraverso un meccanismo intracellulare che comporta aumenti del Ca^{2+} intracellulare. Questa inibizione dei potenziali d'azione talamici è difettosa nei topi privi di canali calcio Cav3.1 globali. È stato anche dimostrato che la funzione del canale Ca^{2+} T di tipo Cav3.1 è necessaria nel Talamo, ma non nella Corteccia Cerebrale per ottenere normali schemi di sonno. Perciò i canali Ca^{2+} di tipo T Cav3.1 inibiscono la trasmissione di potenziali d'azione talamica per

prevenire l'eccitazione feedforward, che potrebbe destabilizzare l'attività all'interno dei circuiti neurali mantenendo lo stato di sonno.

1.2.5 Fattori umorali e sistema immunitario

Negli ultimi anni si è imparato molto sui legami molecolari tra il sistema immunitario e il Sistema Nervoso Centrale.

Ora è chiaro che questi due sistemi corporei sono collegati in modo intricato e in stretta comunicazione tramite segnali umorali e neurologici. Una manifestazione di questo legame è la relazione ben documentata tra citochine del sistema immunitario, febbre e ipersonnia, o la risposta di fase acuta (APR), che si verificano in risposta a infezioni e altre malattie infiammatorie (Majde 2003). I fattori umorali (citochina e ormoni) che promuovono il sonno sono attivati, in parte, attraverso i rispettivi recettori, fornendo così un collegamento tra il sistema immunitario e la regolazione del sonno.

Nel caso in cui si manifesti una risposta infiammatoria, è soppresso il sonno REM. La somministrazione intracerebroventricolare di citochine nei ratti incrementa la durata del sonno NREM e sopprime il sonno REM. Il muramil-peptide induce il sonno ed è stato dimostrato che, oltre a coinvolgere il sistema serotonergico, induce la sintesi di IL-1 (interleuchina 1). Studi sull'IL-1 β (Interleuchina 1 Beta), sul TNF- α (fattore di necrosi tumorale α) e sull'IL-6 (Interleuchina 6) hanno evidenziato il loro ruolo nella regolazione e/o nella modulazione del sonno. Infatti, essi sono in grado di incrementare il sonno NREM e di ridurre il sonno REM. Neuroni immunoreattivi per l'IL-1 e il TNF- α e i loro recettori sono localizzati in regioni cerebrali implicate nella regolazione del sonno. Inoltre, l'IL-1 e il TNF- α aumentano durante prolungate privazioni di sonno e in risposta a lievi aumenti della temperatura.

L'IL-6 interviene nella regolazione del sonno durante i processi infiammatori e febbrili. Si ritiene, infatti, che sia un modulatore del sonno in alcune circostanze patologiche che sono caratterizzate da eccessiva sonnolenza diurna. Nei ratti, la somministrazione intracerebroventricolare di IL-6 incrementa il sonno NREM e induce febbre ma, in contrasto con l'IL-1 e il TNF- α , non altera il sonno REM. L'IL-10 (interleuchina antinfiammatoria), somministrata nei ratti, ha effetto opposto, in quanto riduce la durata del sonno NREM. Possiamo quindi affermare che diversi meccanismi, che regolano il controllo delle azioni delle citochine, possono indirettamente modulare il comportamento sonno-veglia.

1.2.6 Il ruolo delle cellule gliali

Prove recenti, indicano che anche la glia, tra cui, astrociti e oligodendrociti, può svolgere un ruolo sostanziale nella regolazione del sonno, ma anche la microglia che diversamente da quelle citate precedentemente è di pertinenza immunitaria. Alcune cellule della glia possono esprimere neurotrasmettitori regolatori del sonno e i loro rispettivi recettori tra cui GABA e glutammato (Mark R. Zielinski 2016). Evidenze sperimentali indicano che astrociti e oligodendrociti possono produrre potenziali d'azione mediati da K^+ verso l'esterno. Inoltre, sia i neuroni sia la glia sono produttori chiave di fattori umorali regolatori del sonno, tra cui , l'adenosintrifosfato (ATP) e l'adenosina. Il rilascio di adenosina da parte del metabolismo cerebrale si accompagna ai periodi di veglia. Questa sostanza, interagendo con i suoi recettori, inibisce i circuiti che promuovono la veglia e attiva quelli che promuovono il sonno, principalmente attivando i neuroni GABAergici del VLPO dell'Ipotalamo Anteriore.

1.2.7 Sonno locale

Il sonno è un fenomeno che non solo coinvolge l'intero organismo, ma si presenta anche all'interno di aree localizzate. La prova dell'esistenza del "sonno locale" si può trovare negli individui affetti da parasonnie, i quali sono in grado di camminare, mangiare o fare sesso senza possedere una vera coscienza di tali azioni. È stato quindi suggerito che, man mano che lo stato di veglia è prolungato attraverso la privazione del sonno, l'attività locale simile al sonno possa intromettersi nell'attività elettrica generale della corteccia. Infatti, V. Vyazovskiy, G. Tononi e colleghi hanno poi riferito che nel ratto, durante lunghi periodi di veglia, alcuni neuroni corticali e i relativi circuiti entrano in uno stato di sonno accompagnato da attività a onde lente in regioni corticali localizzate. Tale attività di "sonno locale" aumenta in incidenza con l'estensione della veglia. Pertanto, sebbene l'animale sia stato descritto dalle registrazioni EEG globali come sveglio, l'attività elettrica localizzata indica che le popolazioni neuronali locali nella corteccia presentano attività simile al sonno.

1.3 Le funzioni del sonno

I modelli di sonno spesso variano in modo sorprendente da specie a specie al fine di soddisfare i particolari modelli di vita di ciascuna di esse. Nonostante però sia un'attività che svolgiamo tutti, l'attuale funzione complessiva del sonno non è ancora del tutto chiara.

Il sonno possiede molteplici funzioni, comprese quelle che garantiscono il ripristino di alcune delle funzionalità corporee, del cervello e della neurocognizione. Superficialmente il sonno sembra essere una condizione durante la quale il soggetto non possiede capacità di adattamento, infatti, gli umani addormentati desistono dalla procreazione, dall'autoprotezione, e dal procacciarsi le risorse necessarie alla sopravvivenza.

La privazione di tale stato comporta vari effetti collaterali sulle condizioni di salute, sulla mente e sulla psiche del soggetto; e tali effetti hanno aiutato, in diversi studi, a proporre delle teorie sulle ipotetiche funzioni del sonno.

1.3.1 Teorie sulle funzioni del sonno

Verso la fine del XX secolo furono proposte numerose ipotesi sulla funzione del sonno.

Una delle prime teorie sulla funzione del sonno di R. Meddis e W B. Webb e in seguito di JM. Siegel (Assefa, et al. 2015) propone il sonno come un modello di immobilizzazione adattiva di un animale per la protezione dai predatori. Secondo essi quindi, il sonno è uno stato che non presenta alcun beneficio dal punto di vista fisiologico se non riempire il tempo. Inoltre, la spinta fisiologica osservata con la privazione del sonno è un meccanismo per mantenere l'immobilità durante la fase di riposo del ciclo circadiano.

A metà degli anni novanta RJ. Berger e NH. Philips ipotizzarono che la funzione primaria del sonno fosse quella del risparmio energetico. Anche se tale teoria può essere messa facilmente in discussione dalla presenza di sonno REM, uno stato in cui si presenta un aumento dell'attività cerebrale e del metabolismo. La quantità di energia del corpo "risparmiata" durante il sonno è relativamente piccola, di conseguenza è improbabile che l'unica funzione del sonno sia il risparmio di energie.

JH. Benington e HC. Heller hanno suggerito che il sonno contribuisca al rifornimento di glicogeno (un polimero del glucosio che funge da riserva energetica). Anche se, nei roditori è stato rilevato che il rifornimento di glicogeno avviene durante le prime ore di sonno e al risveglio.

E. Reimund ha anche ipotizzato che il sonno possieda una funzione riparativa. Egli ha proposto che il sonno cancelli i radicali liberi, che si sono accumulati durante la veglia nel cervello; ma ciò, non spiega quali benefici invece potrebbe avere la presenza di sonno REM.

Recentemente, Lulu Xie ha dimostrato che durante il ciclo sonno-veglia, nei topi, si presentano sia dei cambiamenti nel volume interstiziale del cervello sia un aumento della clearance dell'amiloide (sostanza amorfa di natura proteica che si deposita nei tessuti come

conseguenza secondaria di gravi malattie croniche), durante il sonno. Sebbene suggerisca che il sonno abbia una funzione riparativa, le differenze tra le diverse fasi del sonno non sono affrontate.

Vi sono pure un'altra serie di teorie che evidenziano la funzione potenziale del sonno a livello cellulare. Per esempio, G. Tononi ha suggerito che il sonno faciliti il lento recupero e la stabilizzazione delle sinapsi attivate durante la coscienza. Al contrario, JM. Krueger et al. e JL. Kavanau et al. hanno proposto che il sonno preservi le sinapsi che sono sottoutilizzate.

F. Crick e G. Mitchison, invece, consideravano il sonno REM come una “gomma da cancellare”, una fase che è in grado di eliminare o ridurre i ricordi di comportamenti indesiderati.

Il modello di MH. Schmidt della funzione del sonno ha esaminato il modo in cui l'energia è utilizzata e allocata. Inoltre, ha suggerito che i processi biologici devono essere regolati verso l'alto o verso il basso a seconda degli stati biologici specifici.

Capitolo 2: La regolazione del sonno

Due processi svolgono un ruolo dominante nella regolazione del sonno: un processo omeostatico dipendente dal sonno, il processo S, che determina la quantità di sonno in relazione al tempo che un individuo ha speso nella fase di veglia, e un processo circadiano indipendente dal sonno, il processo C, che regola la propensione al sonno in funzione della fase del ritmo circadiano.

Il processo S o processo omeostatico del sonno, subisce un incremento durante la veglia, per poi subire un declino durante il sonno, in modo che un deficit di sonno induca un incremento compensatore in termini d'intensità e durata, mentre un eccesso riduca la propensione al sonno.

Il processo C si riflette nella variazione ritmica della propensione al sonno durante la privazione prolungata di esso. La propensione al sonno e la sua durata sono determinate dall'azione combinata dei due processi. Poiché la quantità di sonno REM è poco influenzata dal sonno precedente e mostra una marcata ritmicità circadiana, si presume che rifletta in gran parte il livello del processo C (Borbely 1982).

La percentuale di sonno REM aumenta attraverso i successivi cicli di sonno REM-NREM, una tendenza che diventa ancora più evidente se il sonno è prolungato nelle ore del mattino.

2.1 Processo C – Ritmo circadiano

Il ritmo circadiano è un ritmo caratterizzato da un periodo di circa 24 ore. Anche se il ritmo circadiano più evidente nell'uomo è il ciclo sonno-veglia, altri parametri fisiologici e comportamentali, come la temperatura corporea, la secrezione di ormoni, la funzione cardiopolmonare, le prestazioni cognitive e l'umore, mostrano anch'essi ritmicità circadiana. Esistono prove sostanziali del fatto che l'SCN, situato nell'Ipotalamo, sia "l'orologio" circadiano principale del corpo.

Il meccanismo che sta alla base del funzionamento dei neuroni dell'SCN è basato su un sistema autosufficiente, realizzato attraverso un circuito di feedback autoregolatorio, nel quale i prodotti dell'oscillazione dell'orologio circadiano regolano la propria espressione attraverso un complesso meccanismo di trascrizione, traduzione e post-traduzione.

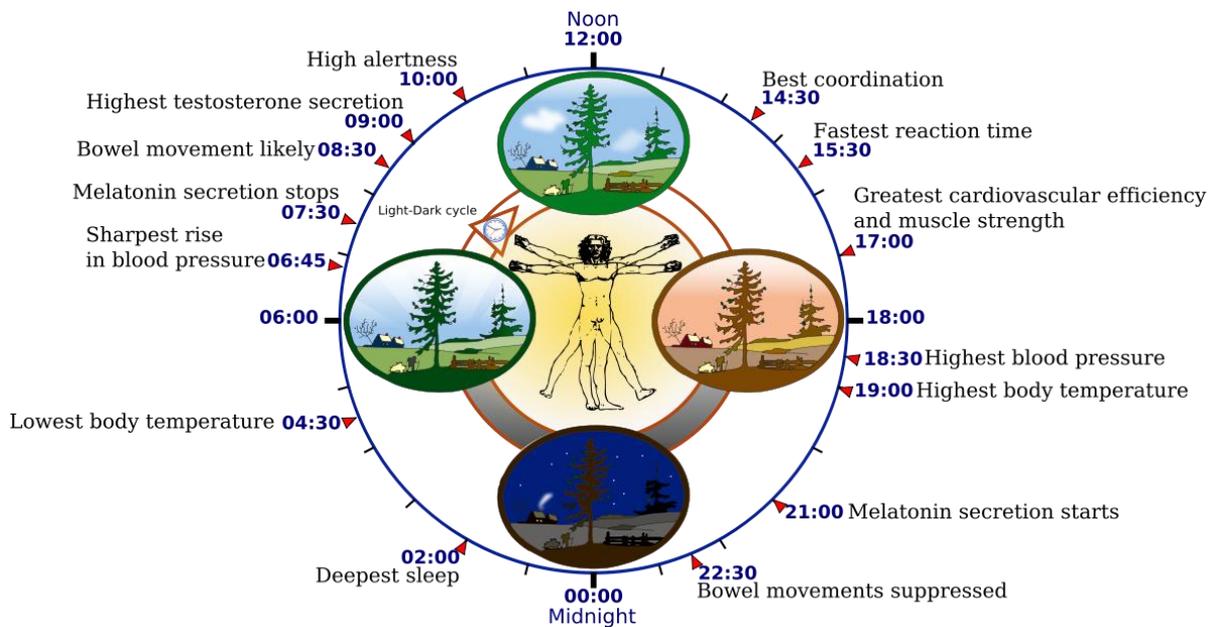


Figura 4 Illustrazione di alcune delle caratteristiche del ciclo circadiano umano.

(https://it.wikipedia.org/wiki/Ritmo_circadiano n.d.)

Se isolata da segnali di tempo esterni, la frequenza di tale oscillazione (periodo di funzionamento libero) dell'orologio circadiano umano è leggermente maggiore di 24 ore.

Pertanto, una precisa sincronizzazione tra i ritmi circadiani interni e gli ambienti fisici e sociali nelle 24 ore, richiede aggiustamenti quotidiani da parte di agenti sincronizzanti. La luce, l'attività fisica e la melatonina sono i principali agenti sincronizzanti dell'orologio umano circadiano (Brandon and Phyllis 2006). Di questi, l'agente più influente è la luce.

I fotorecettori coinvolti nel controllo del ritmo circadiano sono distinti da quelli della visione immediata (bastoncelli e coni). In particolare, l'SCN sembra ricevere input di luce nella retina dalle cellule gangliari, che contengono la melanopsina, la quale è più sensibile alla luce blu. L'effetto della luce sull'orologio circadiano dipende dal tempo di esposizione ad essa e dal momento della giornata. Ad esempio, le persone esposte alla luce durante il primo mattino (prima del solito risveglio) subiranno un avanzamento del loro ritmo circadiano, mentre l'esposizione alla luce durante la sera avrà come conseguenza un ritardo di fase dell'orologio circadiano.

Oltre alla luce anche la melatonina è un importante agente di sincronizzazione per il sistema circadiano. La melatonina è prodotta dalla ghiandola pineale e la sua secrezione è regolata dall'SCN attraverso un percorso indiretto dal ganglio cervicale superiore fino alla ghiandola pineale.

Simile alla luce, la melatonina ha anche proprietà di ripristino della fase, quindi l'esposizione durante la prima metà della notte farà avanzare ritmi circadiani, mentre durante la mattina, ritarderà i ritmi circadiani. Per questo motivo, luce intensa e melatonina sono generalmente usate nel trattamento dei disturbi del ritmo circadiano.

2.1.1 Ciclo circadiano e genetica

Una serie di ricerche sull'orologio biologico dell'organismo ha consentito di individuare il legame tra ciclo circadiano e genetica. Le prime scoperte arrivarono negli anni '70 quando Seymour Benzer e Ronald Konopka dimostrarono che le mutazioni in un gene sconosciuto, ritrovato nel moscerino della frutta, erano in grado di interrompere il normale ciclo circadiano. In seguito, invece, riuscirono a individuare tale gene coinvolto e scoprirono che la proteina PER, che era la proteina codificata da quel gene si accumulava di notte e si degradava di giorno.

Jeffrey Hall e Michael Rosbash ipotizzarono e poi dimostrarono che la proteina PER bloccasse l'attività del gene attraverso un circuito di feedback inibitorio; in questo modo la proteina PER poteva impedire la propria sintesi e quindi regolare il proprio livello in un continuo ciclo.

Nel 1994 Michael Young scoprì un secondo gene coinvolto nell'orologio biologico, il gene che codifica la proteina TIM, anch'essa necessaria per un normale ritmo circadiano. Young ha in particolare dimostrato che quando TIM si legava a PER, le due proteine erano in grado di entrare nel nucleo cellulare bloccando l'attività del gene che controlla il ritmo circadiano, attraverso il ciclo di feedback inibitore.

Questo meccanismo di feedback spiegava come emerge l'oscillazione dei livelli cellulari delle proteine coinvolte, ma restava ancora da capire che cosa regolasse la frequenza delle oscillazioni. Seymour Benzer e Michael Young hanno quindi identificato un altro gene, che attraverso la proteina DBT ritardava l'accumulo della proteina PER. La scoperta ha fornito informazioni su come un'oscillazione è regolata in modo più strettamente corrispondente a un ciclo di 24 ore.

In questo modo Hall, Rosbash e Young hanno definito i principi fondamentali del funzionamento dell'orologio biologico, permettendo la scoperta di altri componenti molecolari che permettono la stabilità del meccanismo, la sua sincronizzazione con il ciclo giorno/notte, e la differenziazione dei ritmi con cui l'orologio biologico concorre al rilascio dei diversi

ormoni. Tali scoperte in campo medico, hanno fruttato a Hall, Rosbash e Young nel 2017 il premio Nobel per la medicina (Huang 2018).

2.2 Processo S – Omeostasi del sonno

I processi regolatori omeostatici hanno come obiettivo il mantenimento delle variabili fisiologiche costanti o entro un intervallo, garantendo in tal modo un funzionamento ottimale dell'organismo. Il bisogno di sonno si accumula durante la veglia e questo può essere alleviato efficacemente solo tramite il sonno. Quando il bisogno di sonno supera i livelli ottimali, come accade in condizioni di perdita del sonno o limitazione di esso, influisce negativamente sulle prestazioni cognitive, ripercuotendosi sulle condizioni di salute e sul benessere del soggetto (Achermann 1999).

I neuroni presenti nel VLPO intervengono sotto l'influenza dell'omeostasi del sonno, essi non codificano il debito di sonno, poiché rimangono in uno stato di bassa attività in seguito a un prolungato periodo di privazione del sonno, fino all'effettivo addormentamento del soggetto. A quel punto, i neuroni del VLPO lavorano a circa il doppio dell'intensità di un normale stato di sonno, sottintendendo che sono sotto l'influenza, dei fattori omeostatici che riflettono il bisogno di dormire.

L'adenosina, un nucleoside composto da una molecola di adenina legata a un ribosio, si è scoperto essere un accumulatore omeostatico della necessità di dormire.

Durante la veglia prolungata, i sistemi di produzione di energia nel cervello si esauriscono, con esaurimento delle riserve di glicogeno cerebrale e riduzione dei livelli di ATP (adenosina trifosfato). Durante una veglia prolungata, poiché l'ATP è degradato in ADP (adenosina difosfato), AMP (adenosina monofosfato) e infine adenosina, i livelli di adenosina extracellulare aumentano in alcune parti del cervello, incluso il Prosencefalo Basale. L'iniezione di adenosina o di un agonista del recettore dell'adenosina A1 nel Prosencefalo Basale dei gatti, o di un agonista del recettore dell'adenosina A2a vicino al VLPO nei ratti, provoca sonno; quest'ultimo si traduce anche nell'espressione di cFos (un marker di attività neuronale) nei neuroni VLPO (Saper, Scammell and Lu 2005). Inoltre, l'adenosina potrebbe attivare il VLPO tramite i recettori A1 presinaptici riducendo gli input inibitori GABAergici.

Quindi, uno dei meccanismi dell'omeostasi del sonno potrebbe essere l'accumulo di una sostanza che migliora l'attività delle cellule che promuovono il sonno riducendo, in questo modo, l'attività dei neuroni che invece favoriscono lo stato di veglia.

In tal modo, l'adenosina e forse altri agenti che inducono il sonno possono consentire l'attivazione del VLPO necessario per innescare un episodio di sonno.

2.2.1 Marcatori fisiologici dell'omeostasi del sonno

L'aspetto omeostatico della regolazione del sonno è uno dei fattori di maggiore importanza poiché è legato alla funzione del sonno. Nel 1937, H. Blake e RW. Gerard osservarono che la profondità del sonno quantificata dalla soglia di risveglio era correlata al livello di onde lente nell'EEG del sonno. La tendenza a una diminuzione generale dell'attività a onde lente in un episodio di sonno è la conseguenza di una diminuzione omeostatica della propensione al sonno.

La privazione di sonno rappresenta una sfida fisiologica per l'organismo che aiuta l'accrescimento della risposta omeostatica del sonno. Quindi, a un periodo di veglia molto prolungato consegue un periodo di sonno più duraturo e di maggiore intensità. Tutt'ora è ampiamente appurato che l'attività a onde lente dell'EEG e l'attività della frequenza degli spindle possano fungere da marcatori dell'intensità del sonno NREM.

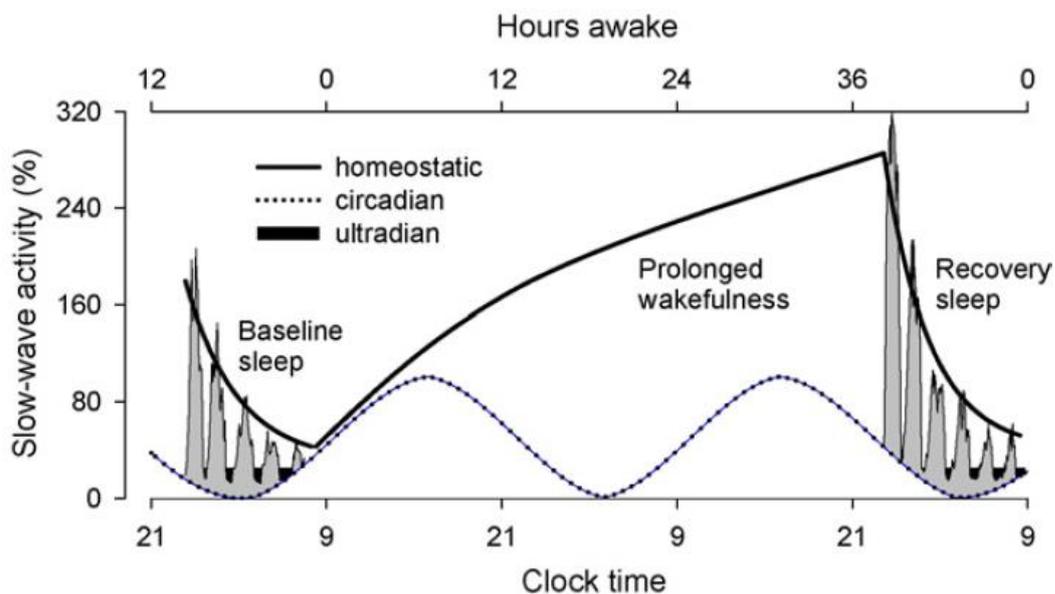


Figura 5 Un disegno schematico che mostra i processi fisiologici alla base della regolazione del sonno. La linea continua rappresenta il processo omeostatico il quale tiene traccia dell'accumulo di sonno durante lo stato di veglia; La linea punteggiata indica un processo circadiano che determina le fasi di alta e bassa propensione al sonno; La linea più spessa indica il processo ultradiano che sta alla base della ciclicità tra sonno REM e NREM. Nell'asse delle ordinate è rappresentata la percentuale di attività a onde lente mentre nell'asse delle ascisse è raffigurata la durata della veglia del soggetto. (Landolt 2008)

Come si può osservare dalla *figura 5* l'attività onde lente subisce un aumento dopo le 14 ore di veglia fino al sonno di recupero (38 ore di veglia prolungata). Negli episodi standard e di recupero del sonno, la decrescita della propensione al sonno durante esso, può essere approssimativamente descritto da una funzione esponenziale. La frequenza dell'attività del fuso si dimostra ridotta in seguito a privazione del sonno (Landolt 2008).

Un altro marcatore dell'omeostasi del sonno è la potenza del ritmo Theta durante lo stato di veglia. Tale fattore, infatti, aumenta durante la veglia prolungata e la costante di tempo di tale aumento è simile a quella della crescita dipendente dalla veglia nell'attività Delta nel sonno NREM. Questa relazione indica che l'aumento dell'attività Theta durante il risveglio e la crescita dell'attività a onde lente durante il sonno NREM in seguito alla privazione sono strettamente correlati.

2.2.2 Omeostasi del sonno REM

Una delle difficoltà nella modellizzazione della regolazione del sonno REM è che, contrariamente al sonno NREM, non esiste un indicatore evidente della sua intensità, infatti, esso può essere quantificato solamente in termini di durata (Achermann 1999).

La ripetuta privazione selettiva di sonno REM provoca una riduzione dell'attività Alpha durante il medesimo stato, un effetto che si prolunga a tre notti di recupero. Questa variabile EEG non è stata ancora utilizzata per modellare la regolazione del sonno REM.

Sono state avanzate due diverse ipotesi che spiegano gli effetti della privazione selettiva del sonno REM. L'assunzione di una forte regolazione omeostatica implica una dissipazione della propensione al sonno REM durante il risveglio, il che indicherebbe che alcuni aspetti della veglia potrebbero sostituire funzionalmente il sonno REM. Al contrario, assumerne una debole implicherebbe un ruolo preminente di fattori circadiani e dell'attivazione dipendente dal sonno REM. Le due ipotesi potrebbero essere riconciliate se i tempi e il mantenimento del sonno REM fossero controllati separatamente.

JH. Benington e HC. Heller (1994) hanno avanzato l'ipotesi che l'accumulo omeostatico di propensione al sonno REM si verifichi durante il sonno NREM.

2.2.2.1 Omeostasi del sonno REM a breve termine

Come rilevato da R. Amici et al. (Amici, et al. 2008), attraverso esperimenti eseguiti su ratti, la durata dell'intervallo tra due fasi REM consecutive (intervallo di sonno REM) sembra essere direttamente correlata alla durata dell'episodio REM precedente, ma non alla durata dell'episodio REM successivo. Tale relazione però si perde nel caso di intervalli che hanno durata di sonno REM superiori ai 23 minuti.

La relazione positiva citata precedentemente, tra l'intervallo di sonno REM e la durata dell'episodio REM precedente, sembra essere più forte durante il giorno di recupero, dopo un fenomeno di privazione di sonno, quando si manifesta un forte impulso al sonno e scompare invece in seguito a esposizione a temperatura ambiente bassa.

La presenza di una correlazione positiva tra la durata di un evento e quella dell'intervallo che separa lo separa dal successivo suggerisce che un processo preparatorio (cumulativo o dissipativo) che si verifica durante l'evento, è un fattore determinante della durata del seguente intervallo.

Si pensa che la propensione all'evento si accumuli durante l'intervallo fino a quando non si raggiunge una soglia e l'evento è forzato a verificarsi. In particolare, è stato proposto da alcuni autori che il controllo REM a breve termine subisce un incremento durante l'intero intervallo, e da altri che si incrementa durante il sonno NREM. Poiché tale propensione si dissipa durante l'evento, sarà necessario meno tempo per l'accumulo nell'intervallo successivo nel caso in cui l'evento non sia sufficientemente lungo. Questo tipo di regolazione caratterizza diversi comportamenti coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi del corpo. Ad esempio, nel ratto, è stato dimostrato che la durata dell'intervallo tra due pasti consecutivi dipende dalle dimensioni del pasto precedente, ma non influenza quella del pasto che segue. Queste conclusioni sono state tratte in merito al ratto, ma esse possono costituire una buona approssimazione per l'essere umano.

2.2.2.2 Omeostasi del sonno REM a lungo termine

Come l'omeostasi del sonno REM a breve termine, anche il concetto di omeostasi a lungo termine in merito al sonno REM è stata chiarita da Amici et al. (Amici, et al. 2008) attraverso sperimentazioni sui ratti e gatti. La componente a lungo termine della regolazione REM è espressa nella quantità totale di sonno REM nei giorni successivi a una totale o selettiva privazione di sonno.

Vari studi, effettuati su animali esposti a temperature basse, hanno confermato la presenza di un controllo quantitativo del sonno REM che va dalle 12 alle 24 ore. In particolare si verifica un recupero del sonno REM durante il primo giorno di ripresa (da privazione di sonno REM), durante il quale il guadagno del sonno REM è proporzionale alla precedente perdita di esso e non è influenzato da fattori quali la temperatura ambiente esterna.

Si manifesta, quindi, una compensazione totale del sonno REM solamente al quarto giorno di recupero. In questi studi, è stato dimostrato che circa l'80% - 85% della perdita REM è stata recuperata durante il primo giorno, mentre il restante 15% -20% è stato apparentemente rinviato.

La quota di sonno REM può essere divisa in due tipi: quella "obbligata", OQ, che corrisponde a circa il 64% del sonno REM giornaliero totale e quella "facoltativa", FQ, che riguarda il restante 36%. Secondo tale modello quindi un recupero di sonno REM diviene evidente durante il periodo di recupero precoce solo se la perdita dell'OQ si dimostra maggiore della FQ. Se invece, è la perdita di FQ a essere maggiore di quella di OQ, il recupero rimane mascherato, poiché il sonno obbligato che deve essere recuperato sostituisce quello facoltativo durante il giorno di recupero.

Si può quindi calcolare la soglia di recupero rapido per il gatto, che corrisponde a una perdita del 72% del sonno REM giornaliero. Quindi nel gatto la soglia di recupero si dimostra essere circa il triplo più veloce che nel ratto.

E' difficile ottenere dei dati comparabili all'organismo umano poiché l'esposizione a temperature ambiente molto basse non può essere usata sperimentalmente sull'uomo.

Tuttavia un recupero rilevante di sonno REM si manifesta dopo due giorni dal termine della privazione totale di sonno.

L'assenza di un recupero del sonno REM consistente dopo 2 o 3 giorni di privazione selettiva di sonno REM ha portato alla conclusione che la spinta omeostatica della fase REM potrebbe essere più debole per gli umani rispetto a ratti e gatti o che una perdita di esso di un giorno per l'essere umano può essere funzionalmente paragonabile a una perdita di poche ore nel ratto. Poiché la perdita di sonno REM durante i 3 giorni di privazione di esso e il guadagno di sonno REM durante il primo giorno del periodo di recupero sono stati rispettivamente del 273% e del 39% del normale importo giornaliero, la soglia di recupero rapido è stata calcolata come la differenza tra i 2 valori, cioè 234%. Questo valore è più di dieci volte più grande di quello osservato nel ratto e tre volte più grande di quello nel gatto.

2.3 Regolazione allostatica del sonno

La rapida espansione delle nostre conoscenze sui substrati della regolazione del sonno-veglia e dei ritmi circadiani ha potuto rendere evidente la mancanza di conoscenza su come questi sistemi siano controllati in un ambiente complesso e la loro continua evoluzione.

È chiaro che i modelli del sonno e il ciclo circadiano possono essere modificati da eventi esterni, come ad esempio, la disponibilità di cibo o temperature esterne.

BS. McEwen e Stellar (Saper, Scammell and Lu 2005), nel 1993, hanno proposto l'esistenza di una "spinta allostatica"; tale meccanismo entra in azione in situazioni in cui anziché agire per costanza, i sistemi fisiologici cercano di soddisfare le richieste delle forze esterne.

Non abbiamo molta conoscenza in merito alla modalità con cui le forze esterne superino i sistemi omeostatici e circadiani o li resettino. Anche se, esistono chiaramente dei segnali provenienti da sistemi sensoriali viscerali e da sistemi regolatori che vengono trasmessi ai sistemi di eccitazione. Gli input viscerali trasmessi attraverso il Nucleo del tratto solitario, come l'allungamento gastrico, possiedono un'influenza sincronizzante che induce il sonno, mentre l'assenza di cibo sufficiente provoca un effetto eccitante, promuovendo lo stato di veglia. Tuttavia, sappiamo poco sui meccanismi attraverso i quali i sistemi cognitivi ed emotivi possono agire sul sonno o sui sistemi circadiani.

Recenti studi hanno individuato che gli input che giungevano al VLPO, all'SCN e ai neuroni dell'orexina provenivano da Siti Cortico-Limbici, come ad esempio, la Corteccia Infralimbica, il Subicolo Ventrale, il Septum Pellucidum e il Letto del Nucleo della Stria Terminale.

Gli studi di tomografia a emissione di positroni (PET) applicati a uomini che soffrivano di insonnia mostrano un aumento dell'attività nei Siti Cortico-Limbici, tra i quali la Corteccia Prefrontale Mediale e il Lobo Temporale Mediale, rispetto ai soggetti non affetti da insonnia.

Questi input potrebbero mantenere uno stato d'ipereccitazione, che può essere essenziale in una situazione di emergenza. Tuttavia, quando i sistemi di eccitazione prevalgono sulla regolazione omeostatica e circadiana del sonno durante periodi di stress comportamentale o depressione, il risultato potrebbe essere insonnia indesiderata e debilitante.

Capitolo 3: Cambiamenti durante gli stati sonno-veglia

La relazione che intercorre tra omeostasi del corpo e omeostasi del sonno, può essere osservata attraverso i cambiamenti che si manifestano durante i vari stati sonno-veglia, quando l'omeostasi del corpo è sottoposta a delle condizioni particolari esterne e quando il ritorno alle condizioni normali permette l'azione fisiologica dell'omeostasi del sonno.

Un approfondimento sulle differenze e la relazione tra sonno NREM e REM basata sulla regolazione fisiologica offre un quadro in cui interpretare le osservazioni, che un approccio comportamentale tradizionale può trascurare.

In questo capitolo prima vi sarà un approfondimento sui cambiamenti dell'attività somatica e autonoma nei vari stati sonno-veglia e poi sui cambiamenti nell'integrazione delle funzioni autonome ed endocrine.

3.1 Cambiamenti dell'attività somatica e autonoma

Lo studio dei cambiamenti spontanei relativi all'attività somatica e autonoma, nel passaggio da uno stato di sonno-veglia all'altro suggerisce che vi siano delle ulteriori differenze tra sonno REM e NREM che vanno oltre quelle osservabili sui tracciati EEG.

Come esposto in precedenza, i due stati di sonno REM e NREM sono molto differenti, infatti, il sonno NREM è uno stato nel quale ho una spesa minima di energia e di attività motoria, durante la quale le variabili cardiovascolari, respiratorie e termoregatorie sono a livello inferiore rispetto alla veglia e sono mantenuti a un livello abbastanza stabile dal controllo del riflesso nervoso. Il sonno REM, al contrario, è uno stato durante il quale si manifesta una perdita del controllo della postura e l'attività del sistema nervoso autonomo risulta instabile; si verificano aumenti a livello della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e la respirazione diviene irregolare.

3.1.1 Attività Somatomotoria

A livello muscolare si possono individuare delle differenze sostanziali. Infatti, durante la veglia si manifesta un'attività muscolare alta, mentre durante il sonno NREM si verifica una riduzione dell'attività e del tono muscolare causata da un'inibizione dei motoneuroni spinali e

cerebrali e, invece, durante il sonno REM si verifica un'atonìa muscolare interrotta però da brevi contrazioni e movimenti degli arti e degli occhi. Tuttavia, questo modello di controllo viene invertito durante lo sviluppo iniziale, quando le risposte del riflesso motorio vengono soppresse durante la veglia e incrementate durante il sonno REM (Chase 2013).

Inoltre, durante i periodi fasici del sonno REM, mentre le pulsioni eccitatorie sono dirette ai motoneuroni, avviene un aumento degli input inibitori a questi stessi motoneuroni che prevalgono durante i periodi tonici del sonno REM. Sorprendentemente, sebbene gli stimoli eccitatori facilitino l'attività motoria durante la veglia, gli stessi identici stimoli producono inibizione motoria durante il sonno REM attraverso il fenomeno dell'inversione della risposta reticolare.

I muscoli innervati dai motoneuroni che si trovano a tutti i livelli del neurasse (asse del sistema nervoso centrale, esso denota la direzione nel quale il sistema nervoso centrale giace) sono inibiti tonicamente, a livelli maggiori o minori, e sono anche eccitati gradualmente, durante il sonno REM. Questi muscoli comprendono quelli degli arti e del tronco e anche i muscoli massetere (muscolo masticatorio) e digastrico (muscolo del collo); l'attività dei muscoli estrinseci e intrinseci della laringe e del muscolo submentale, tra gli altri, è anche ridotta durante il sonno REM. Anche i motoneuroni responsabili dei movimenti oculari sono soggetti a pulsioni inibitorie durante il sonno REM e inoltre ricevono, a intermittenza, input eccitatori. L'attività dei muscoli dell'orecchio medio non è soppressa durante il sonno REM; infatti, questi muscoli sembrano essere attivi. Tale modello di controllo motorio può riflettere la funzione dei muscoli dell'orecchio medio, che è quella di ridurre la trasmissione d'informazioni uditive. Di conseguenza, l'attivazione della muscolatura dell'orecchio medio, che provoca la soppressione degli input uditivi, è coerente con l'inibizione di altri muscoli somatici durante il sonno REM poiché entrambi i modelli di controllo agiscono per impedire che insorgano reazioni comportamentali in risposta a stimoli eccitatori stereocettivi.

3.1.2 Attività Sistema nervoso autonomo

L'attività spontanea del sistema nervoso autonomo (SNA) può anche cambiare significativamente durante i differenti stati di sonno-veglia. Nella veglia, i rami parasimpatici e simpatici del SNA controllano le funzioni cardiovascolare, respiratoria, termoregolatoria, gastrointestinale ed endocrina, per mantenere la stabilità (omeostasi) delle proprietà fisicochimiche dei compartimenti extracellulari che sottolineano la sopravvivenza cellulare.

3.1.2.1 Regolazione del Sistema respiratorio

Durante il sonno, il modello respiratorio regolare della veglia è sostituito da una larga variabilità respiratoria. Nel sonno NREM, parallelamente alle variazioni del controllo autonomo, si osservano modifiche a carico del modello respiratorio: durante il passaggio dallo stadio uno allo stadio quattro del sonno profondo, si osserva una progressiva riduzione del drive respiratorio centrale, con un ritmo respiratorio regolare ed una riduzione della ventilazione. Si manifesta quindi una riduzione del volume corrente e il modello respiratorio diviene stereotipato e interrotto solo in maniera occasionale da ampi respiri (Lanfranchi, Braghiroli and Giannuzzi 2000).

Durante il sonno REM, la respirazione diventa irregolare, infatti, si possono osservare cambiamenti fasici nel volume espirato e della frequenza di respirazione che seguono l'insorgenza delle fasi REM. Il volume/minuto (la quantità di gas inspirata ed espirata ogni minuto) decresce in confronto alla veglia ed è più bassa durante la fase REM rispetto al sonno REM tonico.

3.1.2.2 Regolazione cardiovascolare

Nel soggetto, non affetto da patologie, il passaggio dallo stato di veglia agli stadi del sonno sincronizzato NREM è caratterizzato da una relativa stabilità del controllo autonomo cardiocircolatorio con una riduzione progressiva dell'attività del sistema nervoso simpatico e un incremento progressivo del tono vagale cardiaco. Ne derivano la riduzione della frequenza cardiaca, delle resistenze periferiche, della pressione arteriosa e della gittata sistolica, con sensibile effetto netto di ridurre il lavoro cardiaco e mantenere un'ottimale perfusione degli organi vitali (Lanfranchi, Braghiroli and Giannuzzi 2000).

Il sonno REM si caratterizza invece per l'estrema instabilità autonoma cardiocircolatoria con importante incremento della scarica simpatica che può avere un impatto su di un miocardio già vulnerabile, o per aumento del lavoro cardiaco o per induzione di vasospasmo o addirittura rottura di placche instabili, con conseguente insorgenza di aritmie indotte da ischemia o da riperfusione.

La regolazione delle funzioni cardiache e circolatorie cambia profondamente attraverso il ciclo sonno-veglia come conseguenza delle variazioni nella regolazione fisiologica e deflusso autonomo. Il sangue irrori gli organi, soddisfa le esigenze metaboliche locali e il suo flusso si adatta al comportamento del soggetto mediante delle variazioni di pressione sanguigna e di resistenza vascolare. Tale regolazione è operata dall'attività autonoma diretta al cuore e ai

vasi sanguigni. L'attività del sistema nervoso autonomo varia in accordo con l'attività ipotalamica, concordando funzioni somatiche, autonome ed endocrine.

La pressione sanguigna è controllata da due meccanismi principali: il riflesso barocettivo e il sistema nervoso autonomo. Il baroriflesso fornisce un feedback negativo rapido in cui un aumento della pressione sanguigna causa una diminuzione della frequenza cardiaca e quindi una diminuzione della pressione sanguigna. Il baroriflesso realizza i propri effetti nel giro di poche frazioni di secondo e quindi le regolazioni del baroriflesso sono fattori chiave nel trattare l'ipotensione posturale. I comandi autonomi centrali, al contrario del baroriflesso, operano anticipatamente, attivando il sistema cardiovascolare in preparazione a situazioni potenzialmente pericolose attivando per esempio il sistema di "combatti o fuggi" o inducendolo a stati riparativi come il sonno NREM (R.Amici 2014). L'interazione tra baroriflesso e i comandi autonomi è continua ma, muta in base allo stato nel quale si trova il soggetto. Per esempio, durante il sonno NREM, il baroriflesso imposta la pressione a dei valori bassi, come anche la frequenza cardiaca e l'attività nervosa simpatica, rispetto allo stato di veglia. Così facendo, è permesso un risparmio energetico generale e una riduzione dello stress sull'apparato cardiovascolare.

Questo ci permette di capire il motivo per cui molti soggetti umani possiedono una pressione sanguigna che mostra cambiamenti giornalieri spontanei, ma rimane a livelli minimi nelle ore notturne.

I principali cambiamenti autonomi durante la fase REM sono le fluttuazioni di fase nell'attività simpatica e parasimpatica. L'analisi di correlazione incrociata delle fluttuazioni cardiovascolari durante il sonno REM rivela che l'accoppiamento del controllo del baroriflesso è marcatamente smussato rispetto a quello nel sonno NREM nell'uomo. Di conseguenza, in queste condizioni, gli sbalzi di fase della pressione sanguigna durante il sonno REM comportano una minima bradicardia come ci si aspetterebbe dal controllo del baroriflesso, mentre sono annunciati e accompagnati da una tachicardia sostanziale, come previsto dal funzionamento dei comandi autonomi centrali. Va notato che diverse linee di evidenza dimostrano che il baroriflesso è pienamente operativo durante il sonno REM. Pertanto, la marcata variabilità cardiovascolare e il peculiare modello di accoppiamento cardiovascolare osservato durante il sonno REM non indicano che il baroriflesso sia soppresso in questo stato, ma piuttosto che sia frequentemente sovrastato da transitori comandi autonomi centrali al cuore e ai vasi sanguigni.

3.2 Cambiamenti nell'integrazione delle funzioni autonome ed endocrine

Lo studio dei cambiamenti spontanei delle funzioni corporee e dell'oscillazione delle variabili fisiologiche non è sufficiente per valutare la regolazione fisiologica durante i diversi stati sonno-veglia. È anche necessario eseguire un'analisi delle risposte suscitate da stimoli interni o esterni che possono attivare diversi meccanismi regolatori fisiologici.

Per sommare i risultati di studi di diversi decenni, è evidente che durante il sonno NREM, la regolazione fisiologica opera per facilitare il mantenimento dell'omeostasi corporea. Al contrario, durante la fase REM, la funzione integrativa dell'Ipotalamo diventa instabile e questa modalità di regolazione fisiologica è stata chiamata "poikilostatica" che significa diverso in Greco, poiché si tratta di uno stato variabile, che apparentemente sembra non avere come scopo il mantenimento dell'omeostasi del corpo (R.Amici 2014). Tuttavia, come sarà discusso più avanti nei dettagli, nei vertebrati endotermici tale compromissione sembra essere specifica della termoregolazione, mentre l'osmoregolazione, una regolazione filogeneticamente più antica condivisa da sia vertebrati endotermici che ectotermici, lavora intatta. Questa compromissione termoregolatoria è resa parallela da cambiamenti centralizzati nella regolazione cardio-respiratoria che possono ancora sfidare l'omeostasi corporea a breve termine.

Capitolo 4: Termoregolazione e Sonno REM

L'aspetto filogenetico del sonno REM in mammiferi e uccelli va di pari passo con il mantenimento della temperatura corporea costante.

Le risposte termoregolatorie da parte dell'organismo possono essere classificate in: comportamentali, che comprendono cambiamenti di postura e motilità, e fisiologiche come vasomotilità, piloerezione, brividi, sudorazione e tachipnea. L'espressione maggiore della termoregolazione comportamentale si manifesta durante lo stato di veglia; si osservano fenomeni come il cambiamento posturale a diverse temperature ambiente durante il sonno NREM, mentre durante il sonno REM, si manifestano ipotonia e atonia muscolare stereotipata indipendente dalla temperatura. Per quanto riguarda le risposte termoregolatorie fisiologiche, si osservano dei cambiamenti nella fase di transizione tra lo stato di veglia e la fase NREM. Durante il sonno REM, invece, si manifesta una totale assenza di risposte termoregolatorie fisiologiche, che sono guidate da meccanismi regolati dall'Area Preottica dell'Ipotalamo (POA) nei ratti.

Parmeggiani (Parmeggiani 1987), riuscì a dimostrare che le risposte autonome che regolano la temperatura corporea, operavano durante il sonno NREM ed erano invece sopresse durante quello REM. Infatti, nel gatto, brividi di termogenesi a temperatura ambiente bassa o l'ansimare dovuto a termolisi a temperature ambiente alte, si dimostrarono sopresse durante la fase REM. Inoltre queste modificazioni fisiologiche hanno mostrato un rapido ripristino dei loro normali livelli operativi non appena si è concluso l'episodio di sonno REM.

Fu suggerito da Parmeggiani che tali comportamenti riguardanti la termoregolazione, potessero essere dovuti a delle alterazioni dell'attività ipotalamica, questo perché la termoregolazione è quasi esclusivamente di pertinenza ipotalamica.

Furono fatti inizialmente studi sulla relazione tra sonno e termoregolazione su diverse specie animali sia in condizioni di temperatura ambiente bassa che alta. Sui ratti, infatti, è stato osservato che la quantità maggiore di sonno REM si presenta in uno stretto intervallo termico, portando quindi ad una definizione ipnologica di Zona Termoneutrale (TNZ). Quindi le fasi REM sono, risolutamente, dipendenti dalla termoregolazione e peggiorano in termini di durata quando la temperatura ambiente non è compresa nella TNZ.

Nei ratti, l'efficacia di tale meccanismo si può individuare durante l'acclimatamento alla temperatura ambiente vicino ai limiti della TNZ, il sonno REM è inizialmente ridotto e quindi ripristinato ai livelli di controllo in circa una settimana.

Dopo che gli omeotermi endotermici si sono evoluti con una temperatura corporea che era molto vicina al limite superiore rispetto al limite inferiore della loro temperatura letale, l'interazione tra fase REM e termoregolazione è stato per lo più affrontato all'interno di una più ampia gamma di meccanismi di difesa a freddo.

Sono stati eseguiti una serie di studi sul ratto, riguardo alla privazione di sonno REM, i quali mostravano che l'animale, sottoposto a privazioni di sonno molto lunghe, sviluppava progressivamente una grave ipotermia, condizione nella quale la temperatura di un organismo vivente endotermico scende sotto il valore adatto per svolgere vita attiva. Tale diminuzione della temperatura sembrava essere contrastata da un tipo di termoregolazione comportamentale, poiché gli animali, che subivano una privazione di sonno REM, tendevano a scegliere ambienti caratterizzati da temperature ambiente più elevate, ma ciò non poteva essere contrastato invece dal tasso metabolico. La cosa importante che si poteva notare nei ratti sottoposti a privazione di sonno REM è l'incremento dell'espressione della proteina disaccoppiante di tipo 1 (UCP1) nel tessuto adiposo bruno (BAT) e una decrescita della secrezione di leptina (Cerri, et al. 2017). Una privazione duratura di sonno REM e quindi una carenza di risposte termoregolatorie centrali, può progredire in un malfunzionamento dei diversi circuiti termoeffettori.

Inoltre diversi studi mostravano che la POA, che contiene il Nucleo Preottico che si occupa della termoregolazione, se sottoposta a riscaldamento o raffreddamento diretto, non suscitava adeguate risposte termoregolatorie durante il sonno REM, e tale compromissione è stata attribuita a una sospensione nel controllo generale della temperatura corporea.

Tenendo in considerazione la visione del sonno REM e NREM come due stati fortemente diversi anche nella regolazione termica, tale contrapposizione può essere estesa alle regolazioni sistemiche fisiologiche, che indicano un controllo poikilostatico (varia staticamente) per le fasi REM e la permanenza di un controllo omeostatico per lo stato di veglia e per le fasi NREM.

In accordo con questa visione, l'assenza di risposte termiche da parte della POA dipende da un indebolimento dell'attività integrativa diencefalica.

In questo modo, l'attività fisiologica di regolazione durante il sonno REM può essere operata dall'attività riflessa del Tronco Encefalico, il quale non è sottoposto in alcun modo al controllo ipotalamico. Ciò nonostante l'osmoregolazione ipotalamica, che è filogeneticamente precedente della termoregolazione, non ha alcun coinvolgimento durante la regolazione del sonno REM.

Tali osservazioni quindi portano a dedurre che il tratto distintivo del sonno REM sia l'evoluzione della condizione poikilotermica, il motivo per cui il sonno REM è così influenzato dalla termoregolazione.

In questo capitolo per riuscire a dare una spiegazione esaustiva della relazione tra sonno REM e termoregolazione, prima esamineremo le reti neuronali che regolano il sonno REM, poi quelle che coordinano la termoregolazione per poi individuare le zone di sovrapposizione dei due controlli in modo da capirne la connessione. Inoltre affronteremo anche le alterazioni della termoregolazione che si verificano durante il sonno REM e tratteremo anche l'osmoregolazione, una funzione corporea che al contrario della termoregolazione non subisce alcuna alterazione durante il sonno REM sebbene anch'essa sia di pertinenza ipotalamica.

4.1 Controllo del sonno REM

Come in precedenza osservato, il sonno REM è sotto il controllo dell'attività dei Nuclei del Tronco Cerebrale colinergico, glutammatergico e monoaminergico; ma vi sono anche altre strutture che intervengono nella sua regolazione. Per esempio nel gatto è stato attribuito un ruolo fondamentale per l'insorgenza del sonno REM ai neuroni del Ponte colinocettivi e colinergici, oltre ad essi vi sono pure influenze GABAergiche e circadiane che contribuiscono. Un ruolo primario può essere attribuito anche al SLD, al LC e al Nucleo Parabrachiale Mediale, i quali ricevono degli input provenienti dalla VIPAG; in particolare, i neuroni del SLD rimangono inattivi durante lo stato di veglia e durante le fasi NREM da delle proiezioni provenienti dai neuroni REM-off della PAG e dai Nuclei Reticolari Mesencefalici Profondi Dorsali (dDPMe) (Cerri, et al. 2017).

I neuroni REM-off provenienti dalla VIPAG e dai dDPMe sono eccitati sia da neuroni orexinergici nell'LH che dai neuroni monoaminergici nell'area del Tronco encefalico e Tuberomammillare.

L'inibizione dei neuroni REM-off del VIPAG e dei dDPMe è fondamentale per l'insorgenza di sonno REM, essa è possibile grazie a una sottopopolazione di neuroni REM-on GABAergici della VIPAG, mentre la disfacilitazione è dovuta alla soppressione dell'attività dei neuroni monoaminergici che promuovono la fase di veglia.

È stato proposto che ulteriori input inibitori derivino da proiezioni GABAergiche ascendenti dal midollo sia nei ratti che nei topi.

Un ruolo cruciale nell'inibizione dei neuroni REM-off provenienti dal VIPAG /dDPMe è operato dai neuroni REM-on dell'Ipotalamo Posteriore, inclusi, l'LH, ZI e Ipotalamo

Perifornicale. Alcuni di questi rilasciano GABA e/o l'ormone concentrato di melanina peptidica (MCH). Questo gruppo di neuroni situati nell'Ipotalamo può essere considerato il principale generatore di sonno REM. I neuroni MCH, inibiti dai neuroni che promuovono la veglia monoaminergica, possono inoltre contribuire all'inibizione attiva dei neuroni orexinici nell'LH durante il sonno REM.

Si può parlare di una regolazione del sonno REM anche a livello della Zona Preottica dell'Ipotalamo (POA), in particolare delle zone del MnPN e del VLPO. L'attività di tali strutture è direttamente collegata al mantenimento dell'omeostasi durante il sonno REM; si verifica quindi un aumento della loro attività quando si presenta una privazione da sonno REM e viceversa.

Tali strutture intervengono durante lo spegnimento del Tronco Encefalico e dei centri ipotalamici che promuovono lo stato di veglia.

Un modello simile correlato alle fasi REM è stato trovato a livello del Ponte nel Nucleo Laterale Parabrachiale (IPBN), largamente attivo sia durante la privazione della fase REM sia durante il recupero del sonno REM dopo la sua privazione.

4.2 Termoregolazione

La termoregolazione corporea è una delle molte funzioni essenziali per il mantenimento dell'omeostasi. Deviazioni significative nella temperatura cellulare alterano una varietà di proprietà molecolari, tra cui una ridotta efficienza degli enzimi e un'alterata capacità di diffusione e fluidità della membrana, che riducono le funzioni cellulari critiche, compresa la disponibilità di energia e i flussi di ioni di membrana (Morrison and Nakamura 2011).

I cambiamenti significativi della temperatura comportano delle conseguenze a livello del sistema nervoso, come la perdita di coscienza e l'incapacità di coordinare ed eseguire attività motorie. Questo si può osservare nei mammiferi in letargo, durante il quale, un calo della temperatura cerebrale a circa 5° C è associato a torpore, inattività e una considerevole decrescita della spesa energetica. Anche se il recupero da tali riduzioni di temperatura cerebrale è possibile, un aumento invece della temperatura cerebrale è incompatibile con la vita. Le deviazioni della temperatura cerebrale non sono critiche nell'immediato come la disponibilità di ossigeno e glucosio, ma il mantenimento della temperatura cerebrale è comunque importante per la sopravvivenza dei neuroni.

Molti dei tessuti e degli organi coinvolti nella termoregolazione compiono anche altre funzioni: il BAT possiede un ruolo fondamentale nella regolazione metabolica dei depositi di

energia, l'apparato scheletrico ha come funzione principale il mantenimento della postura e consente il movimento, le ghiandole salivari invece partecipano anche alla digestione. Sistemi come quello cardiovascolare e quello respiratorio, che hanno come funzione primaria il trasporto di sostanze nutritive e di ossigeno in tutto il corpo, possiedono anche un ruolo indispensabile nella termoregolazione (Morrison and Nakamura 2011).

Uno degli aspetti più interessanti riguardanti la termoregolazione è la risoluzione dei "conflitti" implicita nel trattamento indipendente della regolazione di ciascuna variabile omeostatica, cioè come il nostro corpo decide di sacrificare il mantenimento di una variabile rispetto a un'altra.

4.2.1 Circuiti di controllo della termoregolazione

Per difendere l'omeostasi termica del cervello e del corpo da una varietà di sfide termiche ambientali, il sistema termoregolatore deve avviare risposte difensive prima che le variazioni della temperatura ambientale influenzino negativamente quella interna del corpo.

Le sensazioni di calore e di freddo rilevate dalla termoccezione e le variazioni della temperatura cerebrale provocano dei cambiamenti che innescano l'attività di effettori termoregolatori aventi lo scopo di contrastare queste deviazioni, proteggendo quindi tessuti e organi interni.

I meccanismi che si occupano della difesa dal freddo comprendono: il comportamento termoregolatorio per ridurre la perdita di calore, la vasocostrizione cutanea (CVC) che serve per conservare il calore, la piloerezione (erezione dei peli dell'epidermide), la termogenesi del BAT e brividi di termogenesi del muscolo scheletrico (Morrison and Nakamura 2011).

I meccanismi invece che si occupano della difesa dal caldo includono il comportamento termoregolatorio per aumentare la perdita di calore, la vasodilatazione cutanea che permette di facilitare la dispersione di calore trasportandolo dall'interno del corpo alla superficie e il raffreddamento per evaporazione attraverso la sudorazione, salivazione o l'ansimare.

La ricerca sulla termoregolazione ha portato a una migliore definizione dei passaggi neurali tramite i quali i recettori cutanei termici attivano la termogenesi BAT, come la termogenesi tramite brividi, e CVC per la ritenzione di calore.

La termogenesi del BAT corrisponde alla funzione metabolica specifica di tale tessuto ed è realizzata grazie alla capacità di generare calore dovuta a una significativa perdita di protoni,

derivata dall'espressione della proteina α -UCP1, una proteina disaccoppiante che si trova nelle membrane mitocondriali del BAT.

Per quanto riguarda invece la CVC, l'aumento di tale fenomeno permette di mediare la riduzione del flusso sanguigno che si presenta in condizione di ambiente freddo. La vasodilatazione cutanea, invece, è principalmente responsabile dell'aumento del flusso sanguigno cutaneo in ambienti caldi.

Studi sui meccanismi e sui mediatori neurochimici della vasodilatazione cutanea umana supportano il fatto che il rilassamento sia mediato da acetilcolina della muscolatura liscia vascolare.

La vasodilatazione cutanea, sia nell'uomo che nel ratto, evocata da un innalzamento della temperatura, è accompagnata da un significativo aumento della vasocostrizione viscerale che non dipende dall'angiotensina, un ormone peptidico che stimola la CVC. Un aumento della temperatura, inoltre, provoca una marcata tachicardia, mediata principalmente da un'astinenza vagale; un'elevata frequenza cardiaca contribuisce al mantenimento della pressione arteriosa in presenza di vasodilatazione cutanea.

I segnali di caldo o freddo captati dai recettori presenti sulla pelle sono trasmessi, attraverso i neuroni glutammatergici di secondo ordine ascendente dal Corno Dorsale, ai neuroni esterni del Nucleo Parabrachiale (eIPBN) e a quelli dorsolaterali (dIPBN) (Cerri, et al. 2017). A questo punto i neuroni eIPBN glutammatergici trasmettono il segnale freddo ai neuroni GABAergici Mediani Preottici (MnPO), che inibiscono i neuroni GABAergici che sono invece sensibili al caldo, che sono all'interno dell'Area Preottica Mediale (MPO) che si proietta verso l'Ipotalamo Dorso-Mediale (DMH) e il Raphe Pallidus (RPa).

Tutto ciò porta a una crescita dell'attività dei neuroni che promuovono la termogenesi nel DMH, avendo come effetto la riduzione della spinta eccitatoria che arriva ai neuroni del Raphe Pallidus Rostrale (rRPa), comportandone l'inibizione. Ciò causa un aumento della dissipazione termica e porta a una riduzione della temperatura corporea.

La rete che si occupa della termoregolazione è collegata a diverse aree del cervello che si occupano anche del controllo di funzioni metaboliche, cardiovascolari, osmolari e respiratorie.

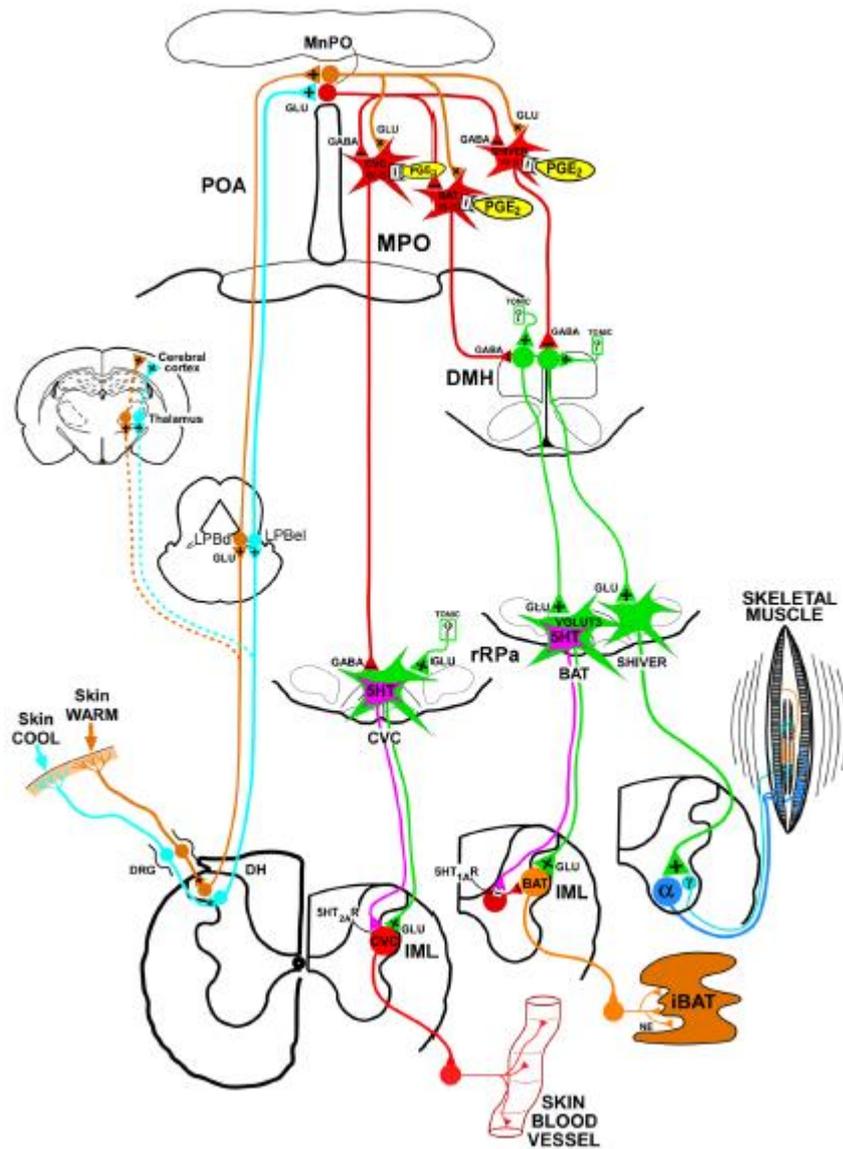


Figura 6 Illustrazione di un modello neuroanatomico funzionale dei percorsi che fornisce il controllo termoregolatorio della CVC, del BAT e della termogenesi da brividi. I meccanismi per la difesa dal calore includono il comportamento termoregolatorio per aumentare la perdita di calore, vasodilatazione cutanea per facilitare la dispersione di calore trasmettendolo dal nucleo del corpo alla superficie del corpo e il raffreddamento per evaporazione attraverso sudorazione, diffusione della saliva o l'ansimare, impiegati in diversa misura da specie diverse. (Morrison and Nakamura 2011)

Due popolazioni di neuroni, i neuroni orexinici e MCH, intervengono nella modulazione della temperatura corporea e si trovano all'interno dell'LH.

I neuroni MCH ricevono delle proiezioni provenienti dai nuclei principali ipotalamici e li proietta direttamente all'rRPa e in maniera multinaptica al BAT, tramite le regioni ventromediale e ventrolaterale. La porzione caudale della PAG laterale contiene neuroni BAT simpatico-eccitatori, allo stesso tempo la PAG rostrale contiene neuroni simpatico-inibitori del BAT.

I neuroni orexinici sono direttamente coinvolti nella modulazione della termogenesi del BAT e possiedono delle proiezioni dirette all'rRPa, indispensabili per mediare la febbre causata dalle prostaglandine E2, inoltre sono necessari per la difesa dal raffreddamento.

4.3 Zone di sovrapposizione delle reti di controllo

La relazione reciproca tra sonno REM e termoregolazione è dovuta al fatto che vi sono una serie di aree cerebrali che si occupano sia del controllo del sonno REM che della termoregolazione corporea. Infatti, la rete del sonno e quella della termoregolazione si sovrappongono in alcune aree. Tale sovrapposizione è particolarmente evidente per quanto riguarda l'LH, nel quale due popolazioni di neuroni che promuovono la veglia, orexinici e GABAergici, sono assieme ad altre popolazioni di neuroni che promuovono la fase REM, GABAergici e MCH. Allo stesso tempo tale area si occupa anche del controllo della termoregolazione, infatti, i neuroni MCH ricevono proiezioni provenienti da nuclei principali ipotalamici e li proietta all'rRPa e al BAT; invece i neuroni orexinici sono coinvolti nella termogenesi del BAT. L'intera area possiede effetti rilevanti sulla termoregolazione e sulla regolazione dello stato comportamentale quando attivata o inibita. In particolare, l'inibizione dell'LH del muscimolo agonista GABA-A porta alla soppressione del sonno REM nei ratti.

Un'altra sovrapposizione tra le due reti si può individuare a livello del POA, in particolare nel MnPN. L'MnPN è un'area integrativa molto importante per il mantenimento dell'omeostasi, essa riceve input provenienti da diverse vie sensoriali e contiene sia neuroni che si occupano del mantenimento della temperatura, che del mantenimento dell'omeostasi che del sonno.

I neuroni GABAergici dell'MnPN, vengono attivati da proiezioni del eIPBN che potrebbero inibire i neuroni correlati alla fase REM dell'MnPN.

Un altro possibile sito di sovrapposizione tra circuiti che regolano la termoregolazione e il sonno REM è la VIPAG. Una grande quantità di neuroni REM-on o di neuroni REM-off sono presenti all'interno del VIPAG. Tuttavia, una parte di neuroni provenienti da tale regione comunicano con l'RPa e alcuni di essi sono in grado di promuovere l'attività del BAT.

Questi neuroni però sembrano subire un controllo in modo differente, infatti, i neuroni termoregolatori ricevono input dall'area DMH/dorsale ipotalamica e dalla MPO mentre i neuroni REM-off sono mantenuti attivi da afferenze orexinergiche e monoaminergiche.

Un ulteriore sito di sovrapposizione può essere individuato a livello del IPBN, questo perché i neuroni appartenenti a questa zona sono in grado di influenzare l'insorgenza di sonno REM tramite delle proiezioni dirette a SLD.

4.4 Termocezione

La termocezione corrisponde alla sensazione e alla percezione della temperatura o meglio alle differenze di temperatura dedotte dal flusso di calore. Tale ricezione termica viene operata da dei termocettori, i quali sono recettori sensoriali in grado di recepire differenze termiche della cute in caso di recettori periferici, o del nucleo interno del corpo per quanto riguarda i termocettori centrali. Un termocettore non è in grado di rilevare la temperatura in modo costante, ma può percepire solamente una variazione di essa. Si possono classificare i termocettori della cute in due gruppi, i termocettori da freddo, che percepiscono le diminuzioni di temperatura e i termocettori del caldo che invece captano un aumento di temperatura, per temperature oltre i 45°C sono attivati i nocicettori che provocano una sensazione di bruciore.

I termocettori sono diffusi in tutto il corpo e il diametro del loro campo recettivo è di circa 1 mm. I recettori del freddo sono molto più numerosi dei recettori del caldo.

Questi sensori rilevano la temperatura cutanea e quella del nucleo corporeo e inviano le informazioni al centro termoregolatore, cioè l'Ipotalamo.

4.4.1 Alterazione termocezione durante sonno

Uno dei più interessanti fenomeni che riguardano l'interazione tra sonno REM e termoregolazione è l'alterazione della termocezione che si verifica durante tale fase; infatti, il raffreddamento e il riscaldamento diretto dei neuroni termosensibili non induce alcuna variazione nella scarica neuronale preottica e nessuna risposta termoregolatoria da parte degli effettori. In particolare durante il sonno REM l'esposizione al freddo non evoca il previsto aumento del consumo di ossigeno, mentre il riscaldamento non riesce a indurre polipnea termica, per quanto riguarda il ratto canguro e il gatto.

Sembra però, esservi un'eccezione a tale compromissione nei gatti, che se sottoposti a riscaldamento centrale dell'Ipotalamo, presentano una fase REM prolungata (Parmeggiani, Interaction Between Sleep and Thermoregulation: An Aspect of the Control of Behavioral States 1987). Una possibile risposta a tale evento è la presa in considerazione della fase REM come una risposta termoregolatoria comportamentale. Ciò che presenta un ruolo fondamentale nel controllo della temoregolazione comportamentale è il DMH. In questo modo potrebbero esservi dei percorsi neurali nascosti che controllano la termoregolazione

comportamentale e autonoma. Essendo poi che la termoregolazione comportamentale è filogeneticamente più antica rispetto a quella autonoma è possibile che i percorsi neurali “più antichi” non siano influenzati in alcun modo dal sonno REM (R.Amici 2014).

L’alterazione del controllo del POA durante il sonno REM può essere estendibile sia al controllo termoregolatore autonomo che quello endocrino.

Nel momento in cui la POA viene raffreddata, essa suscita il rilascio dell’ormone tireotropina (TRH), proveniente dal Nucleo Paraventricolare Ipotalamico, promuovendo il rilascio dell’ormone che stimola la tiroide (TSH) dall’ipofisi anteriore.

In seguito al raffreddamento del POA, i livelli di TSH risultavano significativamente aumentati, se il raffreddamento era operato durante la veglia e non quando operato durante il sonno REM.

Si può concludere che la sospensione della termoregolazione relativa al sonno REM comporta quindi sia la divisione autonoma che quella endocrina.

4.5 Osmoregolazione

L'osmoregolazione è la regolazione attiva della pressione osmotica nei fluidi interni di un organismo vivente, per impedire che diventino troppo diluiti o troppo concentrati. È uno dei meccanismi fisiologici che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi corporea.

I reni svolgono un ruolo molto importante nell'osmoregolazione umana regolando la quantità di acqua riassorbita dal filtrato glomerulare nei tubuli renali, che è controllata da ormoni come l'ormone antidiuretico (ADH), l'aldosterone e l'angiotensina. Ad esempio, una diminuzione del potenziale idrico viene rilevata dagli osmorecettori nell'ipotalamo, che stimola il rilascio di ADH dall'ipofisi per aumentare la permeabilità delle pareti dei condotti di raccolta nei reni. Pertanto, una grande percentuale di acqua viene riassorbita dal fluido nei reni per evitare che troppa acqua venga escreta. Il rilascio dell'ormone antidiuretico ADH è consentito dai nuclei paraventricolari e paraottici sotto l'influenza dell'organo subfornicale e della lamina terminale.

4.5.1 Il mantenimento dell'osmoregolazione durante i diversi stati sonno-veglia

Come precedentemente mostrato la termoregolazione durante il sonno REM è compromessa e ciò può essere inizialmente associato a un'alterazione generale dell'attività complessiva ipotalamica.

Nonostante ciò la regolazione dell'osmolalità dei fluidi extracellulari, che è anch'essa di pertinenza ipotalamica, non subisce alcuna alterazione. Questo significa che il verificarsi di fasi REM non è correlato a un cambiamento nell'attività integrativa che coinvolge l'intero ipotalamo, ma piuttosto a una modalità più selettiva che influenza solo la parte di questa struttura coinvolta nella termoregolazione (Luppi, et al. 2009).

Molti risultati sperimentali mostrano che le reti ipotalamiche di controllo della termoregolazione e l'osmoregolazione mostrano delle connessioni.

Per esempio, studi condotti sia in vivo che in vitro, dimostrano che i neuroni dell'area preottica coinvolti nella termoregolazione, rispondono anche a stimoli osmotici, mentre alcuni dati dimostrano che il Nucleo Paraventricolare (PVN) e il Nucleo Soprattico (SON) partecipano al controllo della temperatura corporea.

Un ruolo fondamentale è svolto dalla POA che, come descritto in precedenza, è una delle zone destinate al controllo della termoregolazione e che allo stesso modo contiene anche neuroni coinvolti legati allo stato di sonno. In particolare, i neuroni che influenzano l'osmoregolazione, termica e del sonno sono stati identificati nel MnPN. L'estensione e il significato di questa sovrapposizione tra osmoregolazione, termoregolazione e processi regolatori del sonno sono attualmente sconosciuti, ma si può dedurre che l'insorgenza di fasi REM implica una dissociazione funzionale del controllo ipotalamico dell'osmoregolazione da quella della termoregolazione.

I risultati mostravano chiaramente che la regolazione osmotica integrata a livello ipotalamico non è stata influenzata dai diversi stati sonno-veglia, suggerendo che non tutto l'ipotalamo subisce una compromissione funzionale durante il sonno REM. Ciò rafforza l'ipotesi di una stretta relazione funzionale tra il sonno REM e l'omeostasi termica. Il fatto che regioni del POA siano condivise sia da osmoregolazione, termoregolazione e meccanismi del sonno suggerisce che modificazioni funzionali si presentano durante il sonno REM e sono limitate alle strutture coinvolte nel controllo della temperatura corporea. Tuttavia, quale sia esattamente il significato fisiologico di questo legame funzionale non è stato ancora chiarito.

Capitolo 5: Le risposte del sonno alle sfide ambientali

Il verificarsi degli stati sonno-veglia è influenzato da cambiamenti ambientali esterni che suscitano delle risposte regolatorie fisiologiche che hanno lo scopo di minimizzare i cambiamenti all'interno del nostro corpo. Tali regolazioni sono quindi delle strategie a breve e lungo termine che scelgono lo stato comportamentale più conveniente per fare fronte a delle sfide ambientali. Le sfide che possono essere affrontate da un soggetto sono molteplici come, ad esempio: l'esposizione al freddo e la privazione di acqua. Tali sfide hanno degli effetti rilevanti sul soggetto in particolare sul sonno: l'esposizione a temperature basse, provoca una limitazione di sonno REM in maniera più consistente rispetto al sonno NREM; fenomeni di privazione di acqua causano una diminuzione poco significativa del sonno REM e una diminuzione invece più rilevante di sonno NREM, con una decrescita della densità di banda di onde Delta (DPW).

Sottoporre soggetti a delle sfide ambientali specifiche ha potuto portare a capire non solo l'effetto che provoca sul sonno e le sue fasi ma, anche a riconfermare l'incompatibilità presente tra termoregolazione e sonno REM.

5.1 Effetti dell'esposizione al freddo sul sonno

La limitazione del sonno può essere considerata come una risposta termoregolatoria per far fronte alle sfide ambientali esterne, infatti, come vedremo in questo paragrafo la limitazione di sonno REM è una risposta all'esposizione duratura del soggetto a temperature basse.

È noto che l'esposizione a bassa temperatura ambiente influenzi profondamente il verificarsi di sonno REM in diverse specie. In particolare, il sonno REM subisce una diminuzione in base alla durata e alla gravità dell'abbassamento della temperatura ambiente, mentre il ritorno alle normali condizioni di laboratorio è caratterizzato da un intenso recupero di sonno REM che è quantitativamente correlato al grado della precedente perdita.

Nelle stesse condizioni sperimentali, il sonno NREM non subisce significative alterazioni e per quanto riguarda il successivo ritorno alle condizioni normali di laboratorio si manifesta solamente un leggero aumento della DPW nel ratto.

Studi condotti da R. Amici et al. (Amici, et al. 2008) su quattro diversi gruppi di ratti, prevedevano l'esposizione per ventiquattro ore a quattro differenti temperature ambiente, 10 °C, 5 °C, 0 ° C, -10°C, e in seguito il ritorno a temperatura ambiente normale (24°C) per i quattro giorni consecutivi. I risultati di tali studi hanno potuto mostrare che la decrescita, in termini di durata, del sonno REM e il successivo recupero durante il ritorno a una temperatura ambiente normale, erano direttamente correlati alla gravità dell'abbassamento della temperatura ambiente esterna. Al contrario, si sono potuti osservare effetti minori sulla quantità di sonno NREM e sul DPW durante l'esposizione al freddo e il periodo di recupero. La riduzione di sonno REM può essere interpretata come una conseguenza della perdita di capacità integrativa delle funzioni termoregolatorie dell'Ipotalamo.

Nel caso in cui il soggetto sia sottoposto a temperature molto basse l'episodio di sonno REM non si verifica perché l'Ipotalamo se no, non potrebbe promuovere efficacemente le risposte termoregolatorie durante tale stato, quindi la mancanza dell'insorgenza di episodi REM è un meccanismo di difesa per evitare che l'organismo venga sottoposto a un possibile pericolo.

La termoregolazione e lo stato di sonno REM sono reciprocamente incompatibili e ciò è dovuto, come precedentemente trattato, alla condivisione di alcune zone ipotalamiche che sono destinate sia al controllo della temperatura che dello stato di sonno REM.

Tuttavia, nel caso del sonno REM e della termoregolazione, il verificarsi continuo di transizioni del sonno NREM-REM interrotte a temperature ambiente di -10° C suggerisce che, se esiste una rete neurale condivisa, dovrebbe essere coinvolta nella generazione effettiva del sonno REM, ma non nella regolazione dell'omeostasi del sonno REM. In effetti, studi neuroanatomici funzionali hanno identificato aree chiave coinvolte nella generazione del sonno REM, come l'LH che è stato anche descritto come parte della rete termoregolatrice.

5.2 Effetti della privazione dell'acqua sul sonno

Le sperimentazioni che includono la privazione di acqua per i ratti svolti da D. Martelli et al. (Martelli, et al. 2012) hanno presentato diversi risultati sugli effetti che tale sfida può avere sul sonno. I risultati sono differenti rispetto alle diverse fasi del sonno; infatti la fase NREM si dimostra essere aumentata sia durante l'esperimento di privazione di acqua sia durante la fase di recupero, mentre il sonno REM mostra solamente una leggera diminuzione durante la privazione d'acqua e manifesta un aumento durante il recupero.

Per quanto concerne il sonno NREM, vi è un netto contrasto tra il suo andamento temporale e i risultati del tracciato dell'EEG; la DPW che quantifica l'intensità di tale fase per i mammiferi, subisce una significativa diminuzione durante la privazione di acqua sia nelle ore di luce che in quelle di buio.

Nelle ore di luce del primo giorno di recupero, la quantità di sonno NREM subisce una diminuzione, al contempo la DPW risulta aumentata in conformità con un modello di recupero classico in seguito alla privazione.

Ciò significa che un accumulo della necessità di attività a onde lente può seguire non solo l'assenza di fase NREM, ma anche l'assenza selettiva di onde lente durante sonno NREM. Pertanto, la dissociazione tra le caratteristiche temporali e quelle a bassa frequenza dell'EEG del sonno NREM non sono correlate ai processi sonno-veglia. In primo luogo, l'analisi dell'accumulo della DPW negli episodi NREM, che hanno una durata superiore ai 2 minuti, suggerisce che la riduzione osservata durante la privazione di acqua non è dovuta alla frammentazione del sonno. Al contrario, è stata rilevata una significativa riduzione della DPW, durante episodi di sonno NREM, causata dalla frammentazione del sonno nei ratti esposti a una temperatura ambiente bassa.

La diminuzione di sonno REM ha raggiunto un livello significativo solo al terzo giorno di privazione di acqua. Tale risultato è coerente con le recenti osservazioni che indicano che la reattività delle strutture ipotalamiche, in risposta a una sfida osmotica acuta, non è compromessa durante il sonno REM. Ciò significa che, come precedentemente osservato, le alterazioni della termoregolazione durante il sonno REM non sono spiegabili da una compromissione generale dell'Ipotalamo.

La riduzione della quantità di sonno REM durante la privazione di acqua riguardava degli episodi sequenziali, cioè quelli che sono responsabili dell'insorgenza di fasi REM nel ratto. Di conseguenza, il ritorno di sonno REM durante il periodo di recupero era dovuto a un aumento dello stesso tipo di episodi REM.

Prove sperimentali mostrano che le regolazioni omeostatiche dei fluidi corporei e della temperatura condividono reti regolatorie a livello ipotalamico e del Tronco Encefalico. Il fatto che durante le fasi REM l'osmoregolazione non sia compromessa, mentre la termoregolazione lo sia, implica che il verificarsi di un episodio di sonno REM è correlato a una dissociazione funzionale tra il controllo ipotalamico della termoregolazione e quello dell'osmoregolazione.

Per cui, si può ipotizzare che l'attività osmoregolatoria durante la privazione d'acqua possa ridurre il tasso di tale dissociazione. Ciò, quindi, diminuirebbe il verificarsi di episodi REM sequenziali poiché sono separati da brevi intervalli. Allo stesso modo, l'aumento degli episodi

sequenziali durante il recupero suggerisce che questo danno funzionale è stato ripristinato velocemente.

5.3 Il sonno in seguito alle sfide ambientali esterne

L'omeostasi del sonno è considerata come una sorta di meccanismo che permette di mantenere l'equilibrio tra sonno e veglia. Tale meccanismo reagisce in risposta a delle deviazioni del sonno a breve e lungo termine dovute a delle sfide ambientali esterne.

Naturalmente il sonno non è una variabile fisiologica, ma un comportamento complesso che può presumibilmente regolare una o più variabili fisiologiche, analogamente ad altri comportamenti coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi del corpo (ad es. Alimentazione e idratazione). Tuttavia, a causa di una generale mancanza di conoscenza riguardo a quali variabili fisiologiche sono regolate dal sonno, la determinazione quantitativa della misura in cui l'insorgenza del sonno è influenzata da un precedente deficit del sonno può fornire indicazioni sui percorsi da seguire negli studi futuri sulla funzione del sonno.

5.3.1 Il recupero di potenza Delta che segue sfide termiche e osmotiche

I risultati dello studio di M. Cerri et al. (Cerri M. 2005), sull'effetto delle temperature basse sul sonno, hanno confermato che il sonno NREM reagisce a una privazione di sonno tramite un aumento dell'intensità di sonno NREM durante il periodo di recupero, come si può osservare dall'aumento delle SWA nell'EEG. Infatti, il recupero del sonno NREM, che si manifestava in seguito all'esposizione a freddo, era caratterizzato da un aumento della DPW nell'EEG.

Una serie di prove sperimentali hanno dimostrato che l'intensità dell'SWA durante il sonno NREM è influenzata dalla durata e dalla qualità della veglia precedente. È stato proposto che l'intensità della SWA rifletta il grado di sincronizzazione dell'attività dei neuroni on-off durante il sonno NREM. Tale sincronizzazione aumenta come conseguenza dell'aumento della "forza sinaptica" durante la veglia precedente e, quindi, contribuisce al "downscaling sinaptico", una sorta di compensazione dell'attività neuronale durante la veglia con un proporzionale abbassamento d'intensità durante il riposo notturno, in particolare durante il sonno NREM.

Ma tale punto di vista è apparentemente in contrasto con dati provenienti da sperimentazioni sui ratti che prevedono la privazione idrica, i quali mostrano che nei giorni consecutivi alla

privazione di acqua i ratti manifestavano una decrescita progressiva del tempo di veglia e di attività motoria, accompagnato anche da un calo della DPW giornaliera durante il sonno NREM. Tuttavia, durante il periodo di recupero si è manifestato un aumento notevole della DPW nelle ore successive al ripristino dell'accesso all'acqua.

Sebbene questo recupero DPW possa essere la conseguenza di un'attività SWA inadeguata durante il periodo di privazione di tre giorni di acqua, si può tener conto del fatto che un contributo al suo aumento è stato fornito dalla forte attivazione comportamentale di 2 ore (idratazione e nutrizione) che ha seguito l'accesso all'acqua e ha preceduto l'insorgenza del sonno ed è stato accompagnato da un forte aumento della temperatura del cervello.

5.3.2 Il recupero del sonno REM che segue sfide termiche e osmotiche

A differenza del sonno NREM, che è regolato in termini d'intensità, il sonno REM è regolato in termini di durata. Inoltre, l'analisi del recupero di sonno REM in seguito all'esposizione a temperature basse, ha dimostrato che esso è, come in precedenza affermato, regolato omeostaticamente. Infatti, nei ratti mantenuti a diverse temperature basse per 24 ore, si manifestava un recupero di sonno REM, dopo il ritorno alle normali condizioni di temperatura, proporzionale a quello della precedente perdita di sonno REM. Tale recupero di sonno REM è avvenuto secondo due fasi, un recupero veloce avvenuto nel primo giorno e uno più lento di tre giorni che ha portato alla totale compensazione di sonno REM.

Una tale dinamica non è evidente negli esseri umani, dove, in seguito alla privazione totale o selettiva del sonno, il recupero del sonno REM non compensa apparentemente la perdita precedente ed è tipicamente ostacolato da una pressione elevata per SWA.

Tuttavia, un'analisi allometrica dell'intensità del recupero rapido nelle diverse specie suggerisce che un recupero così debole negli esseri umani è dovuto al fatto che la tolleranza alla perdita di sonno REM è più bassa nei piccoli mammiferi e aumenta nelle diverse specie in proporzione all'aumento della massa cerebrale e corporea.

Capitolo 6: Deep-brain Stimulation come trattamento per la Narcolessia tipo 1

Nell'articolo di Kovac et al. "The effect of posterior hypothalamus region deep brain stimulation on sleep" (Kovac, Wright and Eriksson 2014), vengono presentati due pazienti affetti da cefalee farmaco-resistenti che soffrono inoltre di disturbi del sonno. Uno di questi è affetto da una parasonnia del sonno NREM e l'altro da un disturbo caratteriale del sonno REM. Su di essi viene praticata la Deep-brain Stimulation (DBS), una procedura neurochirurgica in tal caso applicata all'Ipotalamo Posteriore (PH), zona coinvolta nella regolazione del sonno, ma anche implicata nell'insorgenza di cefalee a grappolo. I risultati di tale esperimento furono che la DBS dell'PH aveva degli effetti positivi sulle cefalee di entrambi i pazienti, ma per quanto riguarda l'effetto sul sonno, aveva portato a una diminuzione dell'efficienza del sonno e un incremento dei periodi di veglia. Infatti, prove recenti suggeriscono che l'attivazione di questa via istaminergica dell'PH può essere impiegata come strategia per trattare la Narcolessia e l'Ipersonnia idiopatica (patologie caratterizzate da un'eccessiva sonnolenza), portando all'insorgenza di periodi prolungati di veglia.

Ciò che verrà trattato in seguito sarà, appunto, l'impiego della DBS su topi affetti da Narcolessia di tipo 1 (NT1) e degli effetti positivi che ha su di essi.

6.1 Deep-brain Stimulation

La Deep brain Stimulation (DBS) è una procedura neurochirurgica che consiste nel posizionamento di un dispositivo medico neuro-stimolatore, il quale invia degli impulsi elettrici tramite elettrodi ad alcune specifiche zone del cervello.

Non si è compreso completamente il meccanismo con cui agisce la DBS, tuttavia sembrano manifestarsi cambiamenti neurofisiologici, neurochimici, neuro-vascolari, neurogenici, e neuro-oscillatori.

La DBS è generalmente impiegata per modulare selettivamente una specifica zona o una serie di aree cerebrali. La dimensione delle zone che si vogliono coinvolgere e la relazione anatomica con le strutture adiacenti devono essere attentamente analizzate e considerate durante la pianificazione chirurgica.

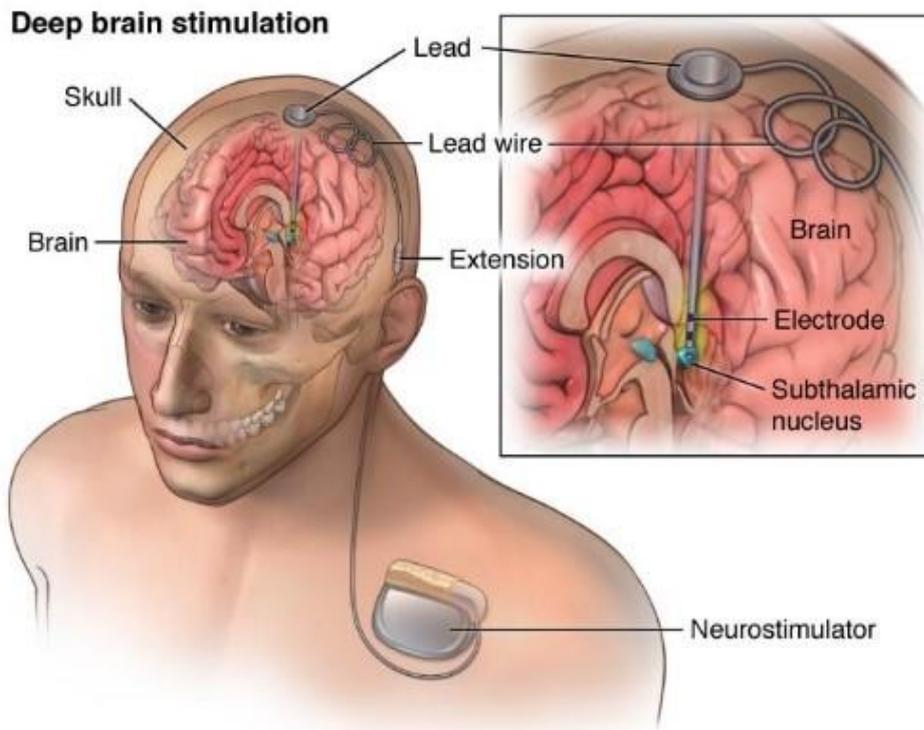


Figura 7 Deep-Brain Stimulation, L'elettrodo, consiste in un filo sottile e isolato inserito attraverso una piccola apertura nel cranio e impiantato in una specifica area cerebrale. Il cavo è isolato e passato sotto la pelle della testa, del collo e della spalla, collegando l'elettrodo al generatore d'impulsi interno (IPG). L'IPG è il terzo pezzo del sistema e di solito viene impiantato sotto la pelle nella parte superiore del torace. (<https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Deep-Brain-Stimulation> n.d.)

La maggior parte dei conduttori DBS contiene quattro elettrodi a forma di cono, in platino o iridio, attorno al conduttore con un diametro di 1,27 mm e una lunghezza di 1,5 mm (Douglas, et al. 2019). La distanza tra ciascun elettrodo può essere di 1,5 mm o 0,5 mm fornendo, rispettivamente, una distanza totale di 10,5 mm o 7,5 mm tra i bordi dell'elettrodo più profondo e più superficiale. Gli elettro-cateteri DBS sono inseriti mediante chirurgia stereotassica (che prevede la lacerazione di aree selezionate di tessuto utilizzando radiazioni ionizzanti piuttosto che l'escissione con una lama) nella struttura cerebrale desiderata e un filo di prolunga viene incanalato per via sottocutanea per collegare il generatore di impulsi impiantato (IPG) al conduttore DBS. L'IPG fornisce impulsi regolabili attraverso gli elettrodi quadripolari e può essere programmato su molte impostazioni in base all'ampiezza di tensione (o corrente nei dispositivi più recenti), ampiezza degli impulsi e frequenza. Il DBS può essere attivato o disattivato su richiesta in base al tipo di modello.

La DBS è diventata una procedura più sicura, specialmente quando è applicato un approccio multidisciplinare con esperienza.

Tale pratica è approvata dalla FDA negli Stati Uniti per il trattamento del morbo di Parkinson avanzato, la distonia e il tremore. La DBS è stata utilizzata in diversi disturbi neuropsichiatrici refrattari tra cui la sindrome di Tourette, la depressione, il disturbo post-traumatico da stress, l'epilessia, il disturbo ossessivo-compulsivo, il dolore, il morbo di Alzheimer, la tossicodipendenza e i disturbi dell'appetito e del sonno.

6.2. La Narcolessia tipo 1

La Narcolessia è una patologia caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza diurna cronica, spesso con improvvisa perdita del tono muscolare (cataplessia). Possono comparire altri sintomi come: paralisi al risveglio e allucinazioni ipnagogiche (sono esperienze intense e vivide) e ipnopompiche (che si manifestano durante il risveglio). La diagnosi viene generalmente eseguita tramite la polisonnografia e test di latenza multipla del sonno. Tale malattia non possiede cura, ma viene generalmente trattata con modafinil, stimolanti vari, o sodio oxibato per l'eccessiva sonnolenza diurna e con alcuni antidepressivi per i sintomi correlati, che però hanno solo effetti limitati e possono portare a potenziali abusi.

La causa della narcolessia è sconosciuta e fortemente associata a specifici alplotipi HLA, il cui ruolo è fondamentale nella realizzazione delle reazioni di difesa immunitaria dell'organismo, ma la causa non si ritiene essere di origine genetica. Il neuropeptide orexina-1 è deficitario nel liquido cerebrospinale degli animali narcolettici e nella maggior parte dei pazienti umani, ciò permette di ipotizzare che la causa possa situarsi nel danno autoimmune HLA-associato dei neuroni contenenti orexina a livello dell'LH.

Nei pazienti narcolettici, l'ordine e la durata dei periodi di sonno NREM e REM sono disturbati, infatti, il sonno REM si può verificare all'inizio del sonno anziché dopo un periodo di sonno NREM. Inoltre, alcuni aspetti del sonno REM che si manifestano normalmente solo durante il sonno, come la mancanza di controllo muscolare, la paralisi del sonno e sogni vividi, si verificano anche durante la veglia. Ad esempio, la mancanza di controllo muscolare può verificarsi durante la veglia in un episodio di cataplessia; si dice, appunto, che vi sia un'intrusione di atonia REM. Paralisi del sonno e sogni vividi possono verificarsi mentre ci si addormenta o ci si sveglia. In poche parole, il cervello non passa attraverso le normali fasi di sonno e sonno profondo, ma passa direttamente al sonno REM.

Si possono manifestare due tipologie di Narcolessia:

- Tipo 1: narcolessia dovuta a deficit di orexina e accompagnata da cataplessia (NT1);

- Tipo 2: narcolessia con livelli normali di orexina e senza cataplessia;

La cataplessia è una perdita episodica della funzione muscolare, che va da una leggera debolezza come quella del collo o delle ginocchia, i muscoli del viso, o l'incapacità di parlare chiaramente, ad un collasso completo del corpo. Gli episodi possono essere scatenati da improvvise reazioni emotive come risate, rabbia, sorpresa o paura. La persona rimane cosciente durante l'episodio. In alcuni casi, la cataplessia può assomigliare ad attacchi epilettici. Di solito il linguaggio è confuso e la vista è compromessa (visione doppia, incapacità di concentrarsi), ma l'udito e la consapevolezza rimangono normali. La cataplessia ha anche un forte impatto emotivo sui narcolettici, poiché può causare ansia estrema, paura ed elusione di persone o situazioni che potrebbero provocare un attacco.

6.3 L'impiego della DBS come trattamento per la Narcolessia di tipo 1

Come visto in precedenza, l'uso della DBS non dà dei risultati soddisfacenti su pazienti affetti da parasonnie ma, tale trattamento essendosi rilevato in grado di promuovere la veglia può essere impiegato come rimedio di disturbi quali, ipersonnia e narcolessia, in particolare per la NT1. La NT1 deriva dalla degenerazione autoimmune mediata di neuroni specifici nella zona LH che produce orexina, un neuropeptide eccitatorio che coordina la motivazione e l'eccitazione in risposta a bisogni circadiani, omeostatici e cognitivi.

Nei pazienti affetti da NT1, studi di neuroimaging funzionale hanno rilevato una ridotta attività nell'LH e una maggiore attività nell'amigdala e nella corteccia prefrontale mediale (mPFC) in risposta alla ricompensa e alle emozioni.

Tutto ciò fa pensare che, quindi, la stimolazione del LH possa portare a degli effetti positivi.

AA. Rogers et al. (Rogers, et al. 2020) hanno eseguito degli studi su topi per osservare se la stimolazione subcorticale, tramite DBS, avrebbe apportato dei miglioramenti a quelli affetti da NT1 con degenerazione del neurone post-natale dell'orexina.

La DBS può alterare l'attività sinaptica, modulare specifici circuiti funzionali e migliorare i sintomi neurologici. Mentre la stimolazione a bassa frequenza può favorire la generazione di picchi da neuroni stimolati e circuiti effettuati, la stimolazione prolungata o ad alta frequenza può causare il blocco della depolarizzazione e una relativa inibizione di neuroni e circuiti. In particolare, diverse popolazioni cellulari appartenenti alle aree LH/ZI mostrano preferenze di frequenza distinte per la generazione di picchi in risposta alla stimolazione elettrica diretta. Pertanto, sono stati osservati durante l'esperimento gli effetti immediati e prolungati della

stimolazione subcorticale analoghi alla DBS clinica sul comportamento e sull'istologia utilizzando un modello animale affetto da NT1 precedentemente diagnosticata.

Durante l'esperimento sono stati posizionati nove elettrodi nell'area ipotalamica laterale. L'elettrodo DBS ha inoltre analizzato ZI in otto dei nove soggetti. Ad ampiezze di stimolazione di interesse fino a 4 V, le densità di carica erano $<68 \mu\text{C} / \text{cm}^2$ e le aree tegmentali ventrali erano $<0,8 \text{ mm}^3$.

Gli Ipnogrammi degli stati comportamentali hanno mostrato la distinzione tra soggetti normali e narcolettici durante la fase di buio, prima del trattamento e in seguito ad esso. In linea di base, un tipico soggetto normale mostrava una veglia prolungata e consolidata durante la fase di buio, mentre il soggetto narcolettico presentava instabilità dello stato comportamentale (frammentazione del sonno e della veglia) e insorgenza di fasi REM (cataplessia) nella veglia. A confronto, tre ore di DBS su LH/ZI continue nel soggetto narcolettico durante la fase di buio, hanno prolungato attacchi di veglia e ridotto la cataplessia, con conseguente somiglianza fenotipica al soggetto normale. L'eventuale svolta e il recupero di sonno a seguito di DBS suggeriscono che l'omeostasi sottostante è rimasta intatta. La DBS su LH/ZI di tre ore ha comportato una riduzione della frequenza della cataplessia nella maggior parte dei soggetti e una riduzione del tempo trascorso nella cataplessia in tutti i soggetti. A livello di gruppo, il numero medio di episodi di cataplessia si è ridotto da 4,5 a 3 e ha ridotto significativamente la durata media di questi episodi del 73% durante il periodo di osservazione.

Tali studi sono stati eseguiti sperimentalmente solo sui topi e ne serviranno altri per determinare l'impatto che può avere la DBS su alcuni fattori come la qualità del sonno e della veglia, le funzioni cognitive e l'omeostasi, prima che essi possano essere sperimentati e utilizzati sull'uomo.

Conclusioni

Il sonno REM e NREM si dimostrano essere due stati completamente differenti non solamente per come appaiono nei tracciati EEG, ma anche a livello somatico e autonomo; il sonno NREM, infatti, si rivela essere uno stato regolare e stereotipato nel quale si manifesta atonia muscolare, riduzione del battito cardiaco e della pressione sanguigna; mentre il sonno REM appare come uno stato del tutto irregolare sia a livello muscolare che cardiocircolatorio e respiratorio. Questo perché mentre il sonno NREM si dimostra essere uno stato che è propenso al mantenimento dell'omeostasi del sonno, la fase REM invece è caratterizzata da un controllo ipotalamico in prevalenza irregolare e quindi al contrario, non sembra essere volto al mantenimento dell'omeostasi.

Durante il sonno REM si manifestano delle alterazioni nella termoregolazione; questo, inizialmente, fu attribuito a una compromissione generale dell'attività ipotalamica perché sia i circuiti che regolano la termoregolazione sia il sonno REM sono di pertinenza ipotalamica. Infatti, vi sono una serie di aree ipotalamiche che sono adibite alla regolazione di entrambe le funzioni: l'LH, il VIPAG, POA e IPBN. Durante il sonno REM, inoltre si presenta un'alterazione della termoccezione che contribuisce alla compromissione della termoregolazione corporea. Per questo, durante il sonno REM, l'esposizione al freddo non evoca il previsto aumento del consumo di ossigeno, mentre il riscaldamento non riesce a indurre polipnea termica. L'osmoregolazione però, che è anch'essa regolata da circuiti ipotalamici, non subisce alcuna alterazione durante il sonno REM, suggerendo, appunto, che si tratti non di un'alterazione dell'attività ipotalamica generale ma, che invece coinvolga selettivamente solo alcune zone.

Studi eseguiti su soggetti esposti a sfide ambientali esterne hanno potuto riconfermare l'incompatibilità reciproca tra sonno REM e termoregolazione, infatti, un soggetto sottoposto a temperatura ambiente bassa, manifesta una diminuzione di sonno REM in funzione della gravità dell'abbassamento della temperatura e in caso di temperature particolarmente basse il sonno REM può non presentarsi affatto. Ciò avviene perché il corpo non sarebbe capace di far fronte a temperature ambientali troppo basse e metterebbe in pericolo il soggetto, essendo la termoregolazione compromessa.

Tuttavia, nel caso del sonno REM e della termoregolazione, il verificarsi continuo di transizioni del sonno NREM-REM interrotte a temperature ambiente di -10° C suggerisce

che, se esiste una rete neurale condivisa, dovrebbe essere coinvolta nella generazione effettiva del sonno REM, ma non nella regolazione dell'omeostasi di tale fase.

Una sfida ambientale come la privazione di acqua, che mette alla prova l'osmoregolazione, provoca invece un cambiamento significativo dell'intensità del sonno NREM e altera in modo non rilevante il sonno REM, ma si manifesta comunque una diminuzione degli episodi sequenziali di tale fase. Il verificarsi di un episodio di sonno REM è correlato a una dissociazione funzionale tra il controllo ipotalamico della termoregolazione e quello dell'osmoregolazione. Il fatto che si verifichi comunque una diminuzione degli episodi di sonno REM sequenziali significa che una sfida ambientale come la privazione d'acqua provoca una diminuzione di questa dissociazione.

Infine, essendo il sonno controllato da una serie di circuiti ipotalamici, intervenire su di esso può essere utile per il trattamento di disturbi quali la Narcolessia di tipo 1. Ciò può avvenire tramite la DBS, che appunto ha lo scopo di mandare degli impulsi elettrici nelle zone dove sono posti gli elettrodi (in tal caso nell'Ipotalamo). La DBS si è osservata essere in grado di promuovere lo stato di veglia e ridurre i fenomeni di cataplessia. Per ora questo trattamento è stato sperimentato solamente sui topi, essendo una delle prime volte che si cerca di impiegare la DBS per i disturbi del sonno. Probabilmente un giorno tale pratica sarà utilizzata sull'uomo, essendo la Narcolessia di tipo 1 un disturbo che tutt'ora non possiede alcuna cura.

Bibliografia

- Achermann, Alexander A. Borbély and Peter. «Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation.» *Journal of biological Rhythms*, 1999.
- Amici, Roberto, Matteo Cerri, Adrian Ocampo-Garcés, Francesca Baracchi, e Daniela Dentico. «Cold Exposure and Sleep in the Rat: REM Sleep Homeostasis and Body Size.» 31, n. 5 (2008).
- Assefa, Samson Z, Montserrat Diaz-Abad, Emerson M Wickwire, e Steven M Scharf. «The Functions of Sleep.» 2, n. 3 (2015).
- Avanzolini, Guido, e Elisa Magosso. *Strumentazione Biomedica*. Bologna: Pàtron Editore, 2015.
- Borbely, A.A. «A Two Process Model of Sleep Regulation .» 1982.
- Brandon, S. Lu, e C. Zee Phyllis. «Circadian Rhythm Sleep Disorders.» 2006.
- Cerri M., Ocampo-Garces A., Amici R., Baracchi F., Capitani P., Jones C.A., Luppi M., Perez E., Parmeggiani P.L., Zamboni G. «Cold exposure and sleep in the rat: effects on sleep architecture and the electroencephalogram.» *Sleep*, 2005.
- Cerri, Matteo, Marco Luppi, Domenico Tupone, Giovanni Zamboni, e Roberto Amici. «REM sleep and endothermy: potential sites and mechanism of a reciprocal interference.» 2017.
- Chase, Michael.H. «Motor control during sleep and wakefulness: Clarifying.» 2013.
- Douglas, A. Formolo, Gaspar Joana M., M. Melo Hiago, e Eichwald Tuany. «Deep Brain Stimulation for Obesity: A Review and Future Directions.» (Sebastian Cerdan, Spanish National Research Council (CSIC), Spain) 2019.
- Economo, Von. «Sleep as a problem of localization.» *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1930.
- Holst, Hans-Peter Landolt and Sebastian C. «Ionic control of sleep and wakefulness.» *Science*, 2016.
- «<https://en.m.wikipedia.org/wiki/Narcolepsy>.» s.d.
- «https://it.wikipedia.org/wiki/Complessi_K.» s.d.
- «https://it.wikipedia.org/wiki/Ritmo_circadiano.» s.d.
- «<https://it.wikipedia.org/wiki/Sonno>.» s.d.

- «<https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Deep-Brain-Stimulation>.» s.d.
- «<https://www.computer.org/csdl/magazine/co/2012/07/mco2012070087/13rRUygT7Bk>.» s.d.
- Huang, Rong-Chi. «The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine.» *Biomedical Journal*, 2018.
- Kovac, Stjepana, Mary-Anne Wright, e Sofia H Eriksson. «The effect of posterior hypothalamus region deep brain stimulation on sleep.» (*Cephalalgia*) 34, n. 219–223 (2014).
- Landolt, Hans-Pete. «Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans?» 2008.
- Lanfranchi, Paola, Alberto Braghiroli, e Pantaleo Giannuzzi. «La valutazione del respiro durante il sonno: curiosità o necessità clinica?» *Ital Heart J Suppl Vol 1* (2000).
- Luppi, Marco, et al. «Hypothalamic osmoregulation is maintained across the wake–sleep cycle in the rat.» (*Osmoregulation and sleep*) 19, n. 394–399 (2009).
- Majde, James M. Krueger and Jeannine A. «Humoral Links Between Sleep and the Immune System.» 2003.
- Mark R. Zielinski, James T. McKenna, Robert W. McCarley. «Functions and Mechanisms of Sleep.» *AIMS Neuroscience*, 2016.
- Martelli, Davide, et al. «Waking and Sleeping following Water Deprivation in the Rat.» (Gianluca Tosini, Morehouse School of Medicine, United States of America, *PLOS ONE*) 7, n. 9 (2012).
- Matthew P. Anderson, Takatoshi Mochizuki, Jinghui Xie, Walter Fischler, Jules P. Manger, Edmund M. Talley, Thomas E. Scammell and Susumu Tonegawa. «Thalamic Cav3.1 T-type Ca²⁺ channel plays a crucial role in stabilizing sleep.» *PNAS*, 2005.
- Morrison, Shaun F., e Kazuhiro Nakamura. «Central neural pathways for thermoregulation.» 2011.
- Parmeggiani, Pier Luigi. «Interaction Between Sleep and Thermoregulation: An Aspect of the Control of Behavioral States.» (*Sleep*) 10, n. 5 (1987).
- Parmeggiani, Pier Luigi. «Thermoregulation and sleep.» (*Frontiers in Bioscience* 8, s557-567) 2003.
- R. Amici, S. Bastianini, C. Berteotti, M. Cerri, F. Del Vecchio, V. Lo Martire, M. Luppi, E. Perez, A. Silvani, G. Zamboni, G. Zoccoli. «Sleep and bodily functions: the physiological interplay between body homeostasis and sleep homeostasis.» *Archives Italiennes de Biologie*, 2014.

Rogers, Anna A., Lauren M. Aiani, Lou T. Blanpain, Yuxian Sun, Renee Moore, e Jon. T. Willie. «Deep Brain Stimulation of Hypothalamus for Narcolepsy-Cataplexy in Mice.» (Brain Stimulation) 2020.

Saper CB, Chou TC, Scammell TE. «The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness.» *Trends Neurosci* , 2001.

Saper, Clifford B., Thomas E. Scammell, e Jun Lu. «Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm.» 437 (2005).

Silverthorn, Dee Unglaub. *Fisiologia umana*. Milano, Torino: Pearson, 2010.