

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Dottorato di Ricerca in Psicologia Generale e Clinica
Indirizzo di Psicologia Sperimentale

Ciclo XX

Settore scientifico disciplinare di afferenza: M-PSI / 01

***L'INFLUENZA DEL SONNO SULL'ANDAMENTO
TEMPORALE DELLA CONSOLIDAZIONE DELLE
ABILITÀ PROCEDURALI***

Presentata da: Dott. Claudio Campi

Coordinatore Dottorato:

Prof. Bruno Baldaro

Relatore:

Prof. Carlo Cipolli

Esame finale anno 2008

INDICE:

<i>In Limine</i>	3
------------------------	---

I. Sonno e Apprendimento

1.1	Le origini degli studi sulla consolidazione	5
1.2	Gli studi naturalistici sull'influenza del sonno sulla memoria.....	12
1.3	I modelli di funzionamento della memoria.....	14
1.4	<i>Sleep effect</i> e memoria dichiarativa	18
1.5	<i>Sleep effect, time course</i> , e apprendimento procedurale.....	21
1.6	Le basi biologiche dell'apprendimento e la funzione del sonno	25

II. La Narcolessia

2.1	Le patologie del sonno nella ricerca sperimentale.....	31
2.2	La "Sindrome di Gelineau"	32
2.3	Cataplessia e altre caratteristiche secondarie.....	35
2.4	Caratteristiche polisonnografiche nella narcolessia.....	37

III. Primo Esperimento

3.1	Introduzione	43
3.2	Metodo.....	44
3.3	Risultati	52
3.4	Discussione.....	59

IV. Secondo Esperimento

4.1	Introduzione	61
4.2	Metodo.....	62
4.3	Risultati	69
4.4	Discussione.....	78

V. Discussione Generale..... 81

***Riferimenti Bibliografici* 91**

***In Limite*..... 101**

In Limine...

... Una notte, verso l'epoca in cui Rebeca guarì dal vizio di mangiare terra e fu portata a dormire nella stanza degli altri bambini, l'india che dormiva con loro si svegliò per caso e sentì uno strano rumore intermittente in un angolo. Si alzò a sedere spaventata, credendo che fosse entrato un animale nella stanza, e allora vide Rebeca nella poltroncina a dondolo, col dito in bocca e con gli occhi illuminati come quelli di un gatto nel buio. Paralizzata dal terrore, afflitta dalla fatalità del suo destino, Visitaciòn riconobbe in quegli occhi i sintomi della malattia la cui minaccia li aveva costretti, lei e suo fratello, esuli per sempre da un regno millenario del quale essi erano i principi. Era la peste dell'insonnia. (...)

Nessuno capì la trepidazione di Visitaciòn. "Se non dormiremo, tanto meglio" diceva Josè Arcadio Buendìa, di buon umore. "Così la vita ci renderà di più." Ma l'india spiegò loro che la cosa più temibile della malattia dell'insonnia non era l'impossibilità di dormire, dato che il corpo non provava alcuna fatica, bensì la sua inesorabile evoluzione verso una manifestazione più critica: la perdita della memoria. Significava che quando il malato si abituava al suo stato di veglia, cominciavano a cancellarsi dalla sua memoria i ricordi dell'infanzia, poi il nome e la nozione delle cose, infine l'identità delle persone e persino la coscienza del proprio essere, fino a sommergersi in una specie di idiozia senza passato.

G. Garcia Marquez, Cent'anni di solitudine, 1967

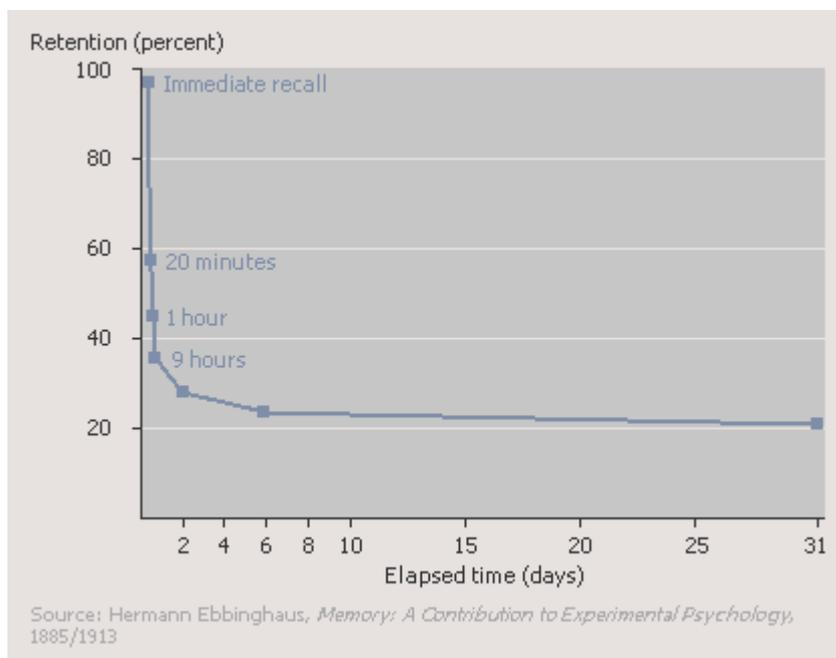
Capitolo I:

SONNO E APPRENDIMENTO

1.1. Le origini degli studi sulla consolidazione

L'ipotesi generale che il sonno abbia un ruolo nel rallentare l'oblio, e quindi nel favorire il ricordo, o almeno che esista una qualche relazione tra sonno e memoria, è molto antica e, in certa misura, corrisponde anche ad un'idea radicata nel senso comune. Ancora più antica è però l'ipotesi che sia il semplice passare del tempo a far sì che i ricordi si affievoliscano spontaneamente, fino a scomparire.

Il primo studioso sperimentale (ovvero, con studi in laboratorio) della memoria, Hermann Ebbinghaus, dedicò a questo tema gran parte delle sue ricerche, con lo scopo di formulare una legge che descrivesse l'andamento temporale dell'oblio. Egli condusse la maggior parte dei suoi studi su un solo soggetto, cioè se stesso, e tramite un solo tipo di materiale-stimolo, cercando di apprendere, e misurando poi il tempo che impiegava a dimenticare, una gran quantità di sillabe prive di significato. Questa procedura, molto semplice ma rigorosa, gli permise di eliminare la variabilità dovuta alle differenze individuali nelle abilità di memoria e alle caratteristiche semantiche del materiale-stimolo, per cui concluse che l'oblio è una funzione del tempo tra apprendimento e recupero delle informazioni-bersaglio. Questa funzione, che poteva essere descritta tramite una curva con andamento abbastanza prossimo a quello di un'asintote, viene tuttora considerata attendibile per la descrizione delle caratteristiche generali dell'oblio.

Figura 1.1: *Curva dell'oblio.*

[Fonte: www.encarta.msn.com]

In pratica, la maggior parte del materiale appreso viene dimenticato piuttosto in fretta, cioè nel giro della prima ora. Successivamente il decadimento diventa molto più lento, fino a stabilizzarsi, nei giorni successivi, intorno al 20% del materiale originariamente appreso. In altre parole la curva dell'oblio ha un andamento simil-logaritmico. Ebbinghaus formulò una funzione matematica in grado di prevedere in modo sufficientemente accurato i dati sperimentali:

$$b/v = k/(\log t)^c$$

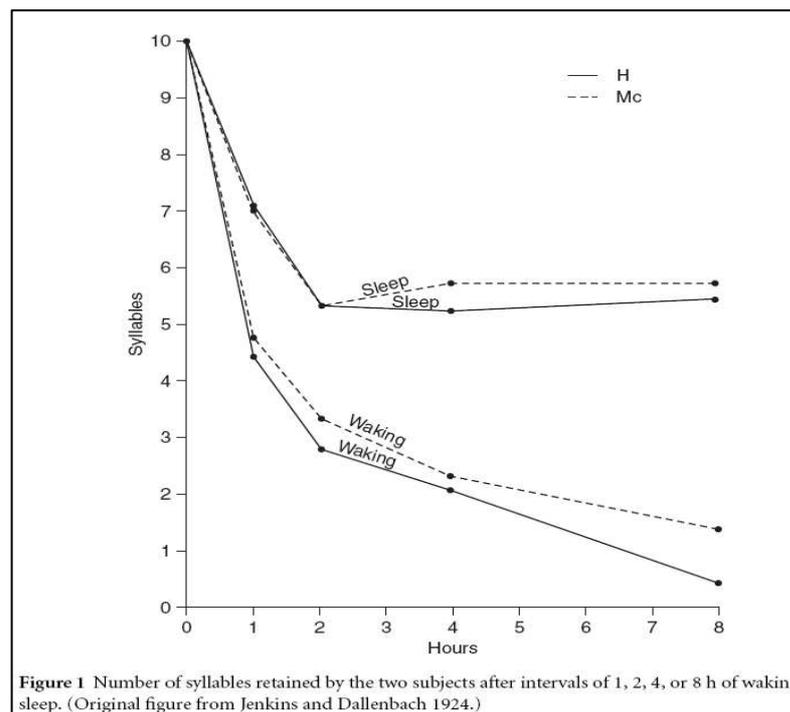
in cui b/v è il rapporto tra il materiale appreso all'inizio dell'esperimento e quello successivamente dimenticato, t è il tempo trascorso tra la fase di acquisizione e quella di richiamo, e k e c sono due costanti, che potrebbero dipendere dal tipo di materiale appreso e dai/dal soggetto sperimentale.

Abbastanza paradossalmente, i risultati che Ebbinghaus giudicava meno soddisfacenti riguardavano i periodi di tempo con un'ovviamente maggiore percentuale maggiore di tempo speso in sonno. Nel suo "Über das Gedächtnis", notava che "tra 8 e 24 ore (dall'acquisizione del materiale) c'è una differenza del 2.1% (di sillabe ricordate), mentre tra 24 e 48 ore la differenza è del 6.1%; cioè, nelle ultime 24 ore l'oblio è 3 volte maggiore che nel precedente periodo di 16 ore. Questa relazione – continuava Ebbinghaus - non è credibile, in quanto tutti gli altri dati a disposizione mostrano che l'effetto - l'oblio - è, col passare del tempo, progressivamente minore". Pur giudicando "plausibile" l'ipotesi che il sonno nel periodo tra 8 e 24 ore avesse un ruolo nel rallentare l'oblio, egli preferì attribuire questo effetto a un "errore accidentale durante l'esperimento", cioè, in pratica, ad un artefatto sperimentale (Ebbinghaus, 1885).

Come spesso succede nella scienza, l'osservazione casuale di Ebbinghaus si trasformò rapidamente in un vero e proprio oggetto di studio per altri ricercatori. In particolare, furono John Jenkins e Karl Dallenbach a dimostrare l'esistenza di uno *sleep effect*, cioè di uno specifico effetto del sonno nel rallentare l'oblio. Essi, commentando i dati di Ebbinghaus, notarono che nel periodo tra le 8 e le 24 ore successive all'acquisizione del materiale il soggetto (ovvero, Ebbinghaus stesso) passava circa il 50% del tempo in sonno, mentre, prendendo in considerazione il periodo che andava da 24 a 48 ore dall'acquisizione, e presumendo che il soggetto dormisse sempre 8 ore, il sonno incideva solo per circa il 33%. Quindi il minore oblio nel periodo che conteneva proporzionalmente più sonno poteva essere spiegato come un effetto diretto del sonno sul compito sperimentale. I due ricercatori condussero un esperimento, poi divenuto classico, per sottoporre a verifica sperimentale questa ipotesi interpretativa: impiegando un campione non molto più esteso di quello di Ebbinghaus (due studenti della Cornell University, identificati come "H." e "Mc.") e lo stesso materiale, cioè sillabe senza senso, mostrarono che l'oblio era inferiore se nell'intervallo tra l'apprendimento e il

richiamo, a parità di durata (circa 8 ore), interveniva un periodo di sonno anziché di veglia (Jenkins e Dallenbach, 1924).

Figura 1.2: Risultati dell'esperimento di Jenkins e Dallenbach (1924).



L'interpretazione più semplice ed economica dello *sleep effect* era quella della riduzione dell'interferenza tra materiali-stimolo: in pratica, se durante la veglia si dimentica di più che durante il sonno, ciò può essere economicamente attribuito al fatto che in veglia il sistema cognitivo deve processare molti altri stimoli che interferiscono con le tracce mnestiche del materiale appreso in precedenza (Cipolli, 1985). In effetti, l'ipotesi che il sonno rallenti l'oblio rimane plausibile ancora oggi, anche se progressivamente si è affermata un'altra ipotesi,

ovvero la possibilità che il sonno abbia anche uno specifico ruolo nel favorire il ricordo. Secondo molti studi recenti durante il sonno - oltre ad essere ovviamente molto ridotta, anche se non del tutto assente, l'elaborazione (*processing*) di stimoli presenti nell'ambiente circostante - hanno luogo alcuni processi fondamentali per rendere le tracce mestiche più stabili e più resistenti all'interferenza.

L'ipotesi generale che il sonno abbia un ruolo attivo nel favorire i processi di memoria è in realtà, come si vedrà in seguito, tutt'altro che assodata e tuttora piuttosto dibattuta. Essa discende però direttamente da un altro importante assunto, e cioè che la memoria sia di per se stessa un processo attivo. Questa assunzione presuppone un'elaborazione "*off-line*", più o meno consapevole, successiva alla presentazione degli stimoli. Nell'opera di Ebbinghaus infatti l'oggetto di studio non era tanto la memoria quanto l'oblio e la memoria veniva considerata fondamentalmente come la capacità di non dimenticare specifici stimoli appresi in un determinato e verificabile momento.

Due allievi di Ebbinghaus, Georg Elias Müller e Alfons Plizecker, spostarono per primi l'accento sul ruolo attivo della memoria, introducendo il concetto di consolidazione, che contribuì a meglio precisare i rapporti tra apprendimento, tempo e sonno. Questi due studiosi svilupparono le loro ricerche partendo dall'osservazione che i loro soggetti, impegnati in compiti simili a quelli descritti precedentemente, avevano la tendenza a richiamare involontariamente, tra le sessioni di apprendimento, il materiale appreso. Questo fenomeno venne definito come "perseverazione", al quale essi abbinarono il concetto di "consolidazione" (*consolidierung*): l'acquisizione di una nuova informazione non crea una rappresentazione istantanea e "finita" nella memoria, ma richiede tempo per essere consolidata e, perciò, rimane instabile per un certo periodo e particolarmente sensibile alle interferenze. Inoltre, tramite il paradigma dell'inibizione retroattiva, essi dimostrarono che una seconda lista di sillabe, appresa subito dopo la prima, rende meno efficace l'apprendimento di entrambe le

liste. Il tempo immediatamente successivo all'acquisizione del materiale-stimolo, che i due studiosi quantificarono in 10 minuti, sarebbe quindi cruciale per rafforzare (consolidare) la traccia mnestica, in modo da poterla ricordare in modo ottimale. Questi studi introdussero l'idea che qualche tipo di processo intervenga subito dopo l'acquisizione dello stimolo, per cui l'efficacia dell'apprendimento dipenderebbe in maniera cruciale da ciò che "accade" nel sistema cognitivo soprattutto nella fase iniziale dell'intervallo tra i due momenti di acquisizione e di richiamo (Müller e Pilzecker, 1900; per una discussione si veda Lechner *et al.*, 1999; McGaugh, 2000).

Le scoperte di Müller e Pilzecker ebbero seguito soprattutto in campo clinico e fisiologico: per esempio, fornirono una plausibile interpretazione del fenomeno clinico dell'amnesia retrograda (McDougall, 1901; Burnham, 1903), cioè la situazione in cui un trauma cerebrale impedisce agli eventi recenti, che non hanno quindi avuto a disposizione un tempo sufficiente per essere consolidati, di essere correttamente richiamati. Studi di laboratorio sui roditori (Duncan, 1949) confermarono addirittura le previsioni di Müller e Pilzecker per quanto riguarda la durata del processo di consolidazione, anche se ricerche successive condotte sull'uomo non riuscirono a stabilire un tempo di consolidazione universalmente valido, per cui si ipotizzò che l'andamento temporale di questo fondamentale processo vari in rapporto alla e alla complessità natura del compito (Chorover, 1976).

Proprio questo dato, contemporaneamente a uno spostamento dell'oggetto di studi sul tipo di materiale utilizzato, determinò nella psicologia sperimentale una diminuzione di interesse verso i risultati di Müller e Pilzecker, pur persistendo l'adesione al quadro teorico generale. In effetti, il principale limite dei primi studi sui processi di memoria era legato proprio al tipo di materiale utilizzato. Il ricorso a sillabe prive di senso, se da un lato consentiva di escludere i possibili effetti confondenti dovuti al significato del materiale per il soggetto, e quindi di

progettare studi estremamente rigorosi da un punto di vista metodologico, dall'altro rendeva i risultati di queste ricerche di scarsa rilevanza ecologica, nel senso che la maggior parte degli stimoli elaborati dall'individuo nella vita quotidiana hanno per lui un significato ben preciso. Inoltre, l'efficienza della memoria dipende chiaramente non solo dal tempo trascorso tra l'acquisizione e il richiamo o dal ritmo sonno veglia del soggetto, ma anche e soprattutto dalle caratteristiche del materiale appreso.

Si può tranquillamente affermare, tuttavia, che il concetto di consolidazione era entrato stabilmente nell'apparato concettuale degli studi sulla memoria e ad esso hanno fatto riferimento in modo più o meno esplicito vari costrutti elaborati successivamente, per esempio quello di inibizione retroattiva. Questo costrutto è stato reinterpretato in termini di competizione di stimoli diversi per l'accesso allo spazio rappresentazionale (Lechner et al., 1999). Nel corso del '900, grazie anche a nuovi strumenti di analisi, come la statistica Fischeriana che consentiva il trattamento simultaneo di un maggior numero di variabili, la psicologia della memoria si orientò sempre di più verso lo studio della memoria in rapporto al significato del materiale appreso.

Fu lo psicologo canadese Donald Hebb a dare, nel 1949, nuovo impulso alle intuizioni alla base delle osservazioni sperimentali di Muller e Pilzecker. Studioso originale e unico nel panorama della psicologia del '900, Hebb è considerato tra l'altro un precursore del connessionismo, tanto che una delle fondamentali regole di apprendimento usate nell'implementazione dei modelli neurali artificiali, porta ancora il suo nome. Partendo da nuove evidenze provenienti dalla fisiologia, Hebb propose la teoria della doppia traccia della formazione della memoria. Egli riprese il concetto di perseverazione proposto da Müller e Pilzecker, postulando l'esistenza di una memoria a breve termine (*short-term memory*), sotto forma di un'attività di reiterazione della traccia appena appresa (*reverberation*) a carico di specifici circuiti neuronali. L'attività di reiterazione avrebbe la funzione di indurre

modificazioni a lungo termine a livello delle sinapsi e, quindi, di permettere alla traccia di essere immagazzinata in modo permanente (*long-term memory*; Hebb, 1949). Come vedremo in seguito Hebb, oltre a introdurre i concetti fondamentali di memoria a breve e a lungo termine, largamente impiegati nei principali modelli psicologici della memoria del XX secolo, intuì i meccanismi biologici alla base della consolidazione, che solo recentemente, in seguito a un notevole progresso nelle tecniche di indagine, sono stati compresi in modo più organico.

1.2 Gli studi naturalistici sull'influenza del sonno sulla memoria

L'osservazione di Jenkins e Dallenbach sullo *sleep effect* e quelle di Müller e Pilzecker sull'importanza dell'elaborazione *off-line* successiva alla somministrazione del materiale da apprendere trovarono una sintesi nel filone dei cosiddetti studi "naturalistici" sull'influenza del sonno sulla memoria, cioè gli studi condotti in assenza di registrazione e analisi dei parametri elettrofisiologici del sonno (Cipolli, 1991). Come si è detto, i due autori americani avevano interpretato lo *sleep effect* in termini dell'interferenza dovuta a stimoli concomitanti, che in sonno sarebbe minore rispetto alla veglia. Se questa interpretazione fosse corretta però, la prestazione nel compito di memoria dovrebbe essere direttamente proporzionale alla quantità di tempo speso in sonno tra l'apprendimento del materiale e il suo richiamo. Al contrario, alcune repliche di questo classico studio, prendendo in considerazione periodi maggiori di 8 ore, in cui la proporzione relativa di sonno e veglia era mantenuta costante, evidenziarono uno *sleep effect*, più marcato quando il sonno era immediatamente successivo alla sessione di apprendimento del compito (Graves, 1937; Richardson e Gough, 1963). In particolare, Benson e Feinberg (1975; 1977), effettuarono due studi successivi in cui testarono i loro soggetti in una condizione di apprendimento al mattino (quindi con un intervallo prolungato di veglia successivo al compito) oppure alla sera (cioè con un periodo di sonno immediatamente successivo al

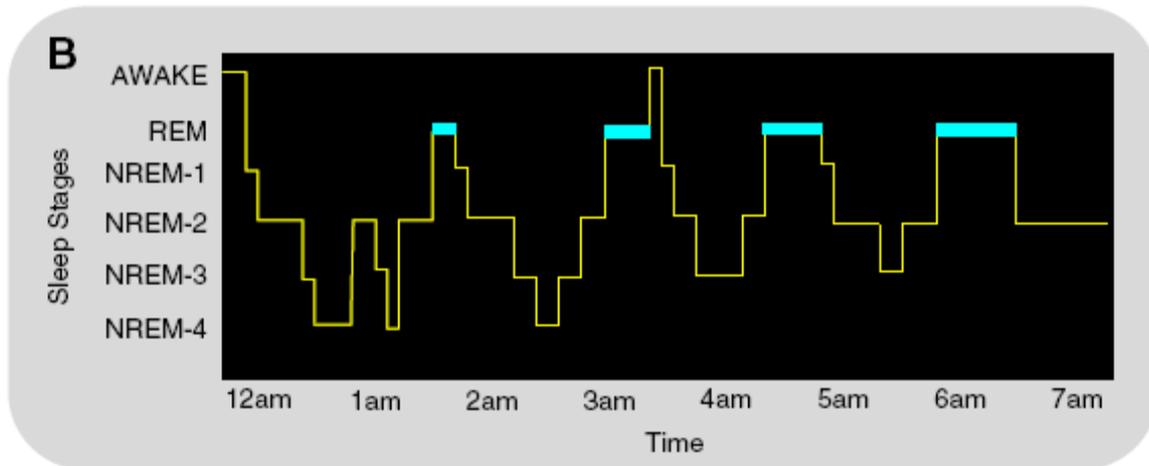
compito) e in una di richiamo a 8, 16, e 24 ore di distanza. Mentre nella condizione di 8 ore replicarono il risultato di Jenkins e Dallenbach (con una prestazione migliore per coloro che avevano dormito), a 16 ore dalla presentazione degli stimoli i soggetti che non avevano ancora dormito miglioravano sorprendentemente la prestazione, cosa che non succedeva nel successivo periodo di 8 ore in cui essi potevano dormire. La consolidazione del materiale avveniva cioè comunque entro le prime 16 ore, e il sonno effettuava un effetto facilitante solo se interveniva in questo periodo sensibile. Questo quadro di risultati sembrò agli autori coerente con l'ipotesi della consolidazione, e cioè l'idea che il sonno non si limiti a ridurre l'interferenza di stimoli irrilevanti o il decadimento spontaneo della traccia, ma che esso eserciti piuttosto un ruolo attivo nel favorire i processi di memoria. L'evidenza principale a favore di questa ipotesi sarebbe il fatto che il periodo "sensibile", cioè quello in cui l'effetto facilitante del sonno è più evidente, coinciderebbe con i momenti successivi all'acquisizione, cioè con la finestra temporale in cui, anche in assenza di sonno, ha luogo un miglioramento della prestazione.

Gli studi di Benson e Feinberg ebbero il merito di applicare il paradigma dello *sleep effect* a un'adeguata numerosità campionaria (24 studenti universitari), oltre a introdurre più sofisticate misure di richiamo (richiamo libero, seriale, riapprendimento) e una valida procedura di inferenza statistica. Inoltre, essi costituiscono una sintesi coerente tra le ipotesi di Müller e Pilzecker sulla consolidazione off-line, che ponevano l'accento essenzialmente sul ruolo del tempo che intercorre tra i due momenti di acquisizione e richiamo, e quella dello *sleep effect*, che invece sosteneva che a parità di tempo, il sonno permette una ritenzione dello stimolo migliore della veglia. Essi però lasciarono irrisolte alcune questioni: in particolare le fluttuazioni nell'efficienza in questo tipo di compiti dovute alle variazioni circadiane, già dimostrate in studi su animali da laboratorio (Stephens et al, 1967) e sull'uomo (Hockey et al, 1972), sebbene quest'ultimo studio non tenga conto di un rilevante fattore confondente, vale a dire la diversa

qualità del sonno notturno, in cui predomina il sonno lento, rispetto a quello mattutino, in cui predomina invece il sonno REM (Cipolli, 1995). Successivamente, con il miglioramento delle tecniche di registrazione *on-line* del sonno, l'analisi del contributo relativo dei diversi stadi del sonno al processo di consolidazione diventerà uno dei temi centrali degli studi sul rapporto tra sonno e memoria.

1.3 I modelli di funzionamento della memoria

Nella seconda metà del XX secolo, nuove scoperte contribuirono a rendere più ricco l'apparato teorico e metodologico sia della psicologia sperimentale, che della psicofisiologia del sonno. Innanzitutto fu definita l'organizzazione ciclica del sonno: Aserinsky e Kleitman (1953) descrissero per primi, attraverso l'analisi polisonnografica, i movimenti oculari rapidi o *REMs*, e il tipo di sonno che da essi prese il nome. Rechtschaffen e Kales formalizzarono nel 1968 la suddivisione in sonno REM e NREM, e l'ulteriore suddivisione di quest'ultimo tipo di sonno in stadi successivi, secondo una tassonomia che ancora oggi rimane il principale quadro di riferimento in polisonnografia (Rechtschaffen e Kales, 1968).

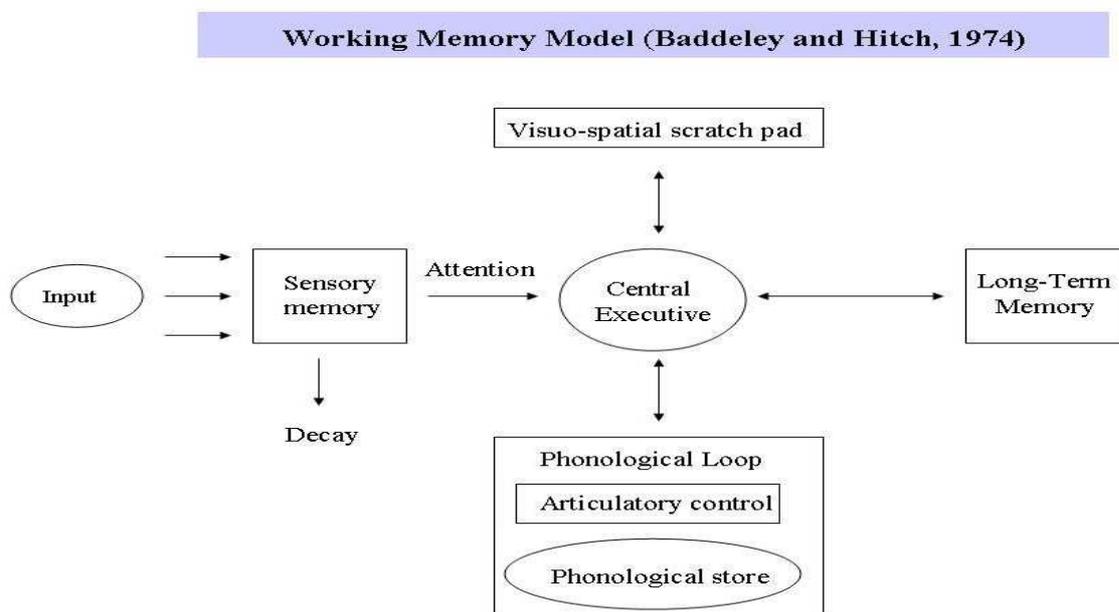
Figura 1.3: *Suddivisione in stadi del sonno notturno*

[SOURCE: Stckgold R, and Walker MP, *Sleep Medicine* 8 (2007) 331–343]

Contemporaneamente, la psicologia della memoria, seguendo soprattutto l'orientamento teorico cognitivista, diede vita a una serie di modelli che scomponavano la memoria umana in una serie di sottosistemi, deputati ciascuno all'immagazzinamento di un tipo diverso di informazione. Tra i principali modelli di questo tipo va ricordato innanzitutto quello di Craick e Lockhart (1972). Essi proposero la distinzione in tre magazzini, disposti gerarchicamente: il registro sensoriale, la memoria a breve termine (STM) e la memoria a lungo termine (LTM). Il concetto più importante introdotto da questi due studiosi fu quello dei livelli di processamento, in cui è la profondità dell'elaborazione, piuttosto che il semplice *rehearsal* che permette il passaggio di un'informazione da un magazzino al successivo. Baddeley invece (Baddeley and Hitch, 1974; Baddeley, 1986) introdusse l'importante concetto di memoria di lavoro, (*working memory* o WM) cioè un sistema che permette di elaborare le informazioni provenienti dall'ambiente e di trasferirle o meno ai magazzini della memoria a lungo termine, coadiuvato da alcuni sottosistemi deputati, in modo abbastanza simile a quanto già sostenuto da Hebb, alla reiterazione del materiale da ricordare (*loop* fonologico e

taccuino visuo-spaziale, in rapporto al tipo di materiale verbale o visuo-percettivo). Baddeley cercò anche di integrare il suo modello della memoria con un più ampio modello del sistema cognitivo nel suo complesso, facendo di fatto coincidere la WM con l'esecutore centrale introdotto da Atkinson e Shiffrin (1968).

Figura 1.4: Il modello della Memoria di lavoro di Baddeley e Hitch (1974)

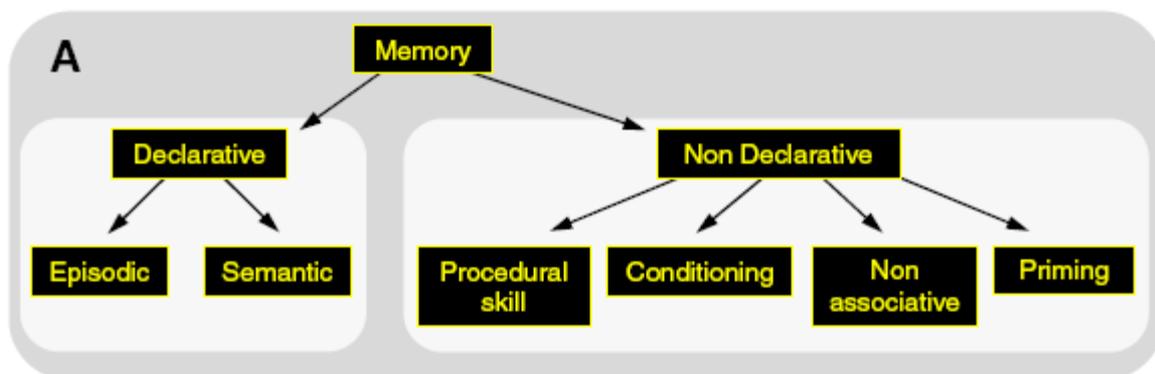


[Fonte: www.simplypsychology.pwp.blueyonder.co.uk]

Il modello della memoria che ha forse più influenzato la ricerca successiva sull'apprendimento è quello di Squire. Nel 1992 questo autore, sintetizzando alcune evidenze raccolte sui roditori e sull'uomo, identificò nella struttura cerebrale dell'ippocampo la sede, in un certo senso, della memoria a breve termine. Già da tempo era noto che un danno cerebrale localizzato in questa struttura, (Milner, 1966) provoca amnesia anterograda, impedisce cioè la

formazione di nuovi ricordi. Squire confermò sostanzialmente questo dato con studi su pazienti amnesici e su animali da laboratorio, ma identificò anche una serie di funzioni fondamentali della memoria che non vengono compromesse dal danno ippocampale. Sulla base di queste evidenze, Squire postulò l'esistenza di due sistemi di memoria paralleli. Uno, definito dichiarativo, è ippocampo-dipendente e riguarda tutti i ricordi di cui il soggetto è consapevole e di cui, almeno nel caso degli esseri umani, può fornire resoconto verbale. Il secondo sistema, non-dichiarativo, non dipende dall'ippocampo, il soggetto non ne è generalmente consapevole, e riguarda la conoscenza implicita del *know how*, cioè del “sapere come”, in contrapposizione al *know what*, o “sapere cosa”, caratteristico del sistema dichiarativo. In quest'ultimo sistema Squire (1992) include i magazzini episodico e semantico, mentre in quello non-dichiarativo la memoria procedurale, sia percettiva che motoria, oltre a una serie di abilità semplici come il *priming* e il condizionamento, e alle forme più elementari di apprendimento come l'abituazione (*habituation*) e la sensibilizzazione (*sensitization*).

Figura 1.5: Tassonomia della memoria di Squire (1992)



[SOURCE: Stckgold R, and Walker MP, Sleep Medicine 8 (2007) 331–343]

Un'analisi esaustiva dei molti modelli proposti dalla psicologia cognitiva, e dei loro molti punti di forza e di debolezza, è ovviamente fuori dalla portata di questo lavoro. Quello che conta è che gli studiosi di memoria e di apprendimento ebbero, a partire da queste nuove scoperte e teorizzazioni, un apparato concettuale molto più ampio a cui fare riferimento.

1.4 *Sleep effect* e sistemi di memoria

A partire da tale apparato teorico, un filone di ricerca piuttosto prolifico si è orientato sulla ricerca di qualche tipo di associazione tra i diversi tipi di sonno e i differenti sistemi di memoria. Ad esempio, partendo dall'ipotesi che, durante il sonno ad onde lente, si inverte il dialogo ippocampo neocorteccia, con il flusso di informazioni che viaggerebbe prevalentemente in direzione discendente durante la veglia e in direzione ascendente durante questa fase del sonno, (Buzsaki, 1996, 1998; ipotesi recentemente messa in discussione da Tononi et al., 2006), Plihal e Born (1997, 1999), dell'Università di Lubeca, in Germania, hanno proposto che il sonno NREM favorisca particolarmente la memoria dichiarativa, e che, di conseguenza il sonno REM favorisca la consolidazione di materiale non-dichiarativo. Risultati coerenti con questa ipotesi sono stati trovati da Smith (1995); Yaroush et al. (1971); Barrett e Ekstrand (1972); Gais et al. (2002); Peigneux et al. (2004); per quanto riguarda la memoria dichiarativa, e da Fischer et al. (2002) e Karni et al. (1994) per quanto riguarda la memoria procedurale. Altrettanti studi hanno però trovato risultati parzialmente o completamente in disaccordo con tale ipotesi (Mandai et al. 1989; Stickgold et al., 1999, 2000; Smith and MacNeill, 1994; Fogel et al., 2001; Huber et al, 2004; per una rassegna, Rauchs et al., 2005)

In particolare, alcune indicazioni non del tutto in linea con l'ipotesi di Plihal e Born provengono da due filoni di studi che hanno indagato la natura della consolidazione di materiale di tipo semantico. La prima serie di studi si è concentrata sulla somministrazione di stimoli durante il sonno stesso. Ad esempio Brualla e coll. (1998), in uno studio sui potenziali evocati, hanno registrato un decremento nella componente N400, considerata un *marker* della discordanza semantica, in seguito alla presentazione di stimoli semanticamente associati, in veglia, in stadio 2NREM e in sonno REM, ma non durante il sonno profondo (SWS). Un quadro simile è stato riportato da Perrin e coll. (1998), con un paradigma di potenziali evocati uditivi: somministrando ai partecipanti uno stimolo semanticamente rilevante (il loro nome) hanno rilevato una risposta simile in veglia, in stadio 2NREM e in sonno REM. Stickgold e coll. (1999), hanno invece utilizzato il paradigma della *sleep inertia* per indagare i processi di elaborazione semantica che avvengono nei diversi stadi: somministrando un compito di decisione lessicale al risveglio da stadio 2NREM o da sonno REM, oltre che in veglia. Questi autori hanno ottenuto nei loro partecipanti un effetto *priming* maggiore per le coppie di parole con legame semantico forte, rispetto a quelle con legame debole e a quelle non associate semanticamente, tanto in veglia che al risveglio da stadio 2NREM, mentre al risveglio da sonno REM le coppie debolmente relate presentavano sorprendentemente un vantaggio rispetto a quelle fortemente relate. Quest'ultimo risultato, che indicherebbe un'attività cognitiva peculiare durante il sonno REM, caratterizzata appunto da un indebolimento dei legami semantici normalmente più forti, è stato messo recentemente in discussione da Mazzetti e coll. (2006), che, prendendo in esame sia il sonno della prima che quello dell'ultima parte della notte (in cui il sonno REM è predominante) hanno trovato al risveglio da REM una riduzione della differenza tra le coppie fortemente e debolmente relate, ma non un vantaggio specifico per le seconde.

Il secondo filone è quello invece che riguarda l'analisi delle modificazioni polisonnografiche indotte da un compito di tipo semantico somministrato prima

del sonno: ad esempio, De Koninck (1989) e coll. hanno trovato un aumento della percentuale relativa di sonno REM, e in soggetti anglofoni sottoposti a un corso intensivo di francese, oltre a una correlazione positiva tra la quantità stessa di sonno REM e il grado di apprendimento mostrato alla fine del corso. Allo stesso modo Mandai e coll. (1989) hanno descritto un aumento della quantità e nel numero di episodi di sonno REM, oltre a una correlazione positiva tra densità di movimenti oculari rapidi (REMs) e prestazione, in seguito a una seduta di apprendimento dell'alfabeto *Morse*.

Anche se i dati descritti andrebbero presi in con estrema cautela, a causa soprattutto della difficoltà nell'isolare la componente semantica da quelle episodica ma anche procedurale, presenti in misura variabile in tutti i compiti sperimentali, essi sembrano contraddire la specificità del sonno NREM per la consolidazione delle memorie di tipo dichiarativo, indicando un coinvolgimento del sonno REM durante o dopo un compito in cui è presente una componente di tipo semantico, cioè, secondo la tassonomia di Squire, dichiarativa.

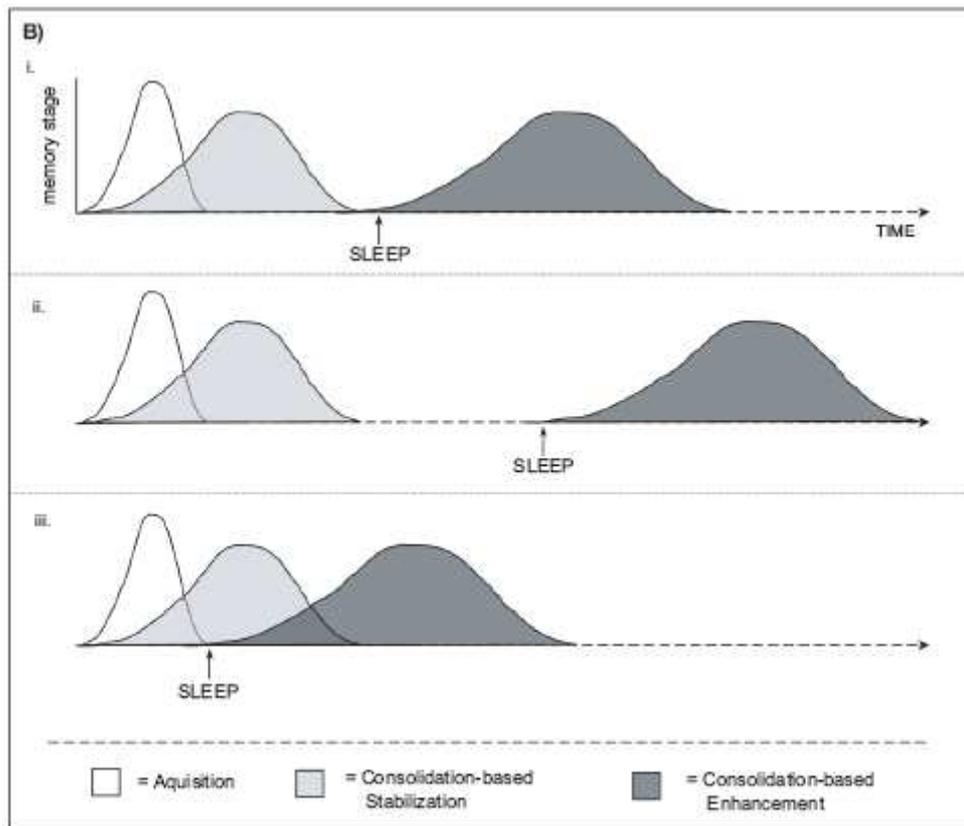
In sostanza, anche se l'effetto positivo del sonno sulla consolidazione è un'ipotesi quasi universalmente accettata (tra le posizioni contrarie a questa ipotesi si veda in particolare Vertes e Eastman, 2000), assegnare una corrispondenza diretta tra gli stadi del sonno e i diversi tipi di memoria rimane un'impresa tutt'altro che semplice, se non impossibile. Una soluzione a questo problema è stata proposta da Giuditta e collaboratori (1995), secondo i quali è la successione temporale degli stadi a favorire la consolidazione di entrambi i tipi di memoria. Questi autori pongono l'accento sull'architettura del sonno, e propongono che i due (o tre, distinguendo tra stadio 2NREM e sonno profondo, secondo le posizioni più recenti) tipi di sonno svolgano una funzione complementare tra loro e che la corretta consolidazione tragga beneficio dal sonno nel suo complesso.

1.5 *Sleep effect, time course, e apprendimento procedurale*

L'ambito di ricerca in cui le evidenze sperimentali a favore dello *sleep effect* appaiono più robuste, sembra essere quello dell'apprendimento procedurale. Nel 1991, un anno prima che Squire formalizzasse il suo modello e desse la sua definizione di memoria procedurale come memoria non ippocampo-dipendente, il gruppo di ricerca di Avi Karni pubblicò il primo di una serie di studi sull'apprendimento visuo-percettivo. Karni e i suoi collaboratori misero a punto un compito sperimentale per indagare una forma di apprendimento estremamente "periferica", specifica per sistema percettivo (quello visivo), per occhio, e per quadrante di campo visivo. Nelle loro ricerche questi autori dimostrarono l'esistenza di due stadi fondamentali di apprendimento: una prima fase di apprendimento dipendente dalla pratica, che ha luogo soprattutto nelle fasi iniziali dell'acquisizione, e una fase "latente" di stabilizzazione della traccia, che avviene nelle ore successive all'apprendimento, senza nessuna ripetizione del compito da parte del soggetto. Questo tipo di apprendimento è inoltre estremamente stabile, tanto che rimane preservato, anche per anni, senza che la prova venga più ripetuta. Karni e collaboratori attribuiscono l'apprendimento visuo-percettivo alla plasticità del sistema visivo e quindi, coerentemente con il modello di Squire, si tratterebbe di un tipo di apprendimento apparentemente non mediato dalle strutture cerebrali superiori, e in particolare dal sistema ippocampo-neocorteccia. Coerentemente con l'ipotesi del processamento duale, questi stessi autori trovarono che una deprivazione totale di sonno, così come una deprivazione selettiva di sonno REM, non consente l'apprendimento al test di discriminazione visuo-percettiva, diversamente dalla deprivazione di sonno NREM, che non ha effetto su questo tipo di compito (Karni e Sagi, 1991, 1993; Karni et al., 1994). Gais et al. (2000) e Stickgold et al. (2000), invece, hanno osservato un coinvolgimento sia del sonno REM che di quello profondo (SWS), nella consolidazione dello stesso tipo di compito, fornendo un'evidenza a favore dell'ipotesi del processamento sequenziale.

In sostanza, la capacità di discriminazione visuo-percettiva evolve nei giorni successivi all'esecuzione del compito in assenza di ulteriore pratica. Anzi, successive sessioni di training possono addirittura peggiorare la prestazione (Mednick, 2002), a meno che non intervengano periodi di sonno tra le sessioni stesse (Mednick, 2003). Il sonno successivo all'esecuzione del compito contribuisce alla consolidazione di tale abilità, e soprattutto a rendere la traccia resistente all'interferenza.

Un quadro di risultati piuttosto simile riguarda un'altra abilità procedurale molto studiata in letteratura, cioè l'apprendimento di una semplice sequenza motoria, quale quella necessaria in un compito di finger tapping. Un modello piuttosto dettagliato riguardante la formazione di questo tipo di abilità è stato fornito da Matthew Walker, psichiatra e ricercatore alla Harvard Medical School. Questo autore distingue tre fasi fondamentali di formazione della memoria: dopo l'iniziale apprendimento dipendente dalla pratica, vi è una fase chiamata *Consolidation-based Stabilization*, della durata di alcune ore, in cui la traccia si stabilizza con il passare del tempo, in assenza di pratica ulteriore. Secondo Walker in questa fase, che non necessita del sonno ma soltanto del passare delle ore, la traccia mnestica diventa resistente all'interferenza, ma il miglioramento della prestazione è trascurabile. Perché essa migliori è necessaria una fase ulteriore, detta *Consolidation-based Enhancement*. In questa terza fase, che si estende ai giorni successivi, è cruciale il ruolo del sonno, anche se in questo caso sembra lo stadio 2 di sonno NREM il periodo in cui avvengono i principali processi legati alla consolidazione, e quindi al miglioramento della prestazione. (Walker, 2005; Walker e Stickgold 2006; Stickgold e Walker 2007).

Figura 1.6: Modello della consolidazione delle abilità procedurali (Walker, 2005)

[source: Walker MP. Behavioral and brain sciences. 2005,(1):51-64]

Un'interessante verifica di questa ipotesi è stata recentemente condotta dal gruppo di ricerca di Avi Karni, ad Haifa, in Israele (Korman et al., 2007): questi autori hanno confermato un effetto di interferenza a 2 ore ma non a 8 ore dalla prima acquisizione del compito, che influiva negativamente sulla prova a 24 ore di distanza. Tuttavia, un *nap* (breve sonnellino) della durata di 90 minuti, immediatamente dopo il compito, rendeva i soggetti più resistenti all'interferenza successiva, e aveva effetti benefici sull'apprendimento. In altre parole, non è detto che la due fasi di stabilizzazione e di miglioramento siano la prima tempo-dipendente e la seconda sonno-dipendente, ma, ancora una volta, sia sonno che il semplice passare del tempo sembrano favorire la consolidazione delle procedure.

Il contributo relativo delle fasi di veglia e di sonno, e l'entità di questo contributo, sembrano differire da uno studio all'altro, creando non pochi problemi di validità e di generalizzabilità dei risultati ottenuti. Come se non bastasse, il disaccordo maggiore tra i dati riportati riguarda, anche nel caso delle abilità motorie, la fase del sonno a cui imputare il principale contributo alla consolidazione della traccia. Mentre secondo Walker è durante il sonno 2 NREM che avvengono le principali modificazioni fisiologiche che fanno da substrato biologico alla consolidazione, uno specifico contributo del sonno REM è stato trovato da Fischer e coll. (2002) usando lo stesso tipo di compito (il finger tapping), e da altri autori in compiti differenti, in cui la componente motoria è più o meno associata ad altre abilità (Plihal e Born, 1997; Maquet et al., 2000; Fogel et al., 2007).

Le ricerche più recenti vanno verso un superamento sia della dicotomia REM/NREM che di quella tra memoria dichiarativa e non dichiarativa, nella speranza di trovare nuove chiavi interpretative al complesso problema dell'influenza del sonno sulla consolidazione. Un recente filone di ricerca attribuisce al grado di consapevolezza del soggetto riguardo al fatto che il compito che sta svolgendo richieda effettivamente un apprendimento, più che alla natura del compito, la capacità di coinvolgere il sonno nella consolidazione, con risultati, ancora una volta, discordanti: Robertson e collaboratori (2004), con un compito di *Serial Reaction Time*, hanno manipolato la consapevolezza dell'apprendimento, confrontandola con un materiale-stimolo di tipo dichiarativo o procedurale, e hanno trovato che, indipendentemente dalla natura dello stimolo, l'apprendimento dipende dal sonno solo quando le consegne del compito contengono un invito esplicito ad apprendere, mentre in caso di apprendimento implicito il semplice passaggio del tempo è sufficiente a spiegare il miglioramento della prestazione. Al contrario, in un lavoro che ha recentemente avuto notevole risalto, e, per la prima volta nella storia dell'ipnologia, è apparso sulla copertina della prestigiosa rivista *Nature*, Huber e collaboratori hanno trovato, utilizzando un compito di *rotation adaption*, un effetto dell'esecuzione del compito sperimentale nell'aumentare la

quantità di sonno profondo successivo, e una correlazione tra la quantità di quest'ultimo e l'entità dell'apprendimento, nel caso in cui il compito contenga un apprendimento implicito, cioè inconsapevole, da parte dei soggetti.

1.6 Le basi biologiche dell'apprendimento e la funzione del sonno

Sebbene la finalità di questo lavoro non possa essere quella di trattare esaustivamente la fisiologia del sonno o la neuropsicologia della memoria, lo studio delle basi biologiche dell'apprendimento, che ha, come si è accennato in precedenza, una storia altrettanto lunga di quello dei suoi correlati comportamentali, merita comunque una breve sintesi, dato che, aldilà delle posizioni funzionaliste più estreme, il substrato biologico non può e non deve essere ignorato se si vuole comprendere appieno un processo psicologico.

Come è stato evidenziato dai classici studi del premio Nobel Eric Kandel sull' *aplysia californica* (Castellucci et al, 1980; Kandel e Schwartz, 1982), le forme più semplici di apprendimento, come l'abituazione e la sensibilizzazione, avvengono a livello cellulare: i neuroni di questo piccolo mollusco, non diversamente da quelli dei vertebrati e degli esseri umani, mettono in atto questi semplici comportamenti grazie all'attività dell'AMP ciclico (cAMP), che, fungendo da "secondo messaggero", modifica la permeabilità della membrana cellulare a lungo termine (generalmente nell'ordine di qualche ora). Meccanismi di sensibilizzazione neuronale mediati da processi simili sembrano essere alla base anche dei comportamenti più complessi. Già Hebb nel 1949 aveva definito la regola (nota come *Hebbian learning*) secondo cui popolazioni neuronali che scaricano assieme per un certo periodo, si potenziano reciprocamente. Sebbene questa regola abbia trovato applicazione soprattutto nella costruzione di sistemi artificiali, almeno un meccanismo fondamentale per la consolidazione delle tracce mnestiche, cioè la *Long Term Potentiation* (LTP) si basa su un meccanismo di

questo tipo (Walker, 2005). In sintesi, le popolazioni neuronali coinvolte nell'esecuzione di un compito procedurale vengono potenziate durante la pratica, attraverso una complessa serie di modificazioni neurochimiche, e rimangono attivate per un certo periodo anche dopo che cessa la somministrazione del compito. Quando invece un gruppo di neuroni coinvolto nell'apprendimento non raggiunge un potenziale sufficiente a trasmettere il segnale nervoso alle cellule successive, ha luogo un meccanismo simile al precedente, ma di segno contrario, chiamato *Long Term Depression* o LTD. In tal caso i neuroni saranno depotenziati, e quindi caratterizzati da una soglia di eccitabilità più alta. Questi due meccanismi complementari sono entrambi fondamentali per la plasticità del sistema nervoso perché, come nota Walker (2005), un continuo aumento della sensibilità dei neuroni (conseguenza della LTP) avrebbe come conseguenza una rete neuronale iper-potenziata e perciò poco efficiente.

Secondo una plausibile interpretazione, il *time-course* dell'apprendimento rifletterebbe l'andamento temporale di questi processi neurobiologici. Come nota McGough (2000), il fatto che la consolidazione di certe abilità avvenga così lentamente non è necessariamente conseguenza della lentezza intrinseca dei processi biologici sottostanti. Piuttosto è un meccanismo che si è evoluto per permettere alle esperienze successive (coerentemente con gli studi sull'interferenza: Müller e Pilzecker, 1900; Lechner et al., 1999; Walker et al., 2003, Korman et al, 2007;) di modificare e rimodellare l'apprendimento.

In che modo, secondo questo quadro teorico, il sonno può essere d'aiuto per una consolidazione più efficiente? In ciascuna fase del sonno hanno luogo alcuni eventi elettrofisiologici, che hanno ovviamente una corrispondenza con altrettanti eventi neurobiologici. Ad esempio i fusi del sonno (*sleep spindles*) sembrano riflettere l'attività di circuiti neuronali talamo-corticali, in grado di causare modificazioni al lungo termine (in questo caso di potenziamento), in modo simile a quanto succede durante la veglia. Steriade (2001) ha fornito una prova

sperimentale che potenziali di frequenza simile a quella dei fusi possono modificare la soglia di attivazione di alcuni neuroni della corteccia. Dal punto di vista comportamentale, alcune evidenze suggeriscono che una più alta densità di fusi è riscontrabile nella notte successiva a un intenso training in un compito motorio (Fogel et al, 2001, 2007), e che l'apprendimento correla con la quantità di sonno NREM nella parte finale della notte (che è quella più ricca di fusi: Walker et al, 2002). Risultati simili sono riportati per quanto riguarda le onde Ponto-Genicolo-Occipitali (*PGO waves*), che hanno il loro correlato elettrofisiologico nei movimenti oculari rapidi tipici del sonno REM. Questo tipo di scariche possono indurre LTP o LTD, agendo di concerto con l'attività di base di questa fase del sonno, rappresentata dal ritmo *theta*. In questo caso le prove più convincenti sono state ottenute sui roditori (Datta 2000; Holscher et al., 1997), e sui primati (Datta, 1997), anche se alcune forme di apprendimento sono state associate nell'uomo alla fase REM, e anche alla densità di movimenti oculari in questa stessa fase (Maquet, 2001; Fogel, 2007).

Al contrario della funzione prevalentemente eccitatoria delle onde ad alta frequenza, le oscillazioni lente (nella banda delta, cioè < 4 Hz) prevalenti nel sonno profondo (stadi 3-4 NREM o Slow Wave Sleep) potrebbero avere una funzione inibitoria, ed essere perciò implicate nella LTD (Benington e Frank, 2003), visto che, anche in veglia, il depotenziamento sinaptico è innescato da scariche di onde in questa banda di frequenza (Braunewell e Manahan-Vaughan, 2001). In questo modo, le varie fasi del sonno potrebbero avere funzioni complementari, coerentemente con l'ipotesi del processamento sequenziale (Giuditta et al., 1995). Le popolazioni neuronali in cui si sono formate nuove tracce mnestiche e perciò iper-attivate, potrebbero essere inizialmente depotenziate, e quindi "ripulite", dal sonno lento, prevalente all'inizio della notte, e successivamente rinforzate dall'attività ad alta frequenza nelle fasi REM e 2 NREM, prevalenti nella parte finale della notte (Walker, 2005).

Nonostante le molte evidenze raccolte, il dibattito sul ruolo del sonno sulla consolidazione, e più in generale sulla funzione generale di un comportamento tanto complesso e universale come il sonno, resta molto acceso. I più entusiastici fautori dell'effetto del sonno sulla consolidazione affermano che la funzione evolutiva del sonno è quella di favorire il ricordo, ma probabilmente è possibile affermare ciò più per mancanza di alternative convincenti in grado di spiegare l'esistenza di tale comportamento, che per la reale solidità delle evidenze sperimentali. In effetti, come nota, tra gli altri, Siegel, la consolidazione del materiale dichiarativo durante il sonno non ha ricevuto prove definitive, e se per quanto riguarda quello procedurale, dobbiamo riconoscere al sonno un ruolo solo nel migliorare l'apprendimento del materiale già appreso in veglia, tutto questo è un po' poco, dal punto di vista evolutivo, per costringere tutti gli animali, o almeno tutti i vertebrati, a passare un terzo della loro vita in uno stato in cui sono praticamente indifesi e esposti a maggiori rischi ambientali. In realtà, le evidenze a favore del fatto che la consolidazione avvenga prevalentemente in veglia sono anch'esse numerose, e la maggior parte dei meccanismi neurobiologici responsabili dell'apprendimento accadono, anche se con modalità differenti, tanto in veglia che in sonno. O occorre ipotizzare che qualcuno, tra chi si occupa di sonno e memoria, si stia sbagliando (Miller, 2007), oppure è necessaria una mediazione tra le posizioni più estreme.

Più condivisibile potrebbe essere, ad esempio, una posizione che assegna al sonno una qualche funzione più generale, che produca come conseguenza una facilitazione nella consolidazione. Il sonno cioè, svolgendo una generale funzione ristorativa, permetterebbe ai circuiti neuronali di funzionare in modo più efficiente, e quindi, tra le altre cose, di consolidare meglio le tracce mnestiche. Resta da definire in tal caso in cosa consista la funzione ristorativa del sonno. Un'ipotesi elegante, anche se non ancora supportata da evidenze sperimentali convincenti (Miller, 2007), è quella di Giulio Tononi, dell'Università del Wisconsin. Secondo l'ipotesi del *downscaling* sinaptico, che in realtà fa parte di

una più ambiziosa teoria della coscienza, il sonno, e in particolare le onde lente, avrebbero la funzione di “riscaldare” il peso delle connessioni sinaptiche, rese troppo “pesanti” dall’attività prevalentemente eccitatoria che esse esercitano durante la veglia. Le oscillazioni lente del sonno profondo, essendo sincronizzate, abbassano in proporzione la soglia di eccitazione di tutte le sinapsi, permettendo a quelle più forti di rimanere attive, e cancellando invece le connessioni più deboli. Questo “dimagrimento” generalizzato, per usare le parole dello stesso autore, permetterebbe al cervello di ricostituire nuove connessioni sinaptiche nei giorni successivi (Tononi e Cirelli, 2006). Anche se lo scopo del *downscaling* è, in generale, quello di mantenere il cervello in efficienza, Tononi ammette che questo consentirebbe anche alle tracce mnestiche una migliore consolidazione, e la sua ipotesi, almeno per quanto riguarda il sonno profondo, è coerente con gli studi sulla LTD, cioè con l’idea che durante questo tipo di sonno vi sia una depotenziazione generalizzata delle connessioni.

In conclusione, i risultati di un secolo di studi sul sonno e sulla consolidazione ci hanno lasciato più dubbi che certezze. Il motivo principale di questa difficoltà è probabilmente nella natura del comportamento studiato. Raccogliere evidenze comportamentali durante il sonno è chiaramente molto difficile, e i dati neurobiologici, seppur estremamente utili, difficilmente sono sufficienti a spiegare comportamenti complessi. Inoltre, quando si confronta l’apprendimento latente osservabile dopo un periodo prolungato, che comprende perciò sia periodi di sonno che di veglia, si incorre in un paradosso: dal momento che esiste una naturale alternanza di questi due stati di coscienza, è spesso impossibile, quando si esaminano effetti a lungo termine, separare il contributo relativo di ciascuno di essi. Modificare artificialmente l’alternanza di sonno e veglia, come quando si applica un paradigma sperimentale di deprivazione, significa introdurre inevitabilmente un elemento di stress tale per cui l’individuo si

viene a trovare in uno stato psicofisico unico, differente sia dal sonno che dalla veglia, e il quadro di risultati ne risulta di difficile interpretazione (Cipolli, 1995).

Esiste tuttavia in natura un caso in cui il sonno è spontaneamente alterato, senza che questo comporti una perturbazione violenta nella vita quotidiana dell'individuo. E' il caso di alcune patologie del sonno, e in particolare della narcolessia. Questa patologia, fino a pochi anni fa sotto-diagnosticata e conosciuta più in forma aneddotica che sistematica, si caratterizza, tra l'altro, per una naturale e cronica alterazione dell'architettura del sonno. e il suo studio potrebbe fornire indicazioni utili al problema dello *sleep effect* e della consolidazione. Se in che modo lo studio della narcolessia possa fornire indicazioni utili al problema dello *sleep effect* e della consolidazione di una traccia mnestica sarà oggetto dei prossimi capitoli.

Capitolo II

LA NARCOLESSIA

2.1: **Le patologie del sonno nella ricerca sperimentale**

Fin dalle origini della psicologia sperimentale, un valido metodo di ricerca è stato lo studio dei processi cognitivi in presenza di patologie. Attraverso il confronto tra le prestazioni dei soggetti sani e di quelli portatori di patologie, il ricercatore ha la possibilità di studiare il sistema cognitivo in una condizione di alterazione di una o più componenti, che sarebbe difficile, e spesso eticamente non ammissibile, riprodurre artificialmente in laboratorio.

Nel campo dello studio della memoria, per esempio, esistono un gran numero di studi sui pazienti amnesici (per una rassegna, Polster et al., 1991; Milner, 2005). Le osservazioni cliniche sulle varie forme di amnesia e sui danni cerebrali ad esse correlati hanno avuto una cospicua influenza sulle principali teorizzazioni dei diversi sistemi di memoria (ad esempio Squire, 1992).

Numerose ricerche hanno inoltre avuto per oggetto il rapporto tra le principali patologie del sonno e i processi cognitivi. Una rassegna abbastanza sistematica (Fulda e Schultz, 2001) ha messo a confronto 57 studi su pazienti affetti da tre delle più frequenti patologie del sonno, vale a dire insonnia, disturbi respiratori legati al sonno (come ad esempio la sindrome da apnee ostruttive notturne), e narcolessia. La maggior parte delle funzioni cognitive sembrano in realtà preservate in questi pazienti, anche se, in molti casi, i dati disponibili non sono definitivi, a causa della bassa numerosità dei campioni impiegati.

Tuttavia, in alcune delle ricerche esaminate da Fulda e Schultz, gli individui portatori di patologie del sonno hanno evidenziato una prestazione significativamente inferiore ai soggetti di controllo: le principali differenze sono

state trovate, per quanto riguarda i disturbi respiratori, in compiti di attenzione (90.1% degli studi presi in considerazione), mentre per quanto riguarda l'insonnia e la narcolessia, in compiti di vigilanza (42% e 71% rispettivamente) e, in misura minore, in compiti di memoria (20% per l'insonnia, 15% per le altre patologie del sonno).

Un dato interessante è inoltre quello relativo agli studi che hanno impiegato compiti più complessi, oltretutto di maggiore rilevanza ecologica, come la simulazione di guida: una prestazione significativamente inferiore ai controlli è stata ottenuta, dai pazienti affetti da disturbi respiratori, in 10 dei 12 studi che hanno utilizzato questo compito (83%), e dai pazienti affetti da narcolessia negli unici 2 studi esaminati (100%).

2.2: **La “sindrome di Gélineau”**

Il neurologo francese Jean-Baptiste Edouard Gélineau descrisse nel 1880 un paziente con eccessiva sonnolenza diurna, attacchi di sonno, ed episodi di debolezza muscolare innescati da emozioni improvvise (Gélineau, 1880). Egli stesso coniò il termine di “narcolessia” per definire questa sindrome.

Nell'attuale classificazione dei disturbi del sonno, la narcolessia è descritta come una sindrome neurologica caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna (EDS), tipicamente associata a cataplessia e ad altri fenomeni dovuti alla comparsa anormale di elementi del sonno REM durante la veglia e gli stati di transizione sonno-veglia, come le paralisi del sonno e le allucinazioni ipnagogiche. (ICSD-2, 2005). La narcolessia è una patologia a carattere cronico, anche se non di tipo degenerativo. Probabile patogenesi è la disfunzione di un gruppo di neuroni ipotalamici secernenti il neurotrasmettitore ipocretina-1 (detto anche orexina), coinvolto nella complessa interazione di reti neuronali responsabili della regolazione del ciclo sonno-veglia (Mignot, 2000).

Un fattore genetico predisponente sembra essere la positività per l'antigene leucocitario HLA-DQB1*0602 (presente in almeno il 95% dei pazienti). La familiarità varia dal 4% al 9% nei diversi studi, e un parente stretto di un narcolettico ha una probabilità dell'1-2% di contrarre la malattia, cioè da 10 a 40 volte superiore a quella della media della popolazione (Mignot, 1998). D'altro canto, la bassa concordanza nella presenza della patologia tra gemelli monozigoti (in 4 coppie su 16 descritte in letteratura, entrambi i gemelli hanno contratto la malattia) indicherebbe che anche i fattori ambientali potrebbero avere un ruolo (Nishino, 2007). Tra questi, quelli più frequentemente citati in letteratura sono il trauma cerebrale (Lankford *et al.*, 1994), l'improvvisa variazione nelle abitudini sonno/veglia (Orellana *et al.*, 1994), o alcune infezioni (Guilleminault, 1987), anche se non esistono studi controllati che dimostrino l'effetto reale di questi fattori.

La prevalenza nella popolazione generale è incerta, anche perché spesso la narcolessia è sotto-diagnosticata. I valori riportati in letteratura sono compresi in un ampio intervallo, tra 0.002% e 0.18% (popolazione israeliana e giapponese rispettivamente). Nelle popolazioni europee e statunitensi i tassi sono compresi, nella maggioranza degli studi, attorno a valori di 0.02% e 0.07% (Nishino, 2007). Tali discrepanze sono probabilmente riconducibili a differenze metodologiche di conduzione degli studi, legate per lo più alla difficoltà di costruzione di strumenti diagnostici di rilevazione confrontabili. L'incidenza è circa la stessa nei due sessi, anche se alcuni autori riportano una leggera prevalenza nei maschi (Mignot, 2006). Generalmente l'età di inizio del quadro clinico è compresa mediamente fra i 18 e i 25 anni, con estremi che possono variare dall'età infantile (circa il 10% dei casi) ad oltre i 50 anni (circa il 4% dei casi).

Recentemente (ICSD-2, 2005) sono state riconosciute tre differenti tipologie di narcolessia: narcolessia con cataplessia, narcolessia senza cataplessia,

narcolessia dovuta ad altra condizione medica. I criteri diagnostici relativi alle prime due tipologie sono riportati in tabella 2.1.

Tabella 2.1 -Criteri della ICSD-2 per la diagnosi di narcolessia

• ***Narcolessia con cataplessia (347-01):***

- A. Il paziente lamenta eccessiva sonnolenza diurna a frequenza quasi quotidiana per almeno tre mesi
- B. Anamnesi indicante chiara cataplessia, definita come fenomeni transitori e improvvisi di perdita del tono muscolare, innescata da intense emozioni.
- C. La diagnosi di narcolessia con cataplessia, se possibile, dovrebbe essere confermata da polisonnografia notturna, seguita da Multiple Sleep Latency Test (MSLT): la latenza media di addormentamento all'MSLT è minore o uguale a 8 minuti e sono osservabili due o più addormentamenti in REM (SOREMPs), dopo un sufficiente sonno notturno (almeno 6 ore). In alternativa, i livelli di ipocretina 1 nel liquido cerebrospinale sono minori o uguali a 110 pg/ml, o a un terzo del livello medio normale.
- D. I sintomi non sono più facilmente spiegabili da altre patologie del sonno, neurologiche, psichiatriche, o da uso di farmaci o abuso di altre sostanze.

• ***Narcolessia senza cataplessia (347-02):***

- A. Il paziente lamenta eccessiva sonnolenza diurna a frequenza quasi quotidiana per almeno tre mesi
 - B. Assenza di chiara cataplessia, anche se episodi atipici simil-cataplettici possono essere presenti.
 - C. La diagnosi di narcolessia senza cataplessia deve necessariamente essere confermata da polisonnografia notturna, seguita da Multiple Sleep Latency Test (MSLT): la latenza media di addormentamento all'MSLT è minore o uguale a 8 minuti e sono osservabili due o più addormentamenti in REM (SOREMPs), dopo un sufficiente sonno notturno (almeno 6 ore).
 - D. I sintomi non sono più facilmente spiegabili da altre patologie del sonno, neurologiche, psichiatriche, o da uso di farmaci o abuso di altre sostanze.
-

2.3: **Cataplessia e altre caratteristiche secondarie**

La cataplessia è un fenomeno caratterizzato da un'improvvisa perdita del tono muscolare che può interessare, in modo simmetrico, i soli muscoli del segmento facciale e del collo (attacchi parziali) o l'intera muscolatura del corpo, eccetto i muscoli respiratori (attacchi generalizzati). Gli attacchi cataplettici sono raramente spontanei, per lo più essi sono scatenati da fattori emotivi, in particolare piacevoli, come una risata, ma anche spiacevoli (rabbia, spavento) o privi di una connotazione positiva o negativa (ad esempio, sorpresa). Frequente è la comparsa di un attacco cataplettico quando ad uno stato di eccitamento si associa la necessità di una pronta risposta motoria. La gravità e la frequenza degli attacchi varia da un soggetto all'altro: possono durare da pochi secondi a 5-10 minuti, anche se generalmente non durano più di 1-2 secondi. La frequenza è estremamente variabile, da più attacchi nel corso della giornata a un solo attacco al mese o meno (Mignot et al., 1997).

Altri quadri sintomatici tipici della narcolessia sono le allucinazioni ipnagogiche, la paralisi del sonno e i comportamenti automatici. Per allucinazioni ipnagogiche si intendono degli episodi a carattere allucinatorio che intervengono per lo più al momento dell'addormentamento. Talvolta coinvolgono la sensazione della presenza di qualcuno o qualcosa e includono percezioni visive, uditive, tattili, o cinestesiche. Spesso sono riportate dai pazienti anche esperienze complesse, come quella di volare o di essere intrappolato in un incendio.

La paralisi del sonno è simile all'attacco cataplettico, ma se ne differenzia per il fatto che si verifica quando il soggetto sta per addormentarsi o al risveglio, dura più a lungo e soprattutto non è scatenata da alcun evento emotivo. Consiste sostanzialmente nella sensazione, spesso spiacevole, di essere incapaci di muoversi, per quanto lo si desideri e ci si sforzi di farlo. Spesso le paralisi del sonno sono accompagnate da esperienze spiacevoli. Se si verifica in concomitanza

con un'allucinazione ipnagogica, l'esperienza può diventare terrorizzante, perchè vissuta come un episodio reale.

I comportamenti automatici compaiono durante le azioni routinarie e sono caratterizzati da una marcata riduzione della consapevolezza dell'attività svolta. Durante queste azioni il soggetto è generalmente in black-out, e in seguito non è in grado di ricordare ciò che stava facendo.

Sotto il profilo psicologico, i narcolettici possono presentare disturbi della personalità dovuti all'impatto sociale della malattia, con conseguenti difficoltà nelle relazioni familiari o nell'ambiente di lavoro, spesso accompagnate da sintomi di natura depressiva (Daniels et al., 2001; Vourdas et al., 2002). Da un punto di vista strettamente cognitivo (per una rassegna si veda Fulda e Schultz, 2001), gli studi pubblicati hanno preso in considerazione prevalentemente gli effetti della sonnolenza diurna sull'efficienza cognitiva, la quale sembra impoverirsi significativamente in tutti quei compiti che richiedono un'attenzione costante e prolungata, capacità astrattive e flessibilità cognitiva. Per quanto riguarda la funzione mnestica, in uno studio, non replicato, di Rogers e Rosemberg (1990), viene descritta una ridotta performance in compiti di apprendimento incidentale, che gli autori interpretano come un deficit di codifica percettiva.

In generale, le indicazioni disponibili non sembrano definitive, in quanto per la maggior parte derivanti da studi su campioni di pazienti non sempre omogenei e con valutazioni psicometriche condotte con strumenti solo in parte equivalenti e, quindi, con indicazioni solo parzialmente sovrapponibili.

2.3: **Caratteristiche polisonnografiche nella narcolessia**

Paradossalmente, uno dei sintomi più frequentemente associato alla narcolessia è l'insonnia, caratterizzata in particolare dalla difficoltà a mantenere il sonno notturno. Questi pazienti, tipicamente, si addormentano estremamente in fretta, per poi svegliarsi dopo un breve sonno e mostrare difficoltà a riaddormentarsi. Il sonno notturno nei narcolettici è perciò caratterizzato da una estrema frammentazione, anche se essi presentano una quantità di sonno, nell'arco delle 24 ore, paragonabile a quella degli individui sani (Nishino, 2007).

Un'altra caratteristica peculiare del sonno dei narcolettici è la destrutturazione generale dell'organizzazione ciclica e della successione NREM-REM, tipica del sonno degli individui che non presentano questa patologia. Generalmente, i cicli del sonno dei narcolettici sono caratterizzati da frequenti risvegli e passaggi di stadio, tanto che spesso è difficile suddividere il loro sonno notturno in cicli NREM-REM chiaramente definiti. Quando questo è possibile, essi sono caratterizzati da una lunghezza maggiore (circa 120 minuti), rispetto a quelli osservabili nei soggetti sani, (in media 90 minuti). Inoltre, contrariamente a quanto succede nei soggetti sani, solitamente la proporzione di sonno REM non aumenta nel corso della notte, ma rimane pressoché costante per l'intera durata del periodo di sonno (Nobili et al., 2001).

La narcolessia è stata tradizionalmente considerata come un disturbo specifico del sonno REM, anche se teorie più recenti considerano questa patologia come una più generale destrutturazione dei processi circadiani di regolazione del ritmo sonno-veglia (Dauvilliers et al., 2003). Il sonno REM dei narcolettici si esprime in molteplici episodi di breve durata, spesso già a partire da pochi minuti dopo l'addormentamento, in assenza tuttavia di variazioni sostanziali nel tempo totale del sonno REM stesso. Un elemento fisiopatologico caratteristico della narcolessia è infatti l'emergenza immediata, o comunque precoce, del sonno REM all'addormentamento (Sleep Onset REM Period, si veda Fig. 2.2). L'episodio di SOREM, spesso associato ad altre caratteristiche secondarie come le allucinazioni

ipnagogiche e le paralisi del sonno, insorge con una frequenza variabile tra il 25% e il 40% nei soggetti portatori di narcolessia con cataplessia (Montplaisir, 1976).

Durante il sonno dei narcolettici sono state descritte disfunzioni della regolazione motoria, come mantenimento del tono muscolare durante il sonno REM, (che è, nei normodormitori, assente durante questa fase del sonno), attività fasiche a carico dei muscoli submentali e degli arti inferiori, un alto numero di contrazioni (*twitching*) e movimenti periodici degli arti inferiori (*Periodic Leg Movements, PLMs*) (Shenk e Mahowald, 1992; Nightingale et al., 2005; Ferri et al., 2006; Marelli et al., 2006; Mattarozzi et al., 2007),. Queste osservazioni hanno indotto alcuni ricercatori a ipotizzare un legame tra la narcolessia e alcune patologie riguardanti il controllo muscolare durante il sonno, come *restless leg syndrome (RLS)* e *REM Behavior Disorder (RBD)* che potrebbero avere un'origine neurobiologica comune con la narcolessia (Dauvilliers et al., 2007). In particolare, lesioni o alterazioni di alcuni circuiti dopaminergici nel sistema nervoso centrale, strettamente legati alla produzione di ipocretina, la cui carenza è considerata il meccanismo fisiopatologico principale nella narcolessia, potrebbero dare origine ai sintomi motori descritti. Le diverse manifestazioni dell'alterazione del controllo motorio, presenti nella narcolessia in sonno come in veglia (cataplessia), e legate, nel loro insieme, alla carenza di ipocretina, potrebbero costituire uno dei meccanismi principali in grado di provocare la destrutturazione del sonno notturno, così come la sonnolenza e gli altri sintomi diurni (Dauvilliers et al., 2007).

Indagini poligrafiche protratte per l'intero periodo circadiano hanno permesso un monitoraggio dettagliato dello stato di vigilanza / sonnolenza che caratterizza le ore diurne dei narcolettici. Anche se un legame diretto tra destrutturazione del sonno notturno e sonnolenza diurna non è mai stato dimostrato (Broughton e Broughton, 1994), i narcolettici presentano generalmente una maggiore propensione al sonno diurno, che si esprime spesso attraverso

attacchi di sonno improvvisi e incontrollabili, accanto a più frequenti fluttuazioni dello stato di vigilanza, o veri e propri momenti di perdita di consapevolezza o “microsonni”. Generalmente un *nap* della durata compresa tra 10 e 20 minuti è sufficiente perché il paziente si svegli riposato, ma nel giro di poche ore la sonnolenza ritorna ed è probabile un nuovo attacco di sonno. Esso in genere si manifesta in situazioni in cui la sonnolenza è comune, come trovarsi su un mezzo di trasporto guidato da altri, o ascoltare un concerto o una conferenza che non richieda partecipazione attiva, ma attacchi di sonno improvviso possono accadere anche in situazioni in cui, normalmente, il sonno non intercorre: durante un esame, un colloquio d'affari, un pasto, un'attività fisica, o guidando un'automobile o sul lavoro. Le ultime due eventualità, in particolare, sono tra le conseguenze socialmente più pericolose della malattia, in quanto possono causare incidenti anche gravi. Inoltre, la sonnolenza diurna, unita alla scarsa qualità del sonno notturno, sono spesso fonte di disarmonia coniugale, problemi scolastici e lavorativi, e in generale, di una minore qualità della vita del paziente.

A differenza degli attacchi cataplettici, che spesso si riducono con l'avanzare dell'età, anche perché in genere i pazienti imparano a controllare meglio le proprie emozioni, la destrutturazione del sonno notturno aumenta generalmente nel tempo, e può diventare, col progredire della malattia, un sintomo estremamente invalidante (Nishino, 2007).

Infine, sono riportate in letteratura associazioni tra narcolessia e altre patologie. Oltre ai già citati disturbi della regolazione motoria, la narcolessia è frequentemente associata a sindrome da apnee notturne (Chokoverly, 1986), altre parasonnie (Guilleminault et al., 1976, Mosko et al., 1984), disordini alimentari e obesità (Chabas et al., 2007).

Figura 2.1: *Ipnotogramma tipico di un individuo affetto da narcolessia (A) e di un individuo normodormitore (B).*

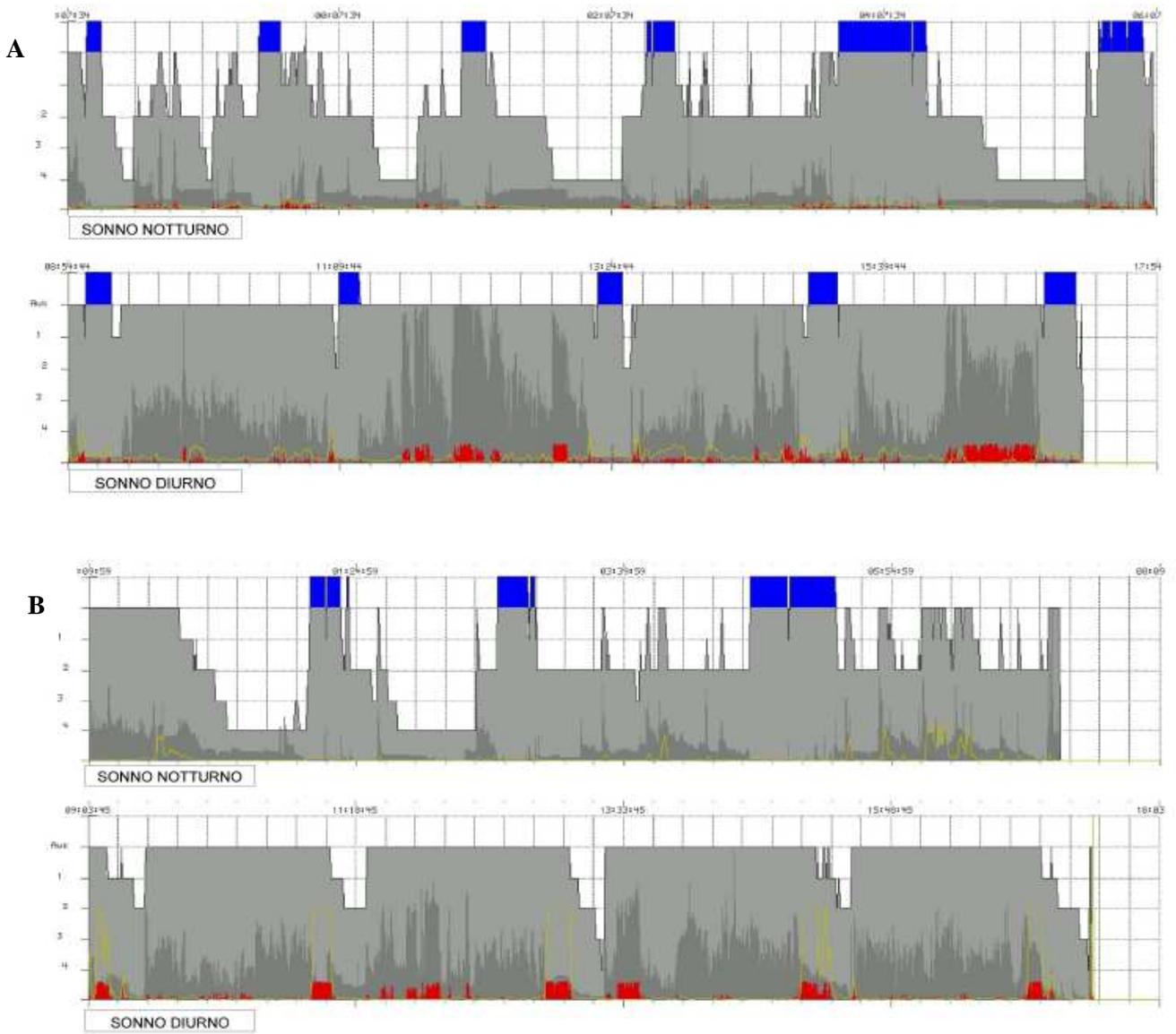
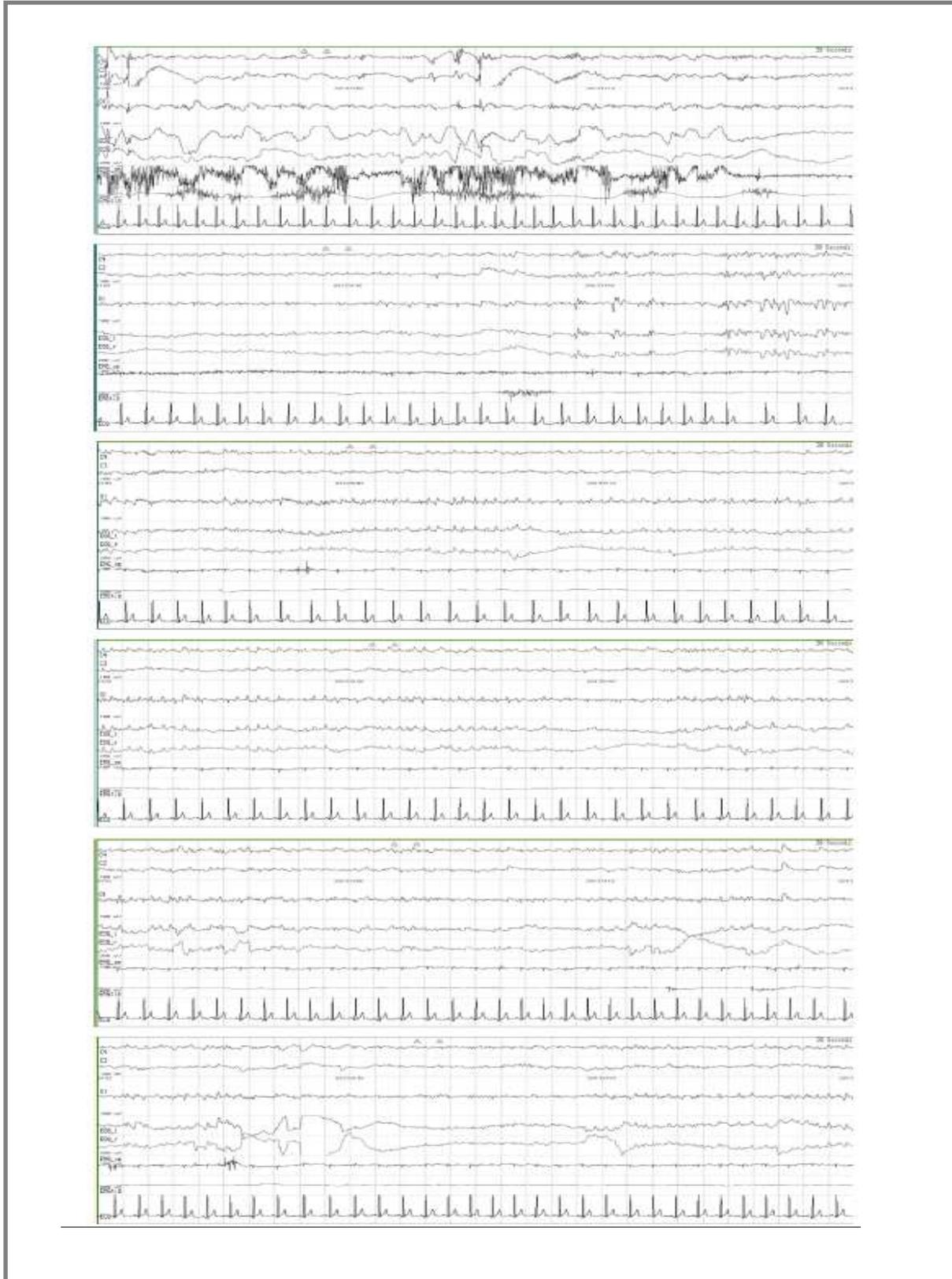


Figura 2.2: 6 epoche di registrazione poligrafica continua (ognuna della durata di 30 sec.) corrispondente all'addormentamento di un soggetto maschio di 27 anni affetto da narcolessia. Si può notare la comparsa di sonno REM entro 1 minuto dallo spente luci e avvio della registrazione.



Capitolo III:

PRIMO ESPERIMENTO

3.1: Introduzione

Esistono ormai numerose evidenze in favore dell'importanza del sonno nel favorire la consolidazione di informazioni dichiarative e non-dichiarative (*know what* e *know how* nella tassonomia sonno-dipendente di Squire, 1992) negli individui sani (per una rassegna, si veda Stickgold, 2005). Un miglioramento delle prestazioni sonno-dipendente è stato osservato soprattutto in compiti che richiedono abilità procedurali, ovvero visuo-percettive (Karni *et al.*, 1991; Stickgold *et al.*, 2000) o motorie (Fischer *et al.*, 2002; Walker *et al.*, 2003a). Inoltre, la consolidazione di queste abilità sembra avere un andamento temporale abbastanza prevedibile, che consiste in un marcato apprendimento nelle 24 ore successive alla seduta iniziale (*training*), e in un ulteriore apprendimento, di minore entità, nei giorni seguenti.

Se, come sembra, la consolidazione di queste abilità avviene, almeno in parte, durante il sonno, il livello di apprendimento di un compito di tipo procedurale dovrebbe essere ridotto o rallentato da un'alterazione della quantità o della qualità del sonno stesso. E' stato osservato, infatti, che una riduzione della quantità di sonno (Banks e Dinges, 2007), o un'alterazione della sua abituale collocazione circadiana (Akerstedt, 2006) può avere effetti negativi su diversi processi cognitivi, e in particolare sulla memoria.

L'ipotesi che un'alterazione cronica del sonno sia accompagnata da una minore efficienza nella consolidazione nella notte seguente all'acquisizione è stata recentemente confermata da studi sui pazienti con insonnia primaria per un apprendimento procedurale (*mirror-tracing* : Nissen *et al.*, 2006) e dichiarativo (lista di parole: Backaus *et al.*, 2006), su pazienti con sindrome da apnea ostruttiva notturna per un compito di tipo dichiarativo (Daurat *et al.*, 2008).

Lo scopo del presente esperimento è quello di valutare l'andamento temporale della consolidazione di un'abilità visuo-percettiva in un campione di pazienti affetti da narcolessia con cataplessia. A questo proposito è stato somministrato un compito di *visual texture discrimination* (TDT, Karni e Sagi, 1993) a 22 narcolettici e ad altrettanti soggetti volontari normodormitori, bilanciati con i narcolettici per genere, età, e livello di istruzione. Il TDT è stato scelto in quanto si è dimostrato, nei soggetti sani, sensibile al miglioramento della prestazione successivo a una notte di sonno, rispetto a un periodo di veglia di analoga durata (Stickgold *et al.*, 2000b; Gais *et al.*, 2000).

La procedura sperimentale adottata prevedeva la somministrazione del compito sperimentale in tre sessioni successive: una di addestramento (*training*), una di richiamo il giorno successivo (dopo una notte di sonno registrato in laboratorio), e un'ulteriore sessione di richiamo dopo una settimana (cioè dopo altre 6 notti trascorse a casa).

Inoltre, tra la sessione di addestramento e la prima sessione di richiamo è stata effettuata una registrazione dei parametri polisonnografici, con l'obiettivo di verificare eventuali relazioni tra le proporzioni dei diversi stadi di sonno e il livello di miglioramento nella prestazione raggiunto dai due gruppi.

3.2: **Metodo**

3.2.1 Partecipanti:

Pazienti- Sono stati reclutati, presso il Centro per i disturbi del sonno della Clinica Neurologica dell'Università degli Studi di Bologna 22 pazienti tra quelli che hanno ricevuto la prima diagnosi di narcolessia con cataplessia tra il 2004 e il 2006. I criteri diagnostici adottati erano quelli specificati dall' *American Academy of Sleep Medicine* (ICSD-2, 2005). I criteri di inclusione nel campione prevedevano la presenza di: latenza media di addormentamento pari o inferiore a 5 minuti, valutata

attraverso l'impiego del Multiple Sleep Latency Test (MSLT) associata ad almeno 2 su 5 addormentamenti in sonno REM; episodi ricorrenti di sonno diurno da almeno 6 mesi; ricorrenti attacchi di cataplessia; presenza dell'antigene leucocitario HLA-DQB1*0602. La presenza di un'eccessiva sonnolenza diurna è stata inoltre valutata tramite la compilazione della scala soggettiva di sonnolenza Epworth Sleepiness Scale (ESS: Johns, 1991).

I criteri di esclusione prevedevano: età inferiore a 18 o superiore a 45 anni; meno di otto anni di scolarizzazione; documentati disturbi psichiatrici, neurologici o altri disturbi del sonno; un documentato trattamento farmacologico specifico per i disturbi del sonno o con altro farmaco ad azione psicotropica; livello di depressione superiore ad un punteggio di 18 al BDI (che rappresenta il cut-off per la diagnosi di depressione di grado medio; Beck, 1961); deficit cognitivi specifici, con punteggio inferiore al cut-off corrispondente a deficit moderato in una batteria di tests psicometrici (*cfr* il paragrafo "Materiali"). Tutti i pazienti hanno intrapreso la routine sperimentale prima di iniziare la terapia farmacologica prescritta in seguito alla diagnosi di narcolessia.

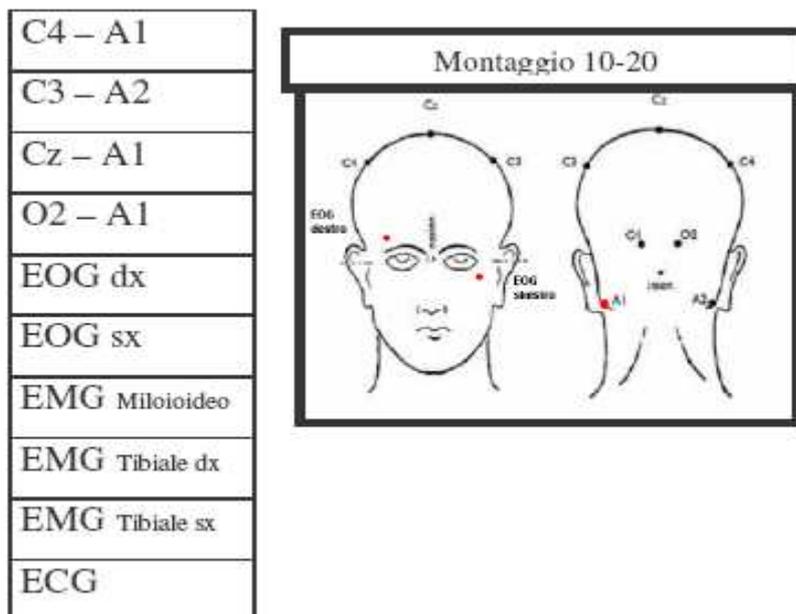
Soggetti di controllo- Altrettanti soggetti sani, bilanciati individualmente con i narcolettici per genere, età, e anni di scolarizzazione, sono stati selezionati come soggetti di controllo presso il Dipartimento di Psicologia dell'Università degli Studi di Bologna. Per essere selezionabili i soggetti di controllo dovevano avere avuto una buona qualità del sonno nelle settimane precedenti alla seduta sperimentale. I criteri di esclusione erano gli stessi utilizzati per i pazienti, oltre a un punteggio superiore a 10 nella scala soggettiva di sonnolenza (ESS). A differenza dei pazienti, i soggetti di controllo hanno ricevuto un compenso per la partecipazione all'esperimento.

3.2.2 Apparato:

Per la realizzazione della ricerca sono stati disponibili in modo continuativo il Laboratorio del Sonno del Dipartimento di Psicologia ed il Centro di Medicina del Sonno della Clinica Neurologica dell' Università di Bologna.

La registrazione poligrafica è stata effettuata mediante l'utilizzo di poligrafi digitali Micromed a 10 canali (System 98, Micromed®; Mogliano Veneto, Italy). La registrazione includeva 4 canali per l'elettroencefalogramma (EEG) (derivazione centrale e occipitale), due canali per l'elettrooculogramma (EOG), 1 canale per l'elettromiografia (EMG), 1 canale per l'elettrocardiografia (ECG), 2 canali per la registrazione EMG dei muscoli tibiali anteriori necessari per monitorizzare l'eventuale presenza di mioclonie notturne. Gli elettrodi sono stati disposti secondo il Sistema Internazionale di EEG 10-20 nelle posizioni C3, C4, Cz, O1, con riferimento controlaterale mastoideo (Jasper, 1958) (si veda Fig. 3.1). Gli stadi di sonno sono stati identificati in accordo ai criteri standard di Rechtschaffen e Kales (1968).

Figura 3.1: *Montaggio Poligrafico.*



3.2.3 Materiali:

Valutazione Psicometrica – Tutti i partecipanti all’esperimento sono stati sottoposti alle valutazioni psicometriche di seguito descritte:

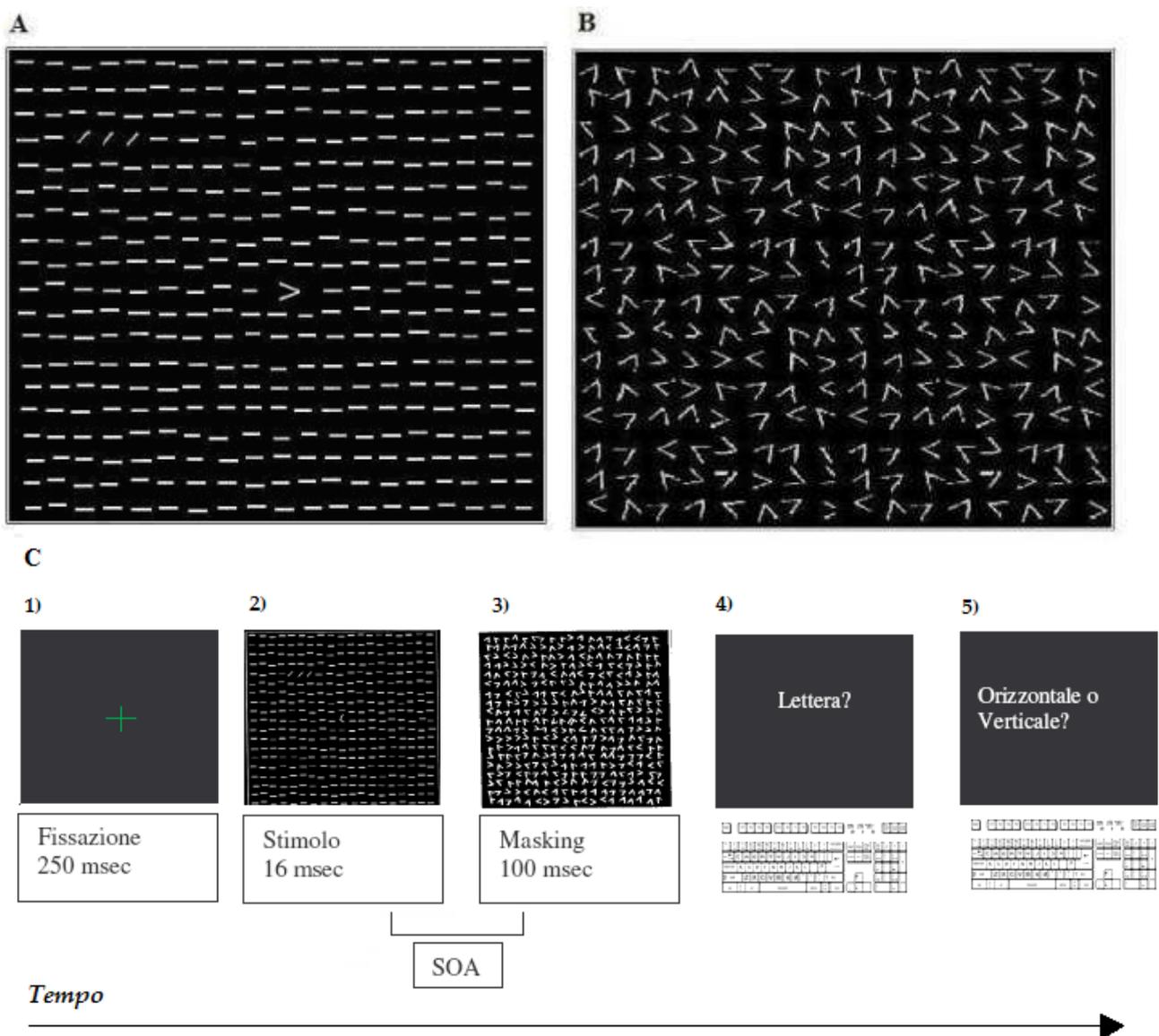
- 1) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R, Wechsler, 1981), per la definizione del quoziente intellettivo verbale (QI verbale), di prestazione (QI performance), e globale (QI totale).
- 2) Wechsler Memory Scale (Wechsler, 1987), per la valutazione del quoziente di memoria (QM);
- 3) Baddeley Logical Reasoning Test (Baddeley, 1968), per misurare le capacità di inferenza logica;
- 4) Trail Making A e B (Reitan, 1958; Tombaugh, 2004), per valutare le capacità visive, la velocità motoria e la flessibilità mentale.

Compito di Memoria Visuo-Percettiva – Per valutare l’apprendimento visuo-percettivo è stata utilizzata una versione leggermente modificata del *Visual Texture Discrimination Task* (TDT: Karni e Sagi, 1991), costruito con il software MEL2. Gli stimoli sperimentali sono stati presentati in visione binoculare, su un monitor 17” Nec Multisync 75F, con una risoluzione di 1024 x 768 pixel (60 Hz). I soggetti venivano mantenuti a una distanza di 55 cm dallo schermo.

Ogni sessione sperimentale consiste in una sequenza di blocchi di 80 *trials*. Ciascun *trial* è costituito dalla seguente successione di eventi (figura 3.2 C): 1) presentazione del punto di fissazione (una piccola croce al centro dello schermo) per 250 msec; 2) presentazione dello stimolo *target* (figura 3.2 A) per 16 msec, costituito da uno sfondo di 19 x 19 barrette orizzontali bianche su sfondo nero, all’interno del quale appaiono una lettera ruotata di 90° (una “T” o una “V”) posta nel punto di fissazione, e tre barre diagonali (*slash*), poste nel quadrante superiore a sinistra, tra 3° e 5° di angolo visivo dal centro; 3) una schermata di mascheramento (Figura 3.2.B), costituita da un *array* di lettere V orientate casualmente, che ha il compito di cancellare l’immagine residua dalla retina. L’intervallo di tempo che intercorre tra lo

stimolo *target* e il mascheramento è dichiarato, e costituisce lo “*Stimulus-to mask Onset Asynchrony*”, o SOA (si veda oltre). Questo intervallo è la variabile dipendente del compito, in quanto misura la difficoltà di riconoscimento come funzione della riduzione del tempo di esposizione.

Figura 3.2: Esempio di stimolo *target* (A) e mascheramento (B) usato nel TDT; Successione degli eventi del singolo trial (C).



Dopo ogni *trial*, i partecipanti devono indicare, tramite la pressione di un tasto, 4) se la lettera al centro dello stimolo target era una T o una V, e 5) se le tre barrette diagonali erano disposte orizzontalmente (cioè una dopo l'altra, come in figura 3.2 A), o verticalmente (cioè una sotto l'altra).

Ogni blocco è costituito da una successione casuale di 40 stimoli con orientamento orizzontale e 40 con orientamento verticale. La lettera al centro dello schermo viene invece determinata in maniera casuale dal software in maniera indipendente per ogni singolo *trial*. I partecipanti non hanno limiti di tempo per fornire la risposta, e possono decidere quando avviare ogni blocco di *trials* e se fare una breve pausa tra un blocco ed il successivo.

Il riconoscimento della lettera al centro dello schermo permette di assicurare che i partecipanti non spostino il punto di fissazione. Quindi, solo i *trials* in cui la lettera è stata riconosciuta correttamente vengono inclusi nel calcolo dell'accuratezza della prova, costituita a sua volta dalla percentuale di riconoscimento dell'orientamento degli *slash*.

La durata temporale del SOA determina la difficoltà del compito, e viene fissata dallo sperimentatore all'inizio di ogni blocco. Nella sessione di *training* il SOA di partenza è fissato a 400 msec, con una riduzione progressiva del SOA di 33/34 msec ad ogni blocco. Il compito viene considerato concluso quando l'accuratezza della risposta di un blocco è prossima al livello di risposta casuale. Ogni sessione, in relazione alla prestazione individuale, può quindi variare da un minimo di 6 blocchi (480 *trials*) a un massimo di 12 (960 *trials*). Nelle sessioni di richiamo il SOA di partenza corrisponde al 90% di risposte corrette fornite al *training*, mentre il livello finale è sempre quello pari a un'accuratezza inferiore al 60%. Al termine di ogni sessione viene calcolato, tramite il metodo Probit (Finney, 1971), il SOA corrispondente ad un'accuratezza di risposta pari all'80%.

Quest'ultimo valore rappresenta la prestazione individuale ad ogni sessione, e viene usata come variabile dipendente (in quanto misura della difficoltà del compito

in rapporto a un livello predefinito di accuratezza) nell'elaborazione statistica dei dati.

3.2.4 Disegno Sperimentale:

I 44 partecipanti sono stati divisi in 4 sottogruppi di 11 individui, sulla base dei fattori "Gruppo" (Narcolettici/soggetti sani) e "Momento di *training*" (11.00/17.00). Ciascun sottogruppo ha effettuato 3 sessioni successive (acquisizione, primo richiamo, secondo richiamo), secondo un disegno sperimentale misto (2x2x3), con due fattori *between* a due livelli e un fattore *within* a tre livelli. La prima e la seconda sessione di richiamo sono state effettuate alle 11 per tutti i soggetti, precisamente dopo 24 o 18 ore e dopo 144 o 138 ore dall'acquisizione.

Tra la sessione di acquisizione e la prima sessione di richiamo tutti i partecipanti hanno trascorso una notte all'interno del laboratorio del sonno e sono stati sottoposti a registrazione polisonnografica. Tra la prima e la seconda sessione di richiamo i partecipanti hanno trascorso 6 notti a casa, e la qualità del loro sonno è stata monitorata tramite un diario del sonno.

3.2.5: Analisi dei Dati

a) *Indicatori Psicometrici:* I dati relativi alle caratteristiche demografiche, alla valutazione cognitiva di base, al livello di depressione, al questionario sulla sonnolenza, sono stati analizzati mediante Analisi Univariate e Multivariate della Varianza (ANOVA/MANOVA) ad una via, allo scopo di valutare eventuali differenze fra i due gruppi.

b) *Indicatori Polisonnografici:* I parametri polisonnografici della notte sperimentale, risultati da un'analisi automatica della macrostruttura del sonno effettuata tramite Vitaport2TM (Temec Instruments, Kerkrade, The Netherlands,

1997), e corretta visivamente da un esperto che non era a conoscenza degli obiettivi dello studio, sono stati analizzati separatamente, mediante una MANOVA, allo scopo di valutare eventuali differenze tra i gruppi. I parametri considerati sono stati i seguenti: Tempo totale di Sonno; Efficienza del Sonno (ottenuta dalla proporzione tra Tempo Totale di Sonno e Tempo Totale trascorso a Letto); percentuali di Stadio 1, 2, e 3-4 sul Tempo Totale di Sonno; percentuale di sonno REM; Latenza di addormentamento; Latenza di sonno REM.

Inoltre, sono stati calcolati tre indici di densità REM e tre indici di frammentazione del sonno (Haba-Rubio *et al.*, 2004). La densità REM (espressa come numero di movimenti oculari rapidi per minuto di sonno REM) è stata calcolata separatamente per la prima parte della notte (primi due cicli), la seconda parte (dal terzo ciclo in poi), e per l'intera notte. I tre indici di frammentazione considerati sono stati il numero di risvegli per ora (definiti come "ogni passaggio di stadio verso un periodo di veglia maggiore di 15 secondi": Rechtschaffen e Kales, 1968; Martin *et al.*, 1997), il numero di passaggi di stadio di sonno per ora, esclusi i risvegli (Sleep Stage Shift Index, SSSI: Sforza and Haba-Rubio, 2005), e il numero totale di passaggi di stadio, compresi i risvegli (Sleep Fragmentation Index, SFI: Sforza *et al.*, 2007). Sono state condotte separatamente due MANOVA sui tre indici di REM *density* e di frammentazione del sonno, allo scopo di valutare eventuali differenze tra i due gruppi.

c) *Indicatori di Memoria Visuo-Percettiva*: Per valutare l'apprendimento dell'abilità visuo-percettiva, è stata condotta un'ANOVA a tre vie sui valori SOA corrispondenti all'80% di accuratezza, calcolati mediante la *Probit Analysis*. Come previsto dal disegno sperimentale, in questa analisi è stato considerato un fattore *within* a tre livelli ("Sessione": sessione di *training* / prima sessione di richiamo / seconda sessione richiamo), e due fattori *between* a due livelli: "Gruppo" (Narcolettici / Controlli) e "Momento del *training*" (mattino / pomeriggio). Gli eventuali confronti a coppie (*pairwise comparisons*) tra i livelli delle variabili indipendenti sono stati condotti con la correzione di Bonferroni.

All'interno del gruppo dei narcolettici è stata condotta un'ulteriore ANOVA a due vie, considerando un fattore *between* a due livelli ("Presenza / Assenza di episodio SOREM"), e un fattore *within* a tre livelli ("Sessione": *training* / primo richiamo / secondo richiamo).

Infine, per verificare la possibilità di una relazione tra il miglioramento nel compito sperimentale e uno o più parametri polisonnografici, sono state condotte due analisi della regressione multipla, separatamente per i due gruppi di soggetti, considerando la differenza nei valori SOA dei due gruppi sperimentali tra la sessione di training e il primo richiamo come *regredendo*, e i vari indici polisonnografici raccolti come *repressori*. La stessa analisi è stata ripetuta separatamente per i narcolettici con e senza episodio di addormentamento in REM.

3.3: Risultati

3.3.1: Indicatori Psicometrici

I due gruppi non risultano differire significativamente rispetto alle variabili demografiche considerate, né per quanto riguarda il Quoziente Intellettivo, gli indicatori del funzionamento cognitivo di base, e il grado di depressione.

I valori di media e deviazione standard dei risultati dei tests utilizzati sono riportati in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: *Caratteristiche Demografiche del Campione, Profilo Cognitivo di base e Depressione (i dati sono espressi in media \pm deviazioni standard)*

	<i>Pazienti NC (n = 22, 5 femmine)</i>	<i>Gruppo di Controllo (n = 22, 5 femmine)</i>	<i>p value</i>
INDICI DEMOGRAFICI			
Età (<i>anni</i>)	30.23 \pm 6.63	29.73 \pm 6.07	<i>n.s.</i>
Scolarità (<i>anni</i>)	14.09 \pm 1.82	14.81 \pm 2.04	<i>n.s.</i>

	<i>Pazienti NC (n = 22, 5 femmine)</i>	<i>Gruppo di Controllo (n = 22, 5 femmine)</i>	<i>p value</i>
INDICI PSICOMETRICI			
WAIS-R QI Verbale	114.14 ± 12.80	120.27 ± 9.06	<i>n.s.</i>
WAIS-R QI di Performance	108.73 ± 11.80	113.45 ± 10.01	<i>n.s.</i>
WAIS-R QI Totale	113.18 ± 12.32	118.91 ± 9.05	<i>n.s.</i>
WMS QM totale	115.86 ± 11.69	115.64 ± 12.03	<i>n.s.</i>
Trail Making Test-A	42.45 ± 10.90	44.68 ± 9.11	<i>n.s.</i>
Trail Making Test-B	109.23 ± 24.60	111.32 ± 15.62	<i>n.s.</i>
Baddeley's Logical Reasoning Test	28.00 ± 11.19	34.91 ± 12.14	<i>n.s.</i>
Beck Depression Inventory	9.04 ± 6.53	5.82 ± 4.23	<i>n.s.</i>

3.3.2: Indicatori Polisonnografici

Come ci si attendeva, il punteggio alla scala soggettiva di sonnolenza (ESS) è risultato significativamente maggiore nel gruppo dei Narcolettici rispetto ai Controlli ($F_{1,42}= 72.772$; $p<.001$).

La MANOVA effettuata sugli indicatori polisonnografici della notte sperimentale ha evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi ($F_{8,35}=8.268$). Le ANOVA sulle proporzioni dei singoli stadi hanno evidenziato differenze significative nella percentuale di Stadio 1 NREM, maggiore nei narcolettici ($F_{1,42}=42.778$; $p<.001$), e Stadio 2 NREM, maggiore nei controlli ($F_{1,42}= 17.972$; $p<.001$). Inoltre è emersa una differenza significativa tra la durata delle latenze di addormentamento ($F_{1,42}= 6.858$; $p<.02$) e del sonno REM ($F_{1,42}= 10.604$; $p<.01$), ambedue inferiori nel gruppo dei narcolettici.

La MANOVA condotta sugli indici di *REM Density* ($F_{3,40}=4.318$, $p<.01$) ha evidenziato un effetto significativo a carico del fattore gruppo. Nessuno dei tre indici considerati è risultato differire significativamente nelle ANOVA successive, anche

appare una tendenza alla significatività per l'indice relativo alla prima parte della notte ($F_{1,42} = 3.2001$, $p = .081$).

Tabella 3.2: Indicatori polisonnografici della notte sperimentale (i dati sono espressi in media \pm deviazioni standard)

	<i>Pazienti NC</i> (<i>n</i> = 22)	<i>Gruppo di Controllo</i> (<i>n</i> = 22)	<i>p value</i>
INDICI POLISONNOGRAFICI			
<i>Tempo Totale di Sonno, min</i>	420.25 \pm 72.03	409.77 \pm 56.60	<i>n.s.</i>
<i>Efficienza Sonno, %</i>	87.80 \pm 6.47	90.18 \pm 7.79	<i>n.s.</i>
<i>Stadio 1, %</i>	13.67 \pm 4.79	6.35 \pm 2.16	$p < .001$
<i>Stadio 2, %</i>	42.06 \pm 7.52	51.07 \pm 6.54	$p < .001$
<i>SWS, %</i>	20.29 \pm 5.61	19.40 \pm 4.84	<i>n.s.</i>
<i>REM, %</i>	24.14 \pm 6.18	23.00 \pm 3.81	$p = .079$
<i>Latenza Sonno, min</i>	9.41 \pm 5.10	18.55 \pm 15.55	$p < .02$
<i>Latenza REM, min</i>	47.20 \pm 48.819	89.55 \pm 36.56	$p < .01$
Indici Microstrutturali			
<i>REM Density</i> (<i>prima parte della notte</i>)	6.89 \pm 3.78	5.22 \pm 2.17	$p = .081$
<i>REM Density</i> (<i>seconda parte della notte</i>)	6.65 \pm 7.95	7.95 \pm 2.80	<i>n.s.</i>
<i>REM Density</i> (<i>totale</i>)	6.78 \pm 2.90	6.54 \pm 2.06	<i>n.s.</i>
Indici di Frammentazione			
<i>Risvegli (numero per ora)</i>	6.26 \pm 2.17	3.46 \pm 1.34	$p < .001$
<i>SSSI (numero per ora)</i>	10.43 \pm 2.11	8.08 \pm 2.61	$p < .01$
<i>SFI (numero per ora)</i>	16.68 \pm 2.69	11.54 \pm 3.05	$p < .001$

Infine, una differenza significativa a carico del fattore “Gruppo” è emersa nella MANOVA condotta sugli indici di frammentazione del sonno ($F_{3,40} = 12.937$; $p <$

.001). Le ANOVA successive hanno evidenziato che tutti e tre gli indici differiscono significativamente, con i narcolettici che presentano un maggior numero di risvegli ($F_{1,42}= 26.317$; $p<.001$), passaggi di stadio di sonno (SSSI: $F_{1,42}= 10.772$; $p<.01$), e, ovviamente, un indice cumulativo di frammentazione più elevato (SFI: $F_{1,42}= 35.121$; $p<.001$).

I valori medi di ciascun indice considerato sono espressi in Tabella 3.2.

3.3.3: Indicatori di Memoria Visuo-Percettiva:

La MANOVA a tre vie, condotta sui valori SOA corrispondenti a un'accuratezza dell'80%, ha mostrato un effetto significativo a carico dei fattori "Gruppo", con una performance peggiore da parte dei narcolettici ($F_{1,40}=16.979$, $p<.001$), e "Sessione" ($F_{2,80}= 25.141$ $p<.001$), oltre a un effetto tendente alla significatività a carico del fattore "Momento di *training*" ($F_{1,40}=4.006$, $p=.052$). I confronti a coppie sul fattore "Sessione" hanno evidenziato che la prestazione migliora al primo richiamo rispetto alla sessione di *training* ($p<.05$), e al secondo richiamo rispetto al primo ($p<.01$) e, ovviamente, rispetto al *training* ($p<.001$).

L'interazione "Gruppo" x "Sessione" è risultata statisticamente significativa ($F_{2,80}= 3.941$, $p<.02$), al contrario delle interazioni "Sessione" x "Momento di *training*" ($F_{2,80}= 2.017$, n.s.) e "Gruppo" x "Momento di *training*" ($F_{1,40}=1.260$, n.s.).

L'interazione di secondo livello "Gruppo" x "Sessione" x "Momento di *training*" mostra una tendenza verso la significatività ($F_{2,80}= 2.991$, $p= .056$, n.s.).

Per chiarire ulteriormente l'andamento temporale della consolidazione delle abilità coinvolte nel TDT, la prestazione dei soggetti nelle tre sessioni è stata analizzata separatamente per quanto concerne i pazienti e i soggetti di controllo. Entrambe le ANOVA supplementari hanno confermato un effetto significativo a carico del fattore "Sessione" (pazienti: $F_{2,42}=11.947$, $p<.001$; controlli: $F_{2,42}=36.953$, $p<.001$). I confronti a coppie successivi hanno però evidenziato un andamento

diverso nei due gruppi: la performance dei narcolettici è risultata significativamente migliore al secondo richiamo, sia rispetto al *training* ($p < .01$), che rispetto al primo richiamo ($p < .001$), mentre non è risultata differire significativamente al primo richiamo rispetto al *training*. Al contrario, la performance dei partecipanti di controllo è risultata significativamente migliore anche tra la sessione di *training* e il primo richiamo ($p < .001$), oltreché al secondo richiamo rispetto al primo ($p < .01$) e, ovviamente, rispetto al *training* ($p < .001$).

Tabella 3.3: Indicatori di memoria visuo-percettiva:

	SESSIONE DI TRAINING	PRIMO RICHIAMO	SECONDO RICHIAMO
Narcolettici			
Training al mattino (n=11)	158.52 ± 79.00	140.15 ± 64.62	99.37 ± 46.29
Training al pomeriggio (n=11)	107.03 ± 41.43	98.48 ± 40.60	84.48 ± 44.46
Media (n=22)	132.77 ± 66.96	119.32 ± 56.82	91.93 ± 44.94
Controlli			
Training al mattino (n=11)	81.48 ± 26.79	71.01 ± 23.48	64.20 ± 22.51
Training al pomeriggio (n=11)	73.19 ± 21.49	60.99 ± 18.81	52.11 ± 15.40
Media (n=22)	77.34 ± 24.08	66.00 ± 21.39	58.15 ± 19.81
Narcolettici			
Con episodio SOREM (n=11)	148.76 ± 84.40	136.34 ± 69.25	103.39 ± 53.52
Senza episodio SOREM (n=11)	116.78 ± 41.59	102.30 ± 36.70	80.46 ± 32.98

L'ANOVA a due vie sui valori di SOA riferiti ai pazienti che hanno (n=11) o non hanno (n=11) avuto un episodio di addormentamento in sonno REM (SOREM)

nella notte sperimentale, ha, ancora una volta, evidenziato un effetto statisticamente significativo a carico del fattore sessione ($F_{2,40} = 11.510$, $p < .001$), ma non a carico del fattore *between* “Presenza/Assenza di episodio SOREM” ($F_{1,20} = 1.855$, n.s.), né un’interazione significativa tra i due fattori ($F_{2,40} = 0.232$, n.s.). I confronti a coppie, coerentemente con quelli effettuati sull’intero campione, hanno evidenziato un valore di SOA inferiore, e quindi una prestazione migliore, al secondo richiamo rispetto al primo ($p < .001$) e rispetto al *training* ($p < .02$), ma non tra il primo richiamo e il *training*.

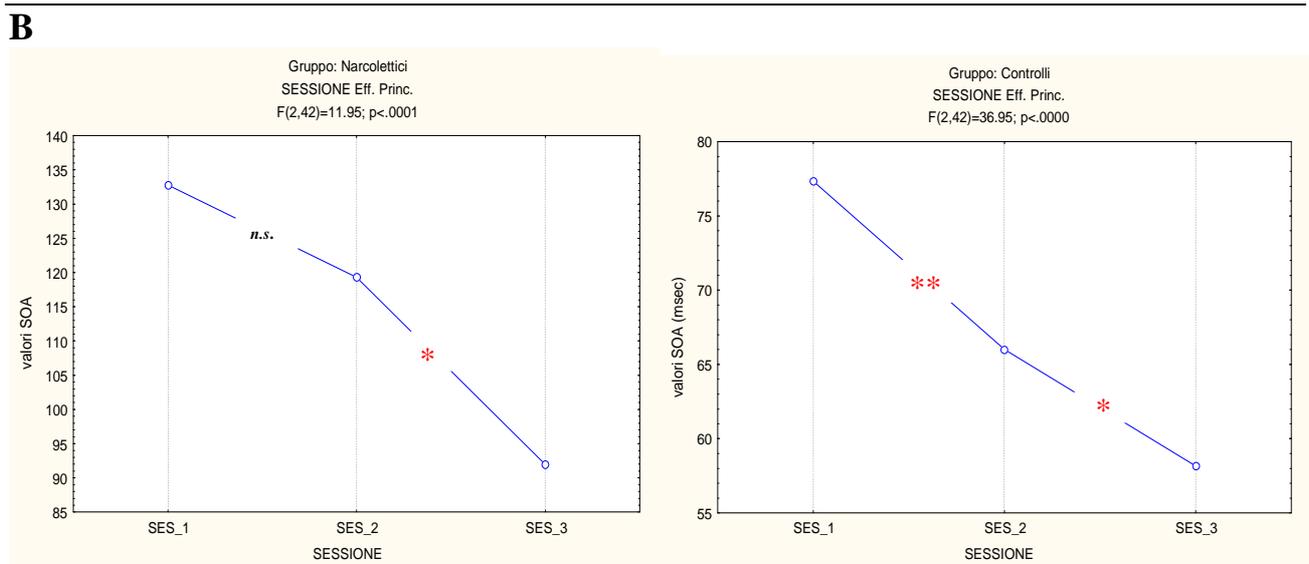
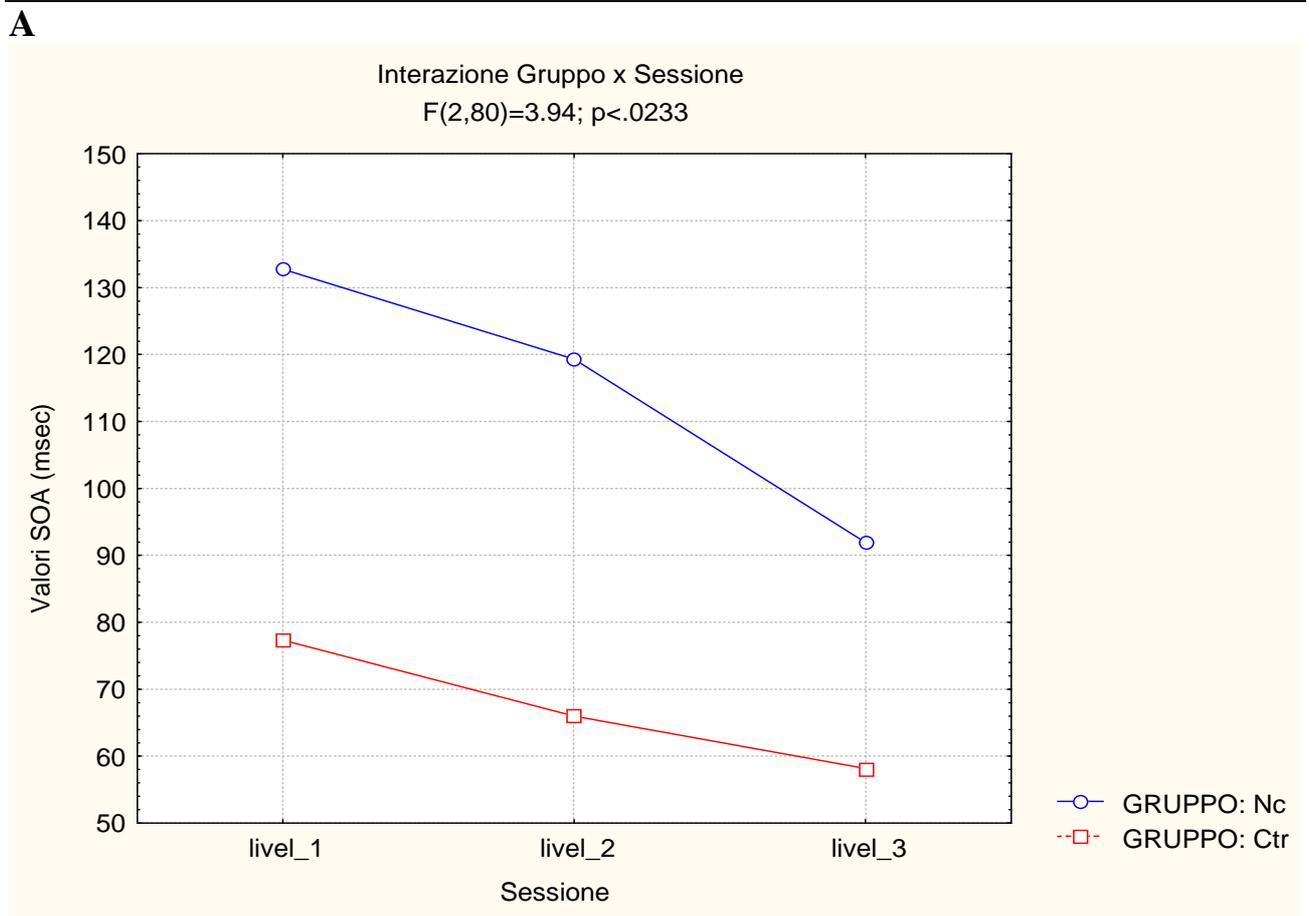
3.3.4: Regressione Multipla sui valori di SOA

Per verificare la possibilità di una relazione tra il decremento nei valori SOA e i parametri polisonnografici considerati, sono state condotte due analisi della regressione multipla separatamente per i due gruppi, considerando la differenza (δ) nei valori SOA tra la sessione di *training* e il primo richiamo come regredendo, e gli indici polisonnografici raccolti come regressori.

La prima analisi ha evidenziato che nessun regressore ha influenzato significativamente la prestazione dei narcolettici, che peraltro non è risultata migliorare significativamente tra le due sessioni considerate.

L’analisi sul decremento dei valori SOA dei soggetti di controllo ha invece evidenziato che la REM *density* relativa alla prima parte della notte sperimentale è significativamente associata al miglioramento riscontrato alla prima sessione di richiamo ($R^2 = .193$, $\beta = .439$; $F_{1,20} = 4.787$, $p = .041$).

Figura 3.3: Risultati: Interazione Gruppo x Sessione(A) e Effetto Sessione separato nei due gruppi(B)



*Legenda: * = p<.01; ** = p<.001; n.s.=non significativo*

3.4: Discussione

Alla luce dei risultati ottenuti, sembra possibile trarre le seguenti conclusioni:

1. Il livello di abilità di discriminazione visuo-percettiva, misurata in termini di riduzione dell'intervallo SOA per un livello predefinito di 80% delle risposte, è risultato inferiore nei pazienti narcolettici rispetto ai partecipanti di controllo, sia alla sessione di *training*, che in entrambe le sessioni di richiamo. La prestazione inferiore dei pazienti al *training* è coerente con i risultati riportati in letteratura, che evidenziano una performance inferiore da parte di pazienti narcolettici in compiti che richiedono abilità percettive, valutata tramite misurazioni oggettive e resoconti soggettivi (Henry *et al.*, 2003; Hood e Bruck, 1996). Allo stesso modo, la prestazione dei controlli al *training*, e il miglioramento mostrato il giorno successivo (pari a circa 15% di riduzione dell'intervallo SOA), e la settimana successiva (un ulteriore 12%), sono coerenti con gli studi sui soggetti normodormitori che hanno impiegato un compito di questo tipo (Karni e Sagi, 1993; Gais *et al.*, 2000; Stickgold *et al.*, 2000a; Censor *et al.*, 2006). Le indicazioni del presente studio, replicando in gran parte quelle di numerosi studi precedenti, sembrano perciò attendibili.

2. I due gruppi differiscono nell'andamento temporale della consolidazione dell'abilità studiata: in particolare, i narcolettici, al contrario dei controlli, mostrano un miglioramento non statisticamente significativo dopo una sola notte di sonno. Nonostante questo, nelle notti successive i pazienti sembrano recuperare parte del *gap* tra la loro performance e quella dei soggetti normodormitori. Tra la prima e la seconda sessione di richiamo, infatti, i pazienti mostrano un miglioramento nell'esecuzione del compito proporzionalmente superiore a quello evidenziato dai soggetti di controllo nello stesso intervallo temporale (23% contro 12%).

3. L'analisi statistica (regressione multipla) dei parametri polisonnografici offre alcune indicazioni in grado di supportare l'ipotesi di una minore efficacia del sonno dei narcolettici nel favorire la consolidazione: la maggiore quantità di stadio 1 NREM, unita alla minore quantità di stadio 2 e al maggior numero di risvegli e passaggi di stadio, indicano una maggiore frammentazione del sonno dei narcolettici, che potrebbe tradursi in una minor efficacia del processo di consolidazione.

L'analisi dell'eventuale relazione tra l'entità del miglioramento al compito sperimentale e uno o più parametri polisonnografici non ha tuttavia fornito prove consistenti in tal senso. E' possibile che la mancata significatività di tale relazione sia dovuta all'elevata variabilità interindividuale degli indici polisonnografici, in particolare di quelli maggiormente correlati con l'età dei soggetti, come la proporzione dei diversi stadi di sonno (Ohayon *et al.*, 2004; Floyd *et al.*, 2006). La rarità della patologia presa in considerazione ha infatti determinato un'ampiezza piuttosto elevata della gamma di età del campione dei pazienti (e di conseguenza di quello dei soggetti di controllo; 27 anni di range, da 18 a 45 anni, rispetto ai 6-7 anni di *range* nei soggetti delle ricerche condotte con la stessa tecnica in soggetti normali), che ha avuto come conseguenza un'ampia variabilità interindividuale nei suddetti indici.

Un'indicazione interessante è comunque fornita dalla significatività della relazione, limitata ai soggetti di controllo, tra il livello di apprendimento evidenziato dopo la notte sperimentale e la REM *density* della prima metà della notte, che è considerata un indice microstrutturale dell'elaborazione cognitiva che avverrebbe durante il sonno REM. Questo dato è compatibile con l'ipotesi che il sonno REM svolga una funzione importante nella consolidazione dell'abilità visuo-percettiva coinvolta nel TDT (Karni *et al.*, 1994; Plihal e Born, 1999).

Capitolo IV:

SECONDO ESPERIMENTO

4.1: Introduzione

Alcuni studi recenti hanno fornito prove convergenti a favore dell'esistenza di un effetto positivo del sonno sulla consolidazione delle abilità motorie. Ad esempio Fischer *et al.* (2002) e Walker *et al.* (2002, 2003a), utilizzando due compiti sperimentali che richiedono movimenti fini delle dita della mano (*finger-to-thumb opposition* e *finger tapping*), hanno osservato un significativo miglioramento nell'abilità di esecuzione di questi movimenti dopo una notte di sonno successiva alla sessione di addestramento, mentre non hanno trovato miglioramenti significativi in seguito all'esecuzione ripetuta dello stesso compito, nell'arco della stessa giornata, nè dopo un periodo, di 12 o 24 ore, in cui il sonno non fosse presente. Inoltre, un miglioramento ulteriore è stato osservato dopo la seconda (Fischer *et al.*, 2002) e la terza notte (Walker *et al.*, 2003a), successiva all'addestramento al compito, cioè dopo due o tre periodi aggiuntivi di sonno notturno. Questo andamento temporale, caratterizzato da un marcato apprendimento dopo una sola notte, cui segue un lento miglioramento aggiuntivo dopo le notti successive, è molto simile a quello descritto in precedenza per l'apprendimento visuo-percettivo (Stickgold *et al.*, 2000), e fornisce una robusta evidenza a favore dell'importanza del sonno nella consolidazione ottimale di un'abilità di tipo procedurale.

L'assunzione generale secondo cui un'alterazione quantitativa e/o qualitativa dell'architettura del sonno riduca l'effetto positivo del sonno stesso sulla consolidazione è stata sottoposta a verifica in questo esperimento, per quanto riguarda l'apprendimento motorio. A questo scopo è stato adottato un disegno sperimentale che, impiegando una procedura analoga a quella del primo esperimento, permettesse di confrontare l'andamento temporale dell'apprendimento di un

campione di pazienti affetti da narcolessia con quello di un campione di partecipanti normodormitori. Come descritto precedentemente (cfr capitolo II), questi pazienti presentano alcune importanti alterazioni dell'architettura del sonno, come il frequente addormentamento in sonno REM, una diversa proporzione degli stadi di sonno NREM, frequenti risvegli, e in generale, una maggiore destrutturazione del ciclo NREM-REM.

Entrambi i gruppi di partecipanti hanno eseguito il compito sperimentale (*finger tapping task*, FTT, Walker *et al*, 2002, 2003a) in tre diverse sessioni, una di addestramento (*training*), una di richiamo il giorno successivo (dopo una notte di sonno registrato elettropoligraficamente in laboratorio), e un'ulteriore sessione di richiamo dopo una settimana (cioè dopo altre 6 notti trascorse a casa).

Il compito sperimentale è stato scelto in quanto si è dimostrato sensibile alle variazioni sonno-dipendenti dell'apprendimento motorio. Il letteratura il FTT ha consentito di osservare un miglioramento della velocità media di esecuzione intorno al 20% dopo la una notte di sonno, e un miglioramento più marcato (26%, Walker *et al.*, 2003a) dopo 72 ore, comprendenti tre notti di sonno.

Infine, la registrazione dei parametri polisonnografici è stata effettuata con l'obiettivo di verificare eventuali relazioni tra le proporzioni dei diversi stadi e il livello di apprendimento raggiunto dai due gruppi di soggetti nelle diverse sessioni sperimentali.

4.2: **Metodo**

4.2.1: Partecipanti:

Pazienti- Sono stati reclutati 14 pazienti affetti da narcolessia con cataplessia, tra quelli diagnosticati tra Gennaio 2006 e Giugno 2007 presso il Centro per i disturbi del sonno della Clinica Neurologica dell'Università degli Studi di Bologna, secondo i criteri diagnostici internazionali (ICSD-2, 2005). I criteri di inclusione nel campione

prevedevano la presenza di: latenza media di addormentamento pari o inferiore a 5 minuti, valutata attraverso l'impiego del Multiple Sleep Latency Test (MSLT) associata ad almeno 2 su 5 addormentamenti in sonno REM; episodi ricorrenti di sonno diurno da almeno 6 mesi; ricorrenti attacchi di cataplessia; presenza dell'antigene leucocitario HLA-DQB1*0602. L'eccessiva sonnolenza diurna è stata inoltre valutata tramite la compilazione della scala soggettiva di sonnolenza Epworth Sleepiness Scale (ESS: Johns, 1991).

I criteri di esclusione prevedevano: età inferiore a 18 o superiore a 45 anni; meno di otto anni di scolarizzazione; documentati disturbi psichiatrici, neurologici o altri disturbi del sonno; un documentato trattamento farmacologico specifico per i disturbi del sonno o con altro farmaco ad azione psicotropica; un livello di depressione superiore ad un punteggio di 18 al BDI (che rappresenta il cut-off per la diagnosi di depressione di grado medio); deficit cognitivi specifici (punteggio inferiore al cut-off corrispondente a deficit moderato in una batteria di tests psicometrici, *cfr* il paragrafo "Materiali"). Inoltre, per evitare prestazioni potenzialmente soggette a un "effetto tetto" nel compito sperimentale, sono stati esclusi i dattilografi professionisti e coloro che dichiaravano di suonare uno strumento musicale in maniera non saltuaria. Tutti i pazienti hanno intrapreso la routine sperimentale prima di iniziare la terapia farmacologica prescritta in seguito alla diagnosi di narcolessia.

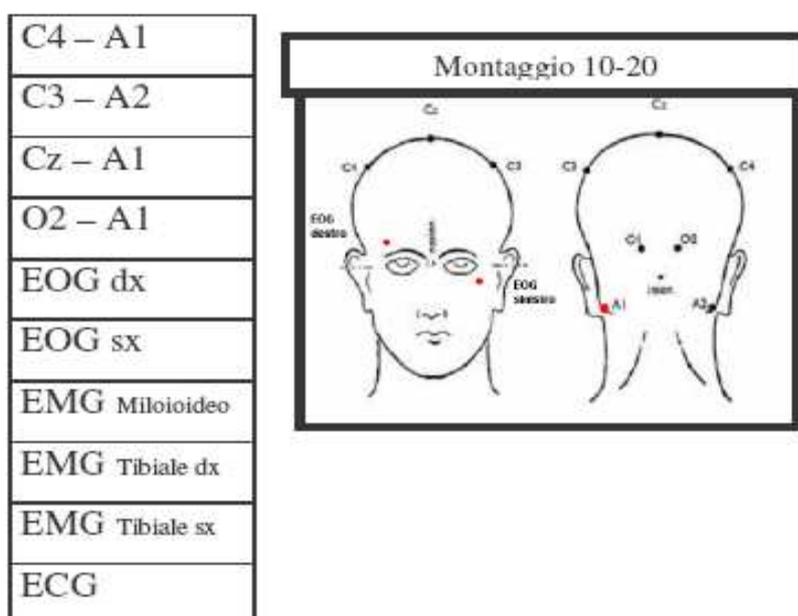
Partecipanti di controllo- Altrettanti soggetti sani, bilanciati individualmente con i narcolettici per genere, età, e anni di scolarizzazione, sono stati selezionati come controlli presso il Dipartimento di Psicologia dell'Università degli Studi di Bologna. Per essere selezionabili i soggetti di controllo dovevano avere avuto una buona qualità del sonno nelle 8 settimane precedenti alla seduta sperimentale. I criteri di esclusione erano gli stessi utilizzati per i pazienti, oltre a un punteggio superiore a 10 nella scala soggettiva di sonnolenza (ESS). A differenza dei pazienti, i soggetti di controllo hanno ricevuto un compenso per la partecipazione all'esperimento.

4.2.2: Apparato

Per la realizzazione della ricerca sono stati disponibili in modo continuativo il Laboratorio del Sonno del Dipartimento di Psicologia ed il Centro di Medicina del Sonno della Clinica Neurologica dell' Università di Bologna.

La registrazione poligrafica è stata effettuata mediante l'utilizzo di poligrafi digitali Micromed a 10 canali (System 98, Micromed®; Mogliano Veneto, Italy). La registrazione includeva 4 canali per l'elettroencefalogramma (EEG) (derivazione centrale e occipitale), due canali per l'elettrooculogramma (EOG), 1 canale per l'elettromiografia (EMG), 1 canale per l'elettrocardiografia (ECG), 2 canali per la registrazione EMG dei muscoli tibiali anteriori necessari per monitorizzare l'eventuale presenza di mioclonie notturne. Gli elettrodi sono stati disposti secondo il Sistema Internazionale di EEG 10-20 nelle posizioni C3, C4, Cz, O1, con riferimento controlaterale mastoideo (Jasper, 1958) (Fig. 4.1). Gli stadi di sonno sono stati identificati in accordo ai criteri standard di Rechtschaffen e Kales (1968).

Figura 4.1: *Montaggio Poligrafico.*



4.2.3: Materiali:

Valutazione Psicometrica – Tutti i partecipanti all'esperimento sono stati sottoposti alle valutazioni psicometriche di seguito descritte:

- 1) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R, Wechsler, 1981), per la definizione del quoziente intellettivo verbale (QI verbale), di prestazione (QI performance), e globale (QI totale).
- 2) Wechsler Memory Scale (Wechsler, 1987), per la valutazione del quoziente di memoria (QM);
- 3) Baddeley Logical Reasoning Test (Baddeley, 1968), per misurare le capacità di inferenza logica;
- 4) Trail Making A e B (Reitan, 1958; Tombaugh, 2004), per valutare le capacità visive, la velocità motoria e la flessibilità mentale.

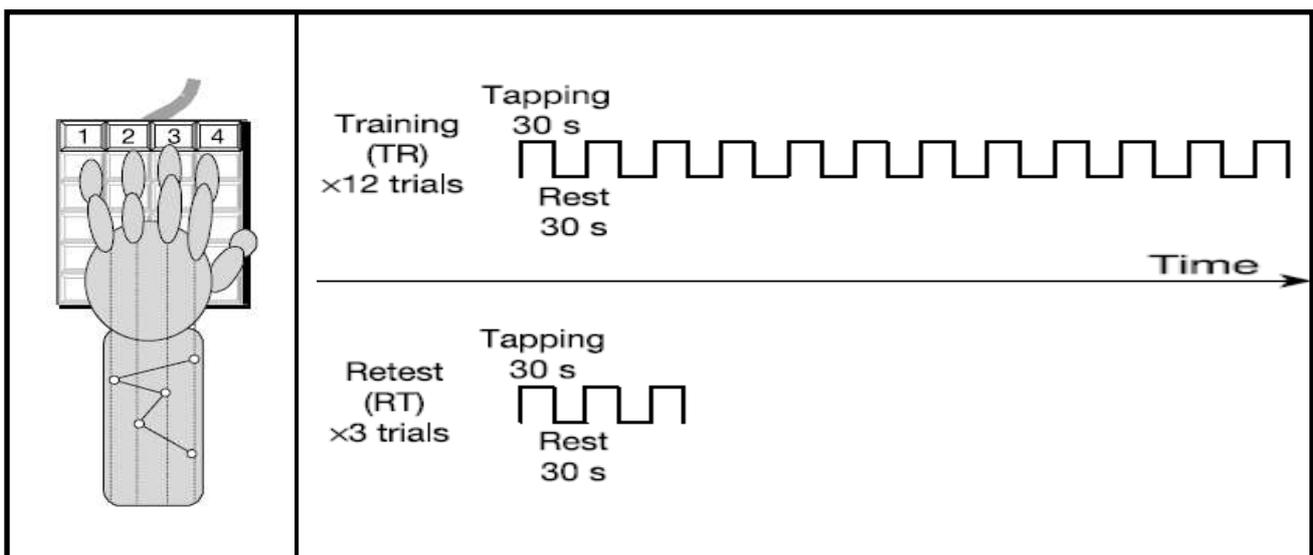
Compito di Memoria Procedurale – Il compito usato (finger tapping task, FTT) consiste nel digitare ripetutamente la sequenza "6-3-5-4-6" sulla tastiera di un normale personal computer con 4 dita (*indice-mignolo-medio-anulare-indice*) della mano non dominante, più velocemente possibile, e cercando di commettere il numero di errori minore possibile, per un periodo consecutivo (*trial*) di 30 secondi: inizialmente, una voce registrata richiama l'attenzione del soggetto, dopodiché un segnale acustico determina l'inizio e la fine del *trial*. Il compito viene eseguito in assenza di feedback visivo del movimento, dal momento che uno schermo di cartone copre l'intera tastiera, compresa la mano che esegue il compito. Sullo schermo del computer appare, per tutta la durata del compito, la sequenza numerica corretta, al fine di evitare, durante l'esecuzione, il coinvolgimento della memoria di lavoro. Inoltre, a ogni digitazione, viene visualizzato sullo schermo un punto di colore grigio, in modo da fornire all'esecutore un feedback sull'esecuzione del compito, ma non sulla sua accuratezza. La performance del soggetto viene registrata e successivamente analizzata tramite un normale foglio di calcolo, conteggiando per ogni *trial* di 30

secondi il numero di sequenze correttamente digitate e la percentuale di errori, considerati rispettivamente come misure rappresentative della velocità e dell'accuratezza di esecuzione del compito.

La sessione di acquisizione (*training*) consiste di 12 trials di 30", ognuno dei quali è seguito da altrettanti periodi di 30" di riposo, per evitare l'eccessivo affaticamento dei muscoli della mano impiegata. L'intera sessione ha pertanto una durata di 12 minuti. I punteggi di velocità e di accuratezza relativi alla prima sessione, nella quale nessun apprendimento ha ancora avuto luogo, sono considerati una misura del livello di abilità di base del soggetto (*baseline*), mentre la media dei punteggi degli ultimi tre *trials* costituisce la misura del livello di abilità raggiunto alla fine della sessione (*post-training*, *figura 2*).

Le successive sessioni di richiamo, ovvero il giorno dopo o dopo sette giorni, sono costituite soltanto da tre trials, della durata di 30", intervallati da altrettanti trials di riposo. In questo caso la prestazione è misurata calcolando la media dei punteggi di tutti e tre i trials.

Figura 4.2: *Finger Tapping Task.*



4.2.4: Disegno Sperimentale

I 28 partecipanti sono stati divisi in 4 sottogruppi di 7 individui, sulla base dei fattori “Gruppo” (Narcolettici/soggetti sani) e “Momento di *training*” (11.00/17.00). Ciascun sottogruppo ha effettuato 3 sessioni successive (acquisizione, primo richiamo, secondo richiamo), secondo un disegno sperimentale misto (2x2x3), con due fattori *between* a due livelli e un fattore *within* a tre livelli. La prima e la seconda sessione di richiamo sono state effettuate alle 11 per tutti i soggetti, precisamente dopo 24 o 18 ore e dopo 144 o 138 ore dall’acquisizione.

Tra la sessione di acquisizione e la prima sessione di richiamo tutti i partecipanti hanno trascorso una notte all’interno del laboratorio del sonno e sono stati sottoposti a registrazione polisonnografica. Tra la prima e la seconda sessione di richiamo i partecipanti hanno trascorso 6 notti a casa, e la qualità del loro sonno è stata monitorata tramite un diario del sonno.

4.2.5: Analisi dei Dati

c) *Indicatori Psicometrici*: I dati relativi alle caratteristiche demografiche, alla valutazione cognitiva di base, al livello di depressione, al questionario sulla sonnolenza, sono stati analizzati mediante Analisi Univariate e Multivariate della Varianza (ANOVA/MANOVA) ad una via, allo scopo di valutare eventuali differenze fra i due gruppi.

d) *Indicatori Polisonnografici*: I parametri polisonnografici della notte sperimentale, risultati da un’analisi automatica della macrostruttura del sonno effettuata tramite Vitaport2TM (Temec Instruments, Kerkrade. The Netherlands, 1997), e corretta visivamente da un esperto che non era a conoscenza degli obiettivi dello studio, sono stati analizzati separatamente, mediante una MANOVA, allo scopo di valutare eventuali differenze tra i gruppi. I parametri considerati sono stati i seguenti: Tempo Totale di Sonno; Efficienza del Sonno (ottenuta dalla proporzione

tra Tempo Totale di Sonno e tempo totale trascorso a letto); percentuali di Stadio 1, 2, e 3-4 sul Tempo Totale di Sonno; percentuale di sonno REM. I valori di latenza del sonno e di latenza del sonno REM sono stati calcolati separatamente per i pazienti che hanno evidenziato un episodio di addormentamento in sonno REM nella notte sperimentale ($n = 5$), per quelli che, pur avendo ricevuto la diagnosi di narcolessia, non hanno evidenziato tale episodio ($n = 9$), e per i soggetti di controllo ($n = 14$), e confrontati mediante due Analisi Univariate con un fattore *between* a tre livelli.

Infine, sono stati calcolati tre indici di frammentazione del sonno, (numero di risvegli, numero di cambi di stadio di sonno, oltre a un indice globale risultante dalla somma dei due precedenti, si veda capitolo 3), e sono stati analizzati globalmente mediante una MANOVA, allo scopo di sottoporre a verifica l'ipotesi di una maggiore destrutturazione del sonno dei narcolettici.

e) *Indicatori di Memoria Procedurale*: Per valutare il possibile effetto dell'età sulla prestazione, e l'eventuale necessità di inserire quest'ultima variabile come covariata nelle analisi successive, è stata effettuata una analisi della correlazione tra l'età e la prestazione dei soggetti alla sessione di training.

Le successive analisi sono state effettuate separatamente sulle due variabili dipendenti (velocità e accuratezza). L'accuratezza è stata dapprima calcolata come proporzione di sequenze corrette rispetto al totale delle sequenze digitate, e successivamente trasformata in arcoseno della radice quadrata del valore grezzo ($x' = \arcsin(\sqrt{x})$), allo scopo di normalizzarne la varianza e poter applicare ai dati un'analisi parametrica.

Per valutare l'apprendimento dipendente dall'esercizio (*practice effect*), sono state effettuate due ANOVA a tre vie con due fattori *between* a due livelli ("Gruppo": narcolettici/controlli e "Momento di *training*": mattina/pomeriggio) e un fattore *within* a due livelli (Fase di *training*: *baseline/post-training*), sull'incremento di abilità tra gli ultimi 3 *trials* e il primo della sessione di *training*.

Per valutare l'apprendimento successivo, sono state effettuate due ANOVA a tre vie, una per misura, con gli stessi fattori *between* (Gruppo e Momento di *training*) e un fattore *within* a tre livelli (Sessione: post-training, primo richiamo, secondo richiamo).

Gli eventuali confronti a coppie (*pairwise comparisons*) tra i livelli delle variabili indipendenti sono stati condotti effettuando la correzione di Bonferroni.

Gli eventuali confronti post-hoc sulle interazioni significative tra fattori sono stati effettuati mediante il Test HSD di Tukey.

Un'ulteriore ANOVA a due vie è stata condotta, all'interno del gruppo dei narcolettici, considerando un fattore *between* a due livelli ("Tipo di addormentamento": SOREM / non SOREM), e un fattore *within* a tre livelli ("Sessione": *training*/ primo richiamo/ secondo richiamo).

Infine, per verificare se il miglioramento nel compito sperimentale fosse legato a uno o più parametri polisonnografici, sono state condotte quattro analisi della regressione multipla (metodo *stepwise*), separatamente per i due gruppi di soggetti, considerando le differenze nei valori di velocità e accuratezza dei due gruppi sperimentali tra la sessione di training e il primo richiamo come regredendi, e i gli indici polisonnografici raccolti come regressori.

4.3: Risultati

4.3.1: Indicatori Psicometrici

I due gruppi non risultano differire significativamente rispetto alle variabili demografiche considerate, né per quanto riguarda il Quoziente Intellettivo, gli indicatori del funzionamento cognitivo di base, e il grado di depressione.

I valori di media e deviazione standard dei risultati dei tests psicometrici utilizzati sono riportati in Tabella 4.1.

Tabella 4.1: *Caratteristiche Demografiche del Campione, Profilo Cognitivo di base e Depressione (i dati sono espressi in media \pm deviazioni standard)*

	<i>Pazienti NC (n=14, 4 femmine)</i>	<i>Gruppo di Controllo (n=14, 4 femmine)</i>	<i>p value</i>
INDICI DEMOGRAFICI			
Età (anni)	31.86 \pm 9.26	30.50 \pm 6.89	<i>n.s</i>
Scolarità (anni)	12.50 \pm 2.82	14.21 \pm 2.29	<i>n.s</i>
INDICI PSICOMETRICI			
WAIS-R QI Verbale	104.73 \pm 12.26	111.86 \pm 14.03	<i>n.s</i>
WAIS-R QI di Performance	106.24 \pm 17.86	110.64 \pm 8.99	<i>n.s</i>
WAIS-R QI Totale	106.88 \pm 14.14	112.64 \pm 10.32	<i>n.s</i>
WMS QM totale	108.36 \pm 10.32	111.14 \pm 11.62	<i>n.s</i>
Trail Making Test-A	39.36 \pm 8.97	44.57 \pm 9.57	<i>n.s</i>
Trail Making Test-B	100.27 \pm 20.55	115.57 \pm 23.84	<i>n.s</i>
Baddeley's Logical Reasoning Test	26.71 \pm 10.14	29.14 \pm 13.98	<i>n.s</i>
Beck Depression Inventory	7.29 \pm 4.45	5.69 \pm 4.13	<i>n.s</i>

4.3.2: Indicatori Polisonnografici

Il punteggio alla scala soggettiva di sonnolenza (ESS) è risultato significativamente maggiore nel gruppo dei Narcolettici rispetto ai Controlli ($F_{1,26}=42.415$; $p<.001$).

La MANOVA effettuata sugli indicatori polisonnografici considerati ha evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi ($F_{5,22}=7.179$; $p<.01$). Le ANOVA successive hanno evidenziato una differenza significativa nei seguenti parametri: Efficienza del Sonno, superiore nel gruppo di controllo ($F_{1,26}=7.675$; $p<.01$); percentuale di stadio 1 NREM, superiore nei narcolettici ($F_{1,26}=19.156$; $p<.001$); percentuale di Stadio 2 NREM, superiore nei controlli ($F_{1,26}=5.569$; $p<.05$),

percentuale di sonno profondo (Stadi 3-4- NREM), superiore nei controlli ($F_{1,26}=9.020$; $p<.01$). Inoltre, una differenza vicina alla significatività statistica, a favore del gruppo dei narcolettici, è apparsa per la percentuale di sonno REM ($F_{1,26}=9.020$; $p=.079$).

L'ANOVA sulla durata della latenza del sonno ha evidenziato una tendenza verso la significatività statistica ($F_{2,25}=2.879$, $p=.075$), con i valori medi maggiori nel gruppo di controllo rispetto al gruppo dei pazienti che non hanno avuto l'episodio SOREM, e maggiori per questo gruppo rispetto a quello dei pazienti con SOREM. L'ANOVA sulla durata della latenza del sonno REM, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($F_{2,25}=6.261$, $p<.01$). I confronti a coppie successivi hanno evidenziato che i valori del gruppo dei pazienti con episodio di sonno SOREM sono statisticamente inferiori a quelli dei pazienti senza episodio di sonno SOREM ($p<.02$) e dei controlli ($p<.01$), i quali non differiscono statisticamente tra di loro.

Infine, la MANOVA sui tre indici di frammentazione del sonno, ha evidenziato una differenza significativa tra il gruppo dei narcolettici e il gruppo di controllo ($F_{2,25}=3.737$; $p<.05$). Le ANOVA successive hanno mostrato una differenza significativa per quanto riguarda il numero di risvegli ($F_{1,26}=26.317$; $p<.05$) e lo SFI (SFI: $F_{1,26}=4.633$; $p<.01$), e una tendenza alla significativa per lo SSSI ($F_{1,26}=3.451$; $p=.075$). Tutti e tre i parametri hanno evidenziato valori più elevati nei pazienti narcolettici rispetto ai controlli.

I valori medi di ciascun indice considerato sono espressi in Tabella 4.2.

Tabella 4.2: Indicatori polisonnografici della notte sperimentale (i dati sono espressi in media \pm deviazioni standard)

	Pazienti NC (n=14)	Gruppo di Controllo (n=14)	<i>p value</i>
INDICI POLISONNOGRAFICI			
<i>Tempo Totale di Sonno, min</i>	436.21 \pm 77.44	420.31 \pm 54.48	<i>n.s.</i>
<i>Efficienza Sonno, %</i>	85.29 \pm 8.88	92.24 \pm 3.04	<i>p</i> < .01
<i>Stadio 1, %</i>	15.20 \pm 6.17	6.87 \pm 3.56	<i>p</i> < .001
<i>Stadio 2, %</i>	46.05 \pm 7.34	52.01 \pm 5.94	<i>p</i> < .05
<i>SWS, %</i>	12.31 \pm 5.99	18.63 \pm 5.11	<i>p</i> < .01
<i>REM, %</i>	26.43 \pm 6.62	22.49 \pm 4.61	<i>p</i> = .079
<i>Latenza Sonno, min</i>	7.84 \pm 4.90 (con SOREM: 4.P40 \pm 2.79; senza SOREM: 9.76 \pm 4.87)	11.00 \pm 6.08	<i>p</i> = .075
<i>Latenza REM, min</i>	58.04 \pm 55.95 (con SOREM: 6,20 \pm 4,76; senza SOREM: 86,84 \pm 49,63)	88.86 \pm 52.04	<i>p</i> < .01
Indici di Frammentazione			
<i>Risvegli (numero per ora)</i>	7.07 \pm 3.53	4.70 \pm 2.13	<i>p</i> < .05
<i>SSSI (numero per ora)</i>	11.70 \pm 2.15	9.89 \pm 2.94	<i>p</i> = .075
<i>SFI (numero per ora)</i>	18.77 \pm 4.06	14.59 \pm 3.87	<i>p</i> < .01

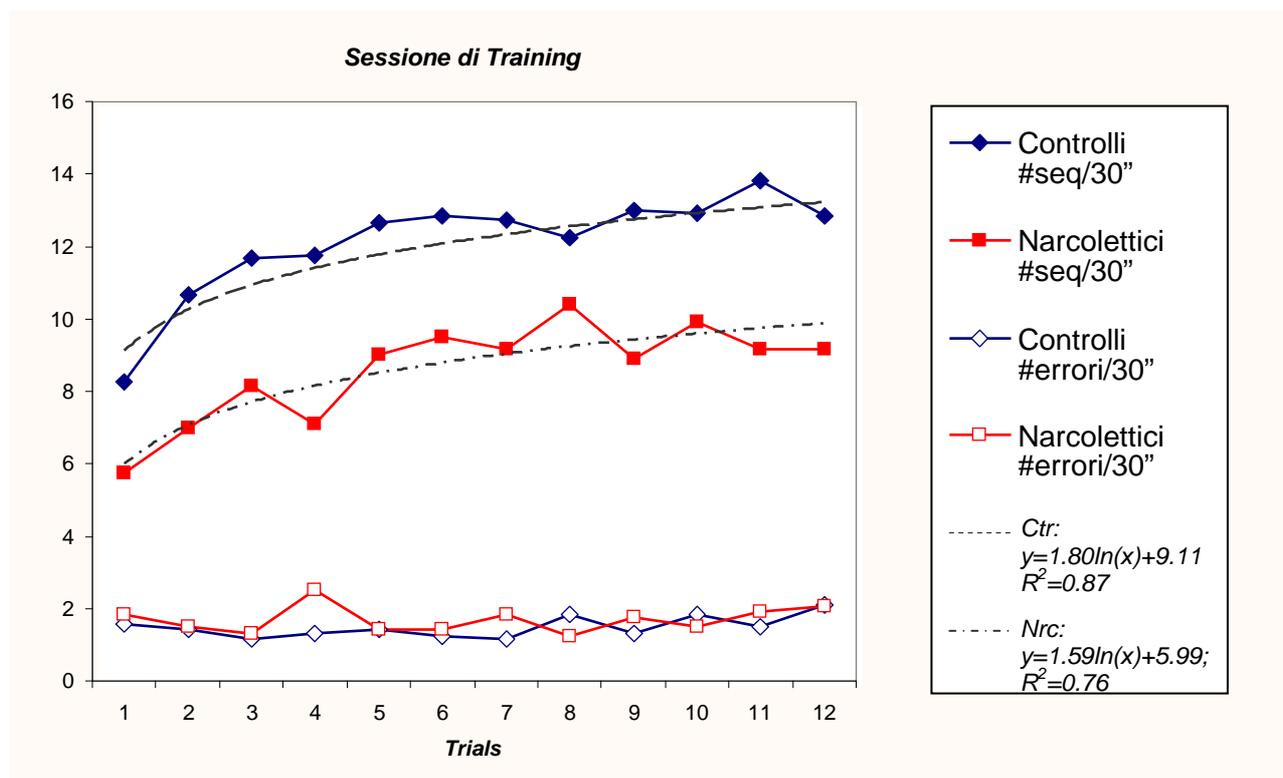
4.3.3: Indicatori di Memoria Procedurale:

I valori di velocità e accuratezza, misurati al termine della sessione di training, non sono risultati significativamente correlati (coefficiente di Pearson) con l'età dei narcolettici ($r = -0.28$ and $r = 0.15$, *n.s.*) né dei controlli ($r = -0.20$ and $r = -0.21$, *n.s.*). Per questa ragione, l'età non è stata inserita come covariata nelle analisi successive.

Apprendimento dipendente dall'esercizio: Sono state effettuate due ANOVA a tre vie, rispettivamente sui punteggi di velocità e accuratezza, con due fattori *between* (Gruppo e Momento di *training*) e un fattore *within* a due livelli (Fase di *training*: *baseline* vs *post-training*). L'ANOVA sui punteggi di velocità ha evidenziato un aumento statisticamente significativo della velocità di esecuzione alla fine della sessione ($F_{1,24} = 33.155$, $p < .001$), con una prestazione significativamente inferiore per i narcolettici ("Gruppo": $F_{1,24} = 4.283$, $p < .05$), mentre non è stato riscontrato un effetto significativo a carico del fattore "Momento di *training*". Nessuna interazione è risultata statisticamente significativa.

L'ANOVA sui valori di accuratezza non ha mostrato alcun effetto significativo per i fattori "Fase di *training*" ($F_{1,24} = 0.229$, n.s.), Gruppo ($F_{1,24} = 0.441$, n.s.), "Momento di *training*" ($F_{1,32} = 0.085$, n.s.), né alcuna interazione significativa tra due o tre fattori.

Figura 4.3 : Andamento delle variabili dipendenti nei 12 trials della sessione di training; "curve fitting" della variabile velocità (#seq/30")



Apprendimento successivo alla pratica: Sono state effettuate due ulteriori ANOVA a tre vie sui valori di velocità e accuratezza, con con due fattori *between* a due livelli (“Gruppo”: narcolettici / controlli e “Momento di *training*”: mattina / pomeriggio) e un fattore *within* a tre livelli (“Sessione”: *training* / primo richiamo / secondo richiamo).

L’ANOVA sui valori di velocità ha evidenziato una differenza significativa rispetto ai fattori “Gruppo” ($F_{1,24} = 7.895$, $p < .01$, con i controlli che mostrano una prestazione migliore) e “Sessione” ($F_{2,48} = 39.391$, $p < .001$), ma non per “Momento di *training*” ($F_{1,24} = 0.512$, n.s.). I confronti a coppie successivi (con correzione di Bonferroni) hanno evidenziato che la velocità è migliorata significativamente al primo richiamo rispetto alla sessione di *training* ($p < .001$), e al secondo richiamo rispetto al primo ($p < .001$), e, ovviamente, rispetto alla sessione di *training* ($p < .001$).

Le interazioni “Sessione x Gruppo” ($F_{2,48} = 3.644$, $p < .05$) e “Sessione x Momento di *training*” ($F_{2,48} = 7.096$, $p < .01$) sono risultate statisticamente significative, mentre non è risultata significativa l’interazione di secondo livello “Sessione x Gruppo x Momento di *training*” ($F_{2,64} = 0.696$, n.s.).

Per quanto riguarda il confronto tra narcolettici e controlli (interazione “Sessione x Gruppo”), il test di Tukey ha mostrato che nel gruppo dei narcolettici la velocità è migliorata significativamente solo alla seconda sessione di richiamo, cioè dopo una settimana ($p < .01$), mentre nel gruppo di controllo la velocità è significativamente migliorata già al primo richiamo rispetto al *training* ($p < .01$), ed è migliorata ulteriormente tra il primo e il secondo richiamo ($p < .01$), e, ovviamente, tra la sessione di *training* e il secondo richiamo ($p < .01$).

Per quanto riguarda l’interazione “Sessione x Momento di *training*”, il Test di Tukey ha mostrato che la velocità, nei partecipanti addestrati al mattino, è migliorata in modo statisticamente significativo già tra il *training* e il primo richiamo ($p < .01$), e, ulteriormente, tra il primo e il secondo richiamo ($p < .01$). Invece, tra coloro che hanno eseguito il *training* al pomeriggio, la velocità di esecuzione è migliorata significativamente solo tra il *training* e il secondo richiamo ($p < .01$).

L'ANOVA sui valori di accuratezza ha evidenziato una differenza significativa rispetto al fattore "Sessione" ($F_{2,64}=5.498$, $p<.01$), ma non rispetto ai fattori "Gruppo" ($F_{1,24}= 3.161$, n.s.) e "Momento di *training*" ($F_{1,24} = 0.218$, n.s.), né per alcuna interazione. I confronti a coppie sui livelli del fattore Sessione (con correzione di Bonferroni) hanno evidenziato che l'accuratezza è statisticamente migliore al primo richiamo, rispetto alla sessione di training, ma non migliora ulteriormente tra il primo e il secondo richiamo.

E' stata effettuata un'ulteriore analisi all'interno del gruppo sperimentale, con l'obiettivo di valutare eventuali differenze di apprendimento tra i pazienti che hanno o meno mostrato un episodio di addormentamento in sonno REM all'inizio della notte successiva al training. Sono state effettuate due ANOVA a due vie considerando la presenza/assenza di SOREM come fattore *between* a due livelli, e la sessione sperimentale come fattore *within* a tre livelli (training/primo richiamo/secondo richiamo). La prima ANOVA, effettuata sui valori di velocità di esecuzione, ha evidenziato un effetto significativo a carico del fattore "Sessione" ($F_{2,24} = 4.499$ $p<.05$), ma non del fattore "Presenza/assenza di SOREM" ($F_{1,12}=2.068$, n.s.). I confronti a coppie successivi hanno evidenziato una differenza significativa solo tra la sessione di training e il secondo richiamo ($p<.05$).

L'ANOVA successiva, effettuata sui valori di accuratezza, non ha mostrato effetti significativi a carico dei fattori "Sessione" ($F_{2,24} = 1.297$, n.s.), "Presenza/assenza di SOREM" ($F_{1,12} = .045$, n.s.), o a carico della loro interazione ($F_{2,24} = 0.589$, n.s.).

4.3.4: Regressione Multipla sui valori di velocità e accuratezza

Al fine di individuare un'eventuale relazione tra l'apprendimento e la quantità di sonno o proporzione dei diversi stadi, sono state condotte quattro diverse regressioni multiple (prendendo in considerazione le due variabili dipendenti separatamente per i due gruppi) sui valori differenziali (δ) di miglioramento tra la

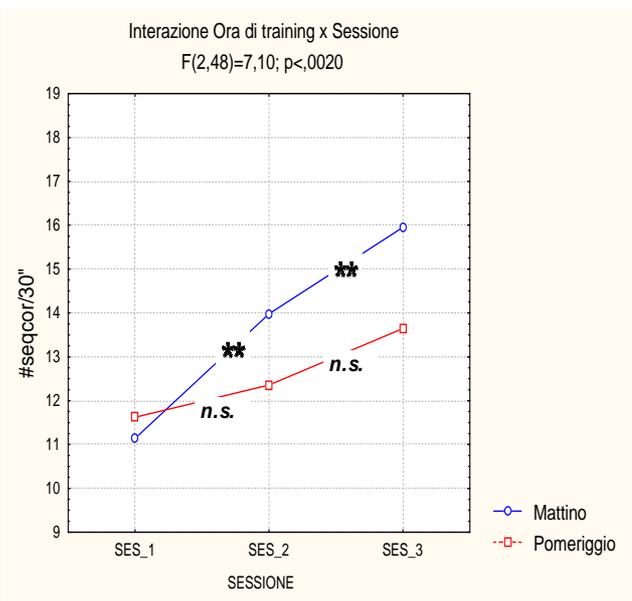
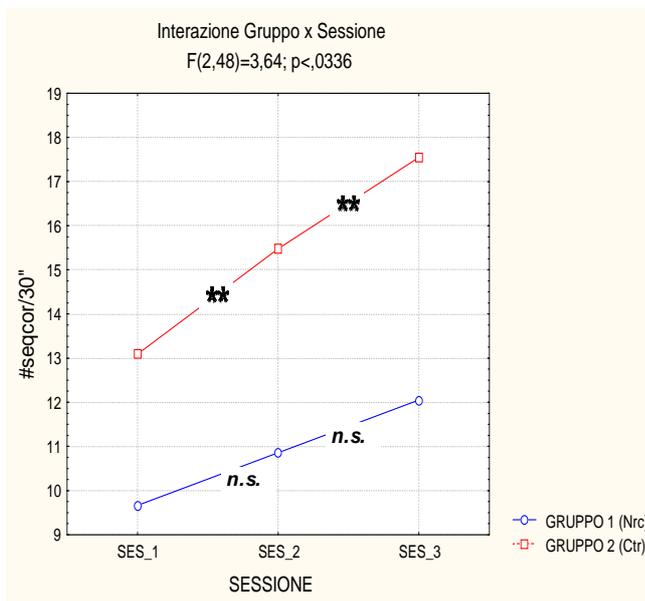
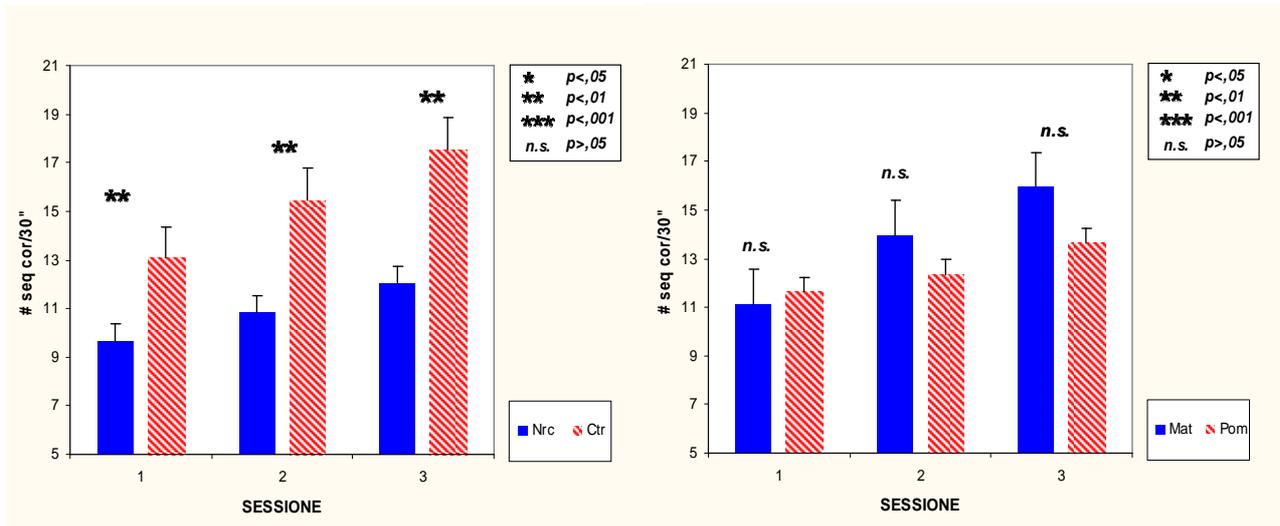
sessione di training e la prima sessione di richiamo, e considerando i minuti trascorsi da ciascun soggetto nei diversi stadi come regressori.

Nessun regressore è risultato influenzare significativamente il miglioramento nel compito sperimentale.

Tabella 4.3: Indicatori di Memoria Procedurale:

	SESSIONE DI TRAINING	PRIMO RICHIAMO	SECONDO RICHIAMO
a) Velocità			
<i>(numero di sequenze corrette/30")</i>			
Narcolettici			
<i>Training al mattino</i> (n = 7)	9.48 ± 2.28	12.14 ± 4.16	13.33 ± 4.35
<i>Training al pomeriggio</i> (n = 7)	9.86 ± 2.16	9.57 ± 1.63	10.76 ± 2.13
Totale (n = 14)	9.67 ± 2.14	10.86 ± 3.32	12.05 ± 3.55
Controlli			
<i>Training al mattino</i> (n = 7)	12.81 ± 5.53	15.81 ± 5.46	18.57 ± 5.77
<i>Training al pomeriggio</i> (n = 7)	13.38 ± 5.11	15.14 ± 5.27	16.52 ± 5.72
Totale (n = 14)	13.10 ± 5.12	15.48 ± 5.17	17.55 ± 5.62
b) Accuratezza			
<i>(% di sequenze corrette/sequenze totali)</i>			
Narcolettici			
<i>Training al mattino</i> (n = 7)	.837 ± .062	.875 ± .051	.879 ± .064
<i>Training al pomeriggio</i> (n = 7)	.834 ± .105	.857 ± .136	.835 ± .105
Totale (n = 14)	.835 ± .083	.866 ± .099	.857 ± .087
Controlli			
<i>Training al mattino</i> (n = 7)	.869 ± .093	.921 ± .040	.918 ± .043
<i>Training al pomeriggio</i> (n = 7)	.847 ± .096	.912 ± .047	.913 ± .067
Totale (n = 14)	.858 ± .092	.916 ± .042	.916 ± .054

Figura 4.4: Risultati: Interazioni Gruppo x Sessione e Ora x sessione e significatività nei confronti Post Hoc



4.4: **Discussione**

I risultati descritti permettono di trarre le seguenti conclusioni:

1. L'apprendimento dipendente dall'esercizio è osservabile nel gruppo dei pazienti così come nel gruppo di controllo. Nei narcolettici la velocità di esecuzione è inferiore all'inizio della prova (*baseline*), rispetto a quella dei soggetti normodormitori, e tale rimane fino alla fine della sessione di *training*, mentre il grado di accuratezza è paragonabile nei due gruppi, e tale rimane fino alla fine della sessione. La prestazione non è influenzata, indipendentemente dalla presenza della patologia, dall'orario in cui viene eseguita. In altre parole, i narcolettici mostrano, in linea con i risultati ottenuti da altri studi (si veda Fulda e Schulz, 2001; Schneider *et al.*, 2004), un' esecuzione più lenta ma non meno accurata, e una capacità di apprendere, durante l'addestramento, non significativamente diverso da quella dei soggetti sani.

2. L'apprendimento dipendente dal sonno presenta un andamento differente nei due gruppi: mentre nel gruppo di controllo è stato riscontrato, in linea con i dati riportati in letteratura, un miglioramento sia nella velocità di esecuzione che nell'accuratezza già dopo una sola notte di sonno, e un miglioramento ulteriore, almeno per quanto riguarda la velocità, dopo 7 notti, i narcolettici non sembrano ottenere benefici rilevanti da una singola notte. I risultati ottenuti dopo 16 o 24 ore sono infatti paragonabili per questi soggetti a quelli ottenuti alla fine del *training*. Dopo sette notti, al contrario, il miglioramento diventa statisticamente significativo anche per questi pazienti, pur rimanendo inferiore a quello mostrato dai soggetti sani.

3. Il momento di *training*, pur non avendo effetto sulla prestazione ottenuta nel corso del *training* stesso, sembra essere legata a differenze nell'andamento temporale dell'apprendimento. Coloro che apprendono al pomeriggio sembrano avere, al primo richiamo, una prestazione inferiore rispetto a coloro che apprendono

al mattino. Questo effetto appare particolarmente evidente nei narcolettici (che addirittura, se addestrati al pomeriggio, peggiorano leggermente tra la fine del *training* e il primo richiamo), anche se il quadro di risultati ottenuti non permette di escludere un effetto circadiano sull'apprendimento a carico degli stessi soggetti di controllo. Anche questi soggetti, infatti, hanno una prestazione leggermente inferiore se addestrati al pomeriggio (+13% vs +23%).

Anche l'effetto del Momento di *training* è comunque evidente soltanto al primo richiamo, dato che dopo sette notti tutti i soggetti hanno migliorato la prestazione, indipendentemente dall'ora in cui hanno eseguito il *training*.

4. I valori dei parametri polisonnografici della notte sperimentale, in particolare la differenza nelle proporzioni degli stadi 1 e 2 NREM, nel numero di risvegli e di passaggi di stadio, sono complessivamente compatibili con l'ipotesi di un sonno maggiormente frammentato nei pazienti narcolettici, e quindi meno efficace nel favorire la consolidazione dell'abilità studiata. D'altro canto questa ipotesi non è supportata in modo definitivo dall'osservazione di una relazione significativa tra il miglioramento nella prestazione motoria e uno o più indici polisonnografici.

E' tuttavia possibile che la mancata significatività di tale relazione sia in realtà un falso risultato negativo, attribuibile alla variabilità estremamente elevata degli indici polisonnografici, generalmente correlati con l'età (Ohayon *et al.*, 2004; Floyd *et al.*, 2006). La rarità della patologia presa in considerazione ha infatti determinato un'ampiezza piuttosto elevata della gamma di età dei campioni selezionati, che a sua volta potrebbe aver determinato un'ampia variabilità negli indici considerati, e, quindi, reso meno evidente la possibile relazione tra prestazione al compito e indicatori polisonnografici.

Capitolo V

DISCUSSIONE GENERALE

Nei due esperimenti presentati è stata sottoposta a verifica l'ipotesi generale secondo la quale un'alterazione cronica dell'architettura del sonno potrebbe tradursi in una minore efficacia dello *sleep effect*, e, di conseguenza, in una consolidazione meno efficace delle tracce mnestiche. La verifica sperimentale dell'ipotesi è stata limitata alla memoria non-dichiarativa, poiché è la componente della memoria per la quale i risultati riportati in letteratura appaiono, almeno per quanto riguarda i soggetti normodormitori, maggiormente convergenti. La consolidazione di questo tipo di abilità seguirebbe inoltre un andamento temporale prevedibile, caratterizzato da una prima fase di "*fast learning*" che inizia durante l'acquisizione dell'abilità e prosegue nelle ore successive, e una fase seguente di "*slow learning*", che è in parte favorito dal sonno e può estendersi nei giorni e nelle settimane successive, in cui la traccia mnestica diventa più stabile e maggiormente resistente alle interferenze (Karni e Sagi, 1993; Walker et al., 2005; Doyon e Ungerleider, 2002).

L'ipotesi sperimentale è stata sottoposta a verifica utilizzando due distinti compiti sperimentali, ovvero il TDT (Karni e Sagi, 1991) e il FTT (Walker et al., 2003a). Questi due compiti sono stati scelti in quanto si sono dimostrati in grado di misurare la consolidazione, rispettivamente, dell'abilità di discriminazione visuo-percettiva e dell'abilità di esecuzione di una sequenza motoria. Queste due competenze, pur facendo probabilmente affidamento su differenti processi di elaborazione, sono entrambe parte, secondo la tassonomia di Squire (1992), della componente della memoria non-dichiarativa, ovvero non-ippocampo dipendente.

I risultati dei due esperimenti verranno qui discussi parallelamente, tenendo presente, nell'esaminare le eventuali discrepanze, la diversità dei due compiti sperimentali impiegati.

Va anzitutto rimarcato come i pazienti, selezionati in base alla diagnosi di narcolessia con cataplessia, hanno avuto una prestazione globalmente inferiore ai soggetti di controllo in entrambi i compiti sperimentali e in tutte e tre le sessioni sperimentali. Questo dato è coerente con quanto riportato da altri studi che hanno impiegato compiti sperimentali che richiedono abilità percettive, spaziali, e motorie (Fulda e Schultz, 2001; Hood e Bruck, 1996; Henry *et al.*, 1993). Parallelamente, i soggetti di controllo hanno mostrato una prestazione comparabile con i risultati riportati in letteratura da autori che hanno impiegato compiti simili, considerato anche che il *range* di età era, nella presente ricerca, sensibilmente maggiore (27 anni) rispetto quello della maggior parte degli studi sui soggetti sani (5-7 anni), a causa della rarità della patologia studiata, e quindi della maggiore difficoltà di costruire un campione omogeneo per caratteristiche demografiche. I dati raccolti, sia per quanto riguarda i pazienti che per quanto riguarda i soggetti di controllo, replicando sostanzialmente i risultati riportati in letteratura, sembrano pertanto sostenere l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Apprendimento dopo due sessioni: L'argomento di maggior interesse della ricerca non era però il livello di prestazione di ciascun gruppo sperimentale, quanto piuttosto l'andamento temporale della consolidazione delle abilità studiate nei due gruppi di partecipanti. Il disegno sperimentale, progettato in modo simmetrico per quanto riguarda i compiti di memoria visuo-percettiva e motoria, oltre che per i due gruppi di soggetti, era costituito da tre sessioni successive. A una sessione di addestramento seguiva una prova di richiamo il giorno successivo e un'ulteriore prova di richiamo dopo sette giorni.

I risultati della prima sessione di richiamo (ovvero la sessione successiva alla notte trascorsa in laboratorio) sono largamente sovrapponibili nei due compiti sperimentali: mentre i soggetti di controllo mostrano di aver migliorato la prestazione in modo significativo, i narcolettici mostrano, per entrambe le abilità studiate, un livello di consolidazione inferiore rispetto ai controlli, e non significativamente superiore rispetto a quello raggiunto da loro stessi al termine della sessione di *training*.

Apprendimento dopo tre sessioni: La possibilità che il processo di consolidazione dei narcolettici sia sensibilmente danneggiato è però smentita dall'osservazione delle prestazioni dei due gruppi alla seconda sessione di richiamo: la consolidazione sembra infatti continuare, almeno fino alla settimana successiva, per tutti i soggetti. Mentre i soggetti normodormitori, che già avevano migliorato dopo una sola notte, mostrano un incremento ulteriore del loro livello di prestazione, i narcolettici, che non erano migliorati dopo la prima notte, mostrano un incremento cospicuo dopo sette giorni, anche se l'entità dell'incremento differisce per quanto riguarda le due abilità prese in considerazione. Al di là di questa differenza abilità specifica, che sarà discussa tra breve, la principale inferenza che si può trarre dal quadro dei risultati delle tre sessioni è che la consolidazione dei narcolettici appare preservata, anche se con un andamento temporale differente, e che nel suo complesso appare più lenta, anche se non necessariamente inferiore.

Questa inferenza solleva il problema di stabilire la durata complessiva del processo di consolidazione, ovvero quando quest'ultimo possa considerarsi completo, sia nei narcolettici che nei soggetti non patologici. Anche se Karni e Sagi (1993) riferiscono il mantenimento del livello conseguito nell'abilità di discriminazione visuo-percettiva dopo 22 e 32 mesi, mancano dati in letteratura che stabiliscano l'esatta estensione temporale del processo di apprendimento, sia motorio che visuo-percettivo. Uno studio con tale obiettivo richiederebbe

probabilmente un disegno misto, ovvero con parecchie sessioni successive, per un periodo sicuramente superiore a quello (una settimana) preso in considerazione dalla presente ricerca, e condotto su gruppi diversi di soggetti normodormitori e pazienti narcolettici, per evitare di confondere, nelle misure di consolidazione, gli effetti dell'andamento temporale con quelli della ripetizione del compito.

La principale differenza tra i gruppi nell'andamento della consolidazione delle due competenze studiate sembra essere la diversa capacità di recupero dello svantaggio iniziale. Se, come detto, i risultati dopo una notte sembrano sostanzialmente sovrapponibili, tra la prima e la seconda sessione di richiamo i narcolettici mostrano, nel compito di discriminazione visuo-percettiva, un buon livello di recupero, e una consolidazione proporzionalmente superiore ai controlli, (+23% *versus* +12%). Al contrario, nel compito motorio, i narcolettici mostrano un miglioramento inferiore ai controlli sia dopo un giorno (+12% *vs* +18%) che dopo una settimana (+24% *vs* +33%), e la differenza nella prestazione tra i due gruppi sembra aumentare piuttosto che diminuire.

Un'ipotesi interpretativa: E' chiaramente possibile che la differenza nell'andamento temporale della consolidazione nei due compiti sperimentali rifletta differenze specifiche abilità-dipendenti, peraltro non confermate dal quadro dei risultati relativi ai soggetti di controllo, sostanzialmente simili nei due esperimenti. Una chiave interpretativa più convincente, in grado di rendere conto delle apparenti discrepanze tra i risultati relativi alle due abilità procedurali studiate, può essere individuata in un modello proposto recentemente da Censor e collaboratori (Censor et al., 2006): secondo questi autori, il miglioramento osservato nelle sessioni successive a un compito di memoria visuo-percettiva, sarebbe il risultato di due processi in competizione, vale a dire la consolidazione della traccia, che ovviamente favorisce il miglioramento della performance, e il deterioramento della stessa, provocato dalla presentazione dello stesso stimolo per

un periodo prolungato (Mednick et al., 2002, 2005), e/o da possibili fenomeni di adattamento allo stimolo stesso (Ludwig e Skrandies, 2002; Ofen et al., 2004). In altre parole, una quantità eccessiva di *trials* può determinare una “sovraesposizione” allo stimolo, che a sua volta risulterebbe in un apprendimento inferiore.

Nel caso dell’apprendimento motorio, è stato proposto (Walker et al., 2003b; Stickgold e Walker, 2007) che una esposizione prolungata allo stimolo, soprattutto durante le sessioni di richiamo, possa risultare in un indebolimento della traccia, la quale necessiterebbe di una consolidazione ulteriore (“*reconsolidation*”). Anche se questa eventualità è stata evitata, nella ricerca presente, dato che le sessioni di richiamo erano costituite da un numero limitato di *trials* (3 *trials* di 30”), non si può però escludere che, soprattutto nella settimana trascorsa a casa, i soggetti abbiano autonomamente riprodotto la sequenza motoria, innescando, paradossalmente, un deterioramento della stessa.

Seguendo questa linea interpretativa, la ragione della differenza nell’andamento temporale dell’apprendimento nei due esperimenti qui discussi, potrebbe essere legata alla possibilità che i soggetti hanno, di esercitarsi autonomamente sul compito motorio, a differenza del compito di discriminazione visuo-percettiva, che richiede un apparato sperimentale più complesso per riprodurre lo stimolo.

La ripetizione del compito, al di fuori delle sessioni sperimentali programmate, potrebbe aver provocato un deterioramento della traccia ancora in corso di consolidazione, in maniera analoga a quanto succede durante l’esposizione prolungata allo stimolo sperimentale.

Il possibile ruolo del sonno: In che modo la possibilità di reiterazione di uno dei due compiti sperimentali può aver determinato il presente quadro di risultati, dato che la possibilità di ripetere autonomamente la sequenza motoria sussisteva allo stesso modo per i narcolettici come per i soggetti di controllo? Un

punto fondamentale dell'ipotesi di Censor e collaboratori (2006). è che il sonno sarebbe importante soprattutto nel contrastare l'effetto di deterioramento della traccia mnestica dovuto all'esposizione eccessiva allo stimolo.

Il quadro dei risultati dei due esperimenti, alla luce di questa ipotesi, può essere interpretato nel modo seguente:

1) La prestazione, al termine della sessione di acquisizione, è inferiore per il gruppo con alterazione cronica del sonno, per ragioni non necessariamente legate al sonno pregresso: i narcolettici, nelle ore diurne, presentano fluttuazioni del livello di vigilanza, che possono avere un effetto notevole sulla capacità di concentrazione e sul livello di risorse attentive disponibili. Anche se l'apprendimento procedurale fa affidamento su processi considerati per la maggior parte pre-attentivi (Karni e Sagi, 1993), la fase di acquisizione richiede comunque un buon livello di attenzione per essere efficace. L'alto livello di accuratezza rilevato nei due compiti, tuttavia, sembra escludere che questo effetto si sia verificato

2) L'esposizione prolungata alla sessione sperimentale innesca due processi dall'effetto opposto: la consolidazione e il deterioramento della traccia. Il sonno dei narcolettici, più frammentato, è meno efficace nel contrastare gli effetti negativi di deterioramento, e questo si traduce in una prestazione inferiore il giorno successivo alla seduta di *training*.

3) Nel corso della settimana che intercorre tra la prima e la seconda seduta di richiamo, nel caso dell'apprendimento percettivo, lo stimolo non viene più presentato. Questo consente una consolidazione ulteriore e relativamente "indisturbata", che, per i narcolettici, si traduce in un parziale recupero dello svantaggio iniziale nel compito di discriminazione percettiva. Nel caso dell'apprendimento motorio invece, i soggetti hanno la possibilità di ripetere (anche solo mentalmente) l'esecuzione del compito, reinnescando il processo di deterioramento della traccia, che necessita di una buona qualità del sonno per essere contrastato. Ancora una volta, il sonno dei narcolettici è meno efficace di

quello dei soggetti sani nel fornire questo effetto protettivo, e quindi, alla terza sessione, l'apprendimento evidenziato dai narcolettici rimane proporzionalmente inferiore a quello dei soggetti di controllo.

L'ipotesi secondo cui il sonno sarebbe utile in particolare nel contrastare gli effetti di un'esposizione eccessiva allo stimolo sperimentale è compatibile anche con la teoria del *downscaling* sinaptico avanzata da Tononi e Cirelli (2006): la ripetizione di un compito sperimentale, come nel caso di un'intensa seduta di *training*, risulterebbe, secondo questi autori, in un aumento del peso delle connessioni sinaptiche nei circuiti neurali interessati all'apprendimento, che a sua volta causerebbe una minore efficienza degli stessi circuiti e una minore capacità di apprendere quel tipo di compito. Il sonno, provocando una diminuzione complessiva dei pesi delle connessioni sinaptiche (*downscaling*), avrebbe l'effetto di restituire un maggior livello di efficienza ai circuiti neuronali sovraccaricati, contrastando in pratica i fenomeni di adattamento e di ridotta risposta allo stimolo (Censor e Sagi, 2008).

Le previsioni della teoria di Tononi e Cirelli sono in accordo con i risultati di ricerche precedenti, soprattutto nel campo dell'apprendimento visuo-percettivo (ad es. Mednick et al., 2002, 2005) e con alcune interpretazioni di deficit sensomotori, come la distonia focale della mano (Hallett, 1998; Rothwell e Huang, 2003). Sembra perciò plausibile che un meccanismo simile a quello descritto sia innescato dalla ripetizione spontanea di una sequenza motoria in corso di consolidazione, e di conseguenza, di un apprendimento meno efficiente, da parte dei narcolettici, per questo tipo specifico di abilità.

Effetti circadiani sull'apprendimento: I risultati dei due esperimenti differiscono rispetto agli effetti della variabile circadiana sull'apprendimento. Il momento della giornata (mattino / pomeriggio) in cui i soggetti eseguono il compito sembra avere un effetto limitato sulla consolidazione dell'abilità visuo-

percettiva. In questo caso infatti sono emerse soltanto tendenze verso la significatività statistica, da parte del fattore Momento di *training* e dell'interazione di secondo livello tra Gruppo, Momento di *training*, e Sessione. A causa di queste non-significatività, l'effetto della variabile circadiana su questo tipo di apprendimento non è stata analizzata ulteriormente.

Nell'esperimento sulla consolidazione dell'abilità motoria, al contrario, emerge una netta significatività a carico dell'interazione tra i fattori Momento di *training* e Sessione, pur essendo non-significativi l'effetto principale "Momento di *training*" e l'interazione di secondo livello tra Gruppo, Momento di *training*, e Sessione. Ciò significa che, pur non avendo un effetto diretto sul *training*, la variabile circadiana è in grado di influenzare l'entità dell'apprendimento successivo, fornendo un vantaggio nella consolidazione dell'abilità motoria a coloro che eseguono il compito al pomeriggio.

In entrambi gli esperimenti, la mancata significatività dell'interazione di secondo livello non ha permesso analisi statistiche ulteriori, volte ad accertare l'effetto del momento di esecuzione del *training* sui due gruppi separatamente, anche se è lecito ipotizzare che i narcolettici, a causa delle maggiori fluttuazioni del livello di vigilanza, siano più facilmente soggetti a effetti circadiani. I dati presenti in letteratura non documentano, per quanto riguarda le abilità studiate, particolari effetti circadiani sui soggetti normodormitori (Karni *et al.*, 1994; Gais *et al.*, 2000; Stickgold *et al.*, 2000a; Walker *et al.*, 2003), mentre variazioni nel livello di efficienza cognitiva e interazioni tra sonnolenza / vigilanza, risorse attentive e complessità dei compiti cognitivi, che dipendono in parte dalle caratteristiche del sonno precedente, sono state descritte nei narcolettici, come in pazienti affetti da altre patologie del sonno (Schneider *et al.*, 2004).

Un'analisi più esaustiva dell'effetto della variabile circadiana sulla consolidazione di soggetti affetti da narcolessia, o da altre patologie del sonno, argomento di indubbio interesse ma poco trattato in letteratura, richiederebbe un

approfondimento ulteriore, e probabilmente, un disegno sperimentale espressamente progettato per questo scopo.

Considerazioni conclusive: In conclusione, le evidenze raccolte nella presente ricerca offrono un sostegno piuttosto convincente a favore dell'ipotesi di un rallentamento della consolidazione di due differenti abilità procedurali nei pazienti narcolettici, rispetto ai soggetti privi di disturbi del sonno. La relativa omogeneità, almeno per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e cognitive, dei due campioni patologici, oltre al sostanziale accordo tra i dati relativi ai gruppi di controllo e la maggior parte dei dati descritti in letteratura, sono elementi a supporto dell'attendibilità dei risultati ottenuti.

L'ipotesi del ruolo decisivo della destrutturazione del sonno nel determinare il rallentamento della consolidazione dei narcolettici ha ricevuto in realtà soltanto prove indirette. Posto che campioni più numerosi, e se possibile più omogenei rispetto alle variabili demografiche, potrebbero fornire evidenze più consistenti, soprattutto rispetto al coinvolgimento dei diversi stadi del sonno nella consolidazione delle abilità procedurali, è stato proposto che un effetto importante del sonno sia quello di contrastare gli effetti negativi di una eccessiva esposizione allo stimolo sperimentale.

Ricerche ulteriori saranno necessarie per confermare o smentire questa ipotesi, oltreché per stabilire l'esatta estensione temporale del processo di consolidazione, e per verificare la possibilità che il sonno dei narcolettici sia meno efficace di quello dei soggetti normodormitori, in particolare, nel contrastare il deterioramento della traccia mnestica dovuto alla sovraesposizione allo stimolo.

Riferimenti Bibliografici

- Akerstedt T. Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiol Behav* 2007;98:209-218.
- Aserinsky E, Kleitman N. (1953). Regularly occurring periods of ocular motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:361-375.
- Atkinson KC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. In: K.W. Spence (Ed.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*, vol. 2. New York: Academic Press 1968; pp 89-195.
- Backhaus J, Junghanns K, Born J, Hohaus K, Faasch F, Hohagen F. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiat* 2006;60:1324-1330.
- Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In G.H. Bower (ed.) *Recent Advances in Learning and Motivation Volume 8*, Academic Press, New York, 1974
- Baddeley AD. A 3 min reasoning test based on grammatical transformation. *Psychon Sci* 1968;10:341-342.
- Baddeley AD. *Working Memory*, OUP, Oxford, 1986.
- Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3:519-528.
- Barrett TR, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol* 1972;96:321-327.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961;4:561-71.
- Benington JH, Frank MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 2003;69:71-101.
- Benson K, Feinberg J. Sleep and Memory: Retention 8 and 24 Hours After Initial Learning *Psychophysiology* 1975;12:192-195.
- Benson K, Feinberg J. The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. *Psychophysiology* 1977;14:375-84.
- Braunewell KH, Manahan-Vaughan D. Long-term depression: A cellular basis for learning? *Rev Neurosci* 2001;12:121-140.

- Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994;17:S45–S49.
- Brualla J, Romero MF, Serrano M, Valdizan JR. Auditory event-related potentials to semantic priming during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:283–290.
- Burnham WH. Retroactive amnesia: Illustrative cases and a tentative explanation. *Am J Psychol* 1903;14:382-396.
- Buzsaki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res* 1998;7:S17–S23.
- Buzsaki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 1996;6:81–92.
- Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz JH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Nat Acad Sci USA* 1980;77:7492-7496.
- Censor N, Karni A, Sagi D. A link between perceptual learning, adaptation and sleep. *Vision Res* 2006;46:4071-74.
- Censor N, Sagi D. Benefits of efficient consolidation: Short training enables long-term resistance to perceptual adaptation induced by intensive testing. *Vision Res* 2008;48:970-977.
- Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer J, et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007;30:1267-73.
- Chokroverty S. Sleep apnoea in narcolepsy. *Sleep* 1986;9:250–253.
- Chorover S. An experimental critique of the "consolidation studies" and an alternative "model-systems" approach to the biophysiology of memory. In *Neural mechanisms of learning and memory* (ed. M.L. Rosenzweig and E.L. Bennett). MIT Press, Cambridge, MA, 1976; 561-582
- Cipolli C. Time of day, sleep and memory. *Teorie e modelli* 1985;2 (suppl. 1):153-167
- Cipolli C. Sonno e memoria. In M Bosinelli, P Cicogna, G Almansì (Eds), *Sogni: figli d'un cervello ozioso*. Bollati Boringhieri, Torino, 1991 pp: 307-327.
- Cipolli C. Symposium: cognitive processes and sleep disturbances: sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res* 1995;4:2–9.
- Craik FIM, Lockhart RS. Levels of processing. A framework for memory research. *J Verbal Learn and Verbal Behav* 1972;11:671-684.
- Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Health-related quality of life in Narcolepsy. *J Sleep Res* 2001;10:75-81.

- Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 2000;20:8607–8613.
- Datta S. Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cell Mol Neurobiol* 1997;17:341–65.
- Daurat A, Foret J, Bret-Dibat JL, Fureix C, Tiberge M. Spatial and temporal memories are affected by sleep fragmentation in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:91-101.
- Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:2000-17.
- Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon J, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2007;30:844-849.
- De Koninck J, Lorrain D, Christ G, Proulx G, Coulombe D. Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: Evidence of a performance factor. *International J Psychophysiol* 1989;8:43–47.
- Doyon J, Ungerleider LG. Functional anatomy of motor skill learning. In: L. R. Squire and D. L. Schacter, Eds, *Neuropsychology of memory*, Guilford, New York (2002).
- Duncan CP. The retroactive effect of electroshock on learning. *J Comp Physiol Psychol* 1949;42:32-44.
- Ebbinghaus H. *Über das Gedächtnis*. Duncker & Humboldt, Leipzig, Germany, 1885. Engl. Trad.: Ruger HA, Bussenius CE. *Memory: A Contribution to Experimental Psychology*. 1913: Teachers College, Columbia University, New York.
- Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, *et al.*, Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome, *Sleep* 2006;29:1587–1594
- Finney DJ. *Probit analysis* (3rd ed). New York: Cambridge University Press, 1971.
- Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:11987–91.
- Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep* 2007;30:829-836.
- Fogel SM, Jacob J, Smith C. Increased Sleep Spindle Density Following Simple Motor Procedural Learning in Humans. Paper presented at: Congress Physiological Basis for Sleep Medicine. Actas de Fisiologia, Punta Del Este, Uruguay, 2001.

- Fogel SM, Smith CT, Cote KA. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res.* 2007;180:48-61.
- Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2001;5:423-445.
- Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 2002;22:6830–34.
- Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci* 2000;3:1335–39.
- Gélineau JBE. De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 1880;53:626–8.
- Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi G, Vescia S. The sequential hypothesis on sleep function. *Behav Brain Res* 1995;69:157–166.
- Graves EA. The effect of sleep upon retention. *J Exp Psychol* 1937;19:316–322.
- Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, (eds). *Narcolepsy*. New York: Spectrum Publications; 1976.
- Guilleminault C. Narcolepsy and its differential diagnosis. In: Guilleminault C, editor. *Sleep and its disorders in children*. New York: Raven Press; 1987:181–94.
- Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index. *Sleep Med* 2004;5:577-581.
- Hallett M. Physiology of dystonia. *Advances in Neurology* 1998;78:11–18.
- Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley, New York, 1949.
- Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep* 1993;16:123-127.
- Hockey GR, Davies S, Gray MM. Forgetting as a function of sleep at different times of day. *Q J Exp Psychol* 1972;24:386-393.
- Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Stimulation on the positive phase of hippocampal theta rhythm induces long-term potentiation that can be depotentiated by stimulation on the negative phase in area CA1 in vivo. *J Neurosci* 1997;17:6470–77.
- Hood B, Bruck D. Metamemory in narcolepsy. *J Sleep Res* 1997;6:205-210.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004;430:78–81.

- ICSD-2 (Eds). International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Diagnostic & Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2005.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *EEG Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.
- Jenkins JK, Dallenbach KM. Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol* 1924;35:605-612.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science (New York, N.Y.)* 1982;218:433-443.
- Karni A, Sagi D. The time course of learning a visual skill. *Nature* 1993;365:250-2
- Karni A, Sagi D. Where practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4966-4970.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 1994;265:679-682.
- Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y, Karni A. Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci* 2007;10:1206-1213.
- Lankford DA, Wellman JJ, O'Hara C. Posttraumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury. *Sleep* 1994;17:S25-8.
- Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 Years of Consolidation--- Remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem* 1999;6:77-87.
- Ludwig I, Skrandies W. Human perceptual learning in the peripheral visual field: sensory thresholds and neurophysiological correlates. *Biol Psych* 2002;59:187-206.
- Mandai O, Guerrien A, Sockeel P, Dujardin K, Leconte P. REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav* 1989;46:639-642.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, et al. Experience dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neurosci* 2000;3:831-836.
- Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;94:1048-52.

- Marelli S, Fantini M, Busek P, Castronovo V, Manconi M, Ferini Strambi L. Association between REM sleep behavior disorder and narcolepsy with and without cataplexy, *Sleep* 2006;29:A229–A230.
- Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res* 1997;6:276-280.
- Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, et al. Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy / cataplexy. *Sleep Med* 2007; doi:10.1016/j.sleep.2007.05.006.
- Mazzetti M, Campi C, Mattarozzi K, Plazzi G, Tuozi G, et al. Semantic priming effect during REM-sleep inertia in patients with narcolepsy. *Brain Res Bull* 2006;71:270-278.
- McDougall, W.. Experimentelle Beitrage zur Lehre vom Gedachtnis: von G.E. Mueller und A. Pilzecker. *Mind* 1901;10:388-394.
- McGaugh J. Memory – A Century of Consolidation. *Science* 2000;278:248-251.
- Mednick SC, A.C. Arman AC, Boynton GM. The time course and specificity of perceptual -deterioration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3881-3885
- Mednick SC, Nakayama K, Cantero JL, Atienza M, Levin AA, Pathak N, Stickgold R. The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci.* 2002;5:677-681.
- Mednick SC, Nakayama K, Stickgold R. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci.* 2003;6:697-698.
- Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012–1020.
- Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006;129:1609-23.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:S16–S22.
- Mignot E. Pathophysiology of Narcolepsy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000; pp 663-675.
- Miller G. Neuroscience. Hunting for meaning after midnight. *Science.* 2007;315:1360-1363.
- Milner B. The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28:599-611.

- Milner, B. Amnesia following operation on the temporal lobe. In C.W.M. Whitty e O.L.Zangwill (Eds.), *Amnesia*. London, Butterworth & Co., 1966: pp.109-133.
- Montplaisir J. Disturbed nocturnal sleep. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, eds. *Narcolepsy*. New York: Spectrum Publications; 1976:43-56.
- Mosko SS, Shampain DS, Sassin JF. Nocturnal REM latency and sleep disturbance in narcolepsy. *Sleep* 1984;7:115–125.
- Müller GE, Pilzecker A. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband* 1900;1:1-300.
- Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behaviour disorder (RBD), *Sleep Med* 2005;6:253–258.
- Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8:373-99.
- Nissen C, Kloepfer C, Nofzinger EA, Feige B, Voderholzer U, Riemann D. Impaired sleep-related memory consolidation in primary insomnia--a pilot study. *Sleep* 2006;29:1068-73.
- Nobili L, Beelke M, Besset A, Billiard M, Ferrillo F. Nocturnal sleep features in narcolepsy: a model-based approach. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:S82-S86.
- Ofen N, Moran A, Sagi D. Within-session deterioration in texture discrimination. *J Cog Neurosci D* 2004;149(Supl.).
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27:1255-73.
- Orellana C, Villemin E, Tafti M, Carlander B, Beset A, Billiard M. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep* 1994;17:S50–S53.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, 2004; 44: 535–545.
- Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguiere, F, Bastuji, H. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol* 1999;110:2153–64.
- Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci* 1997;9:534–547.
- Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 1999;36:571–582.

- Polster MR, Nadel L, Schacter DL. Cognitive Neuroscience Analyses of Memory: A Historical Perspective. *J Cog Neurosci* 1991;3:95-116.
- Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 2005;14:123-140.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. BIS/BRI, UCLA, Los Angeles, CA, 1968.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-276.
- Richardson A, Gough JE. The long range effect of sleep on retention. *Aust J Psychol* 1963;15:37-41.
- Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ. Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol* 2004;14:208-212.
- Rogers A, Rosemberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* 1990;13:42-52.
- Rothwell JC, Huang YZ. Systems-level studies of movement disorders in dystonia and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:691-695.
- Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behaviour disorder. *Ann Neurol* 1992;32:3-10
- Schneider C, Fulda S, Schulz H. Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *J Sleep Res* 2004;13:373-383.
- Sforza E, Haba-Rubio J. Night-tonight variability in periodic leg movements in patients with restless syndrome. *Sleep Med* 2005;6:259-267.
- Sforza E, Pichot V, Cervena K, Barthèlèmy JC, Roche F. Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with sleep disorder: a preliminary study. *Sleep* 2007;30:43-51.
- Smith C, McNeill C. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res* 1994;3:206-213.
- Smith, C. Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res* 1995;69:137-145.
- Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992;102:419-457.
- Stickgold R, Scott L., Rittenhouse C, Hobson JA. Sleep-Induced Changes in Associative Memory. *J Cog Neurosci* 1999;11:182-193
- Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med* 2007;8:331-343.

- Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 2000;12:246-254.
- Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;437:1272-78
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-214.
- Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006;10:49-62.
- Tononi G, Massimini M, Riedner BA. Sleepy Dialogues between Cortex and Hippocampus: Who Talks to Whom? *Neuron*, 2006;52:748-749
- Tulving E. Episodic and semantic memory. In E. Tulving and W. Donaldson (eds.) *Organization of Memory*, Academic Press, London, 1972.
- Tulving E. How many memory systems are there? *Am Psychol* 1985;40:395-398.
- Vertes RP, Eastman KE. The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci* 2000;23:867-876.
- Vourdas A., Shneerson J.M., Gregory C.A., et al. Narcolepsy and psychopathology: is there an association? *Sleep Med* 2002;3:353-360.
- Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 2003b;425:616-20.
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35:205-11.
- Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem* 2003a;10:275-84.
- Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol* 2006;57:139-166.
- Walker MP. A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci* 2005;28:51-64; discussion 64-104.
- Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale — Revised Manual*. Cleveland: The Psychological Corporation, 1981.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale — Revised Manual*. New York: The Psychological Corporation, 1987.
- Yaroush R, Sullivan MJ, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol* 1971;88:361-366.

In Limite...

Un ringraziamento speciale al Prof. Carlo Cipolli, per i preziosi insegnamenti e l'insostituibile guida.

Grazie a Katia, Michela, Alessia, Paolo, per l'amicizia, i consigli, la pazienza.

Grazie a Giuseppe Plazzi, Stefano, Christian, e a tutto la staff della Clinica Neurologica.

Grazie a Claudia e Lorenzo per il fondamentale contributo nella raccolta dei dati.

Grazie al Prof. Giovanni Tuozi, per i preziosi insegnamenti e per la sua leadership silenziosa.

Grazie a Marco, Elisa, Stephanie, Angela, Andrea, Simone, Cristina, per le discussioni del Giovedì. E per non aver ancora sostituito la serratura dello Studio Dottorandi.

Grazie soprattutto a Adriana, Sergio, Laura, Fabio, Lidia, Roberto, Sauro, Luca, Andrea, Emiliano, Giorgia, Silvia.

Grazie a Camilla e Chiara, per i loro sorrisi radiosi.

Grazie a Lucia, per essere Sole, Luna, e Stella Polare del mio cammino.

