

IL SONNO COME PROCESSO PASSIVO

- IL SONNO E' IL LIVELLO PIU' BASSO
DELLO STATO DI VIGILANZA

- IL SNC SI ADDORMENTA QUANDO LE
STIMOLAZIONI SENSORIALI NON SONO
PIU' SUFFICIENTI A MANTENERLO
SVEGLIO

Henri Pieron (1913) definisce tre caratteristiche del sonno:

1. è periodicamente necessario
2. presenta un ritmo relativamente indipendente dalle condizioni esterne
3. comporta l'interruzione delle funzioni sensoriali e motorie che mettono in relazione il SNC con l'ambiente esterno

Oggi sappiamo che la terza caratteristica non è esatta:

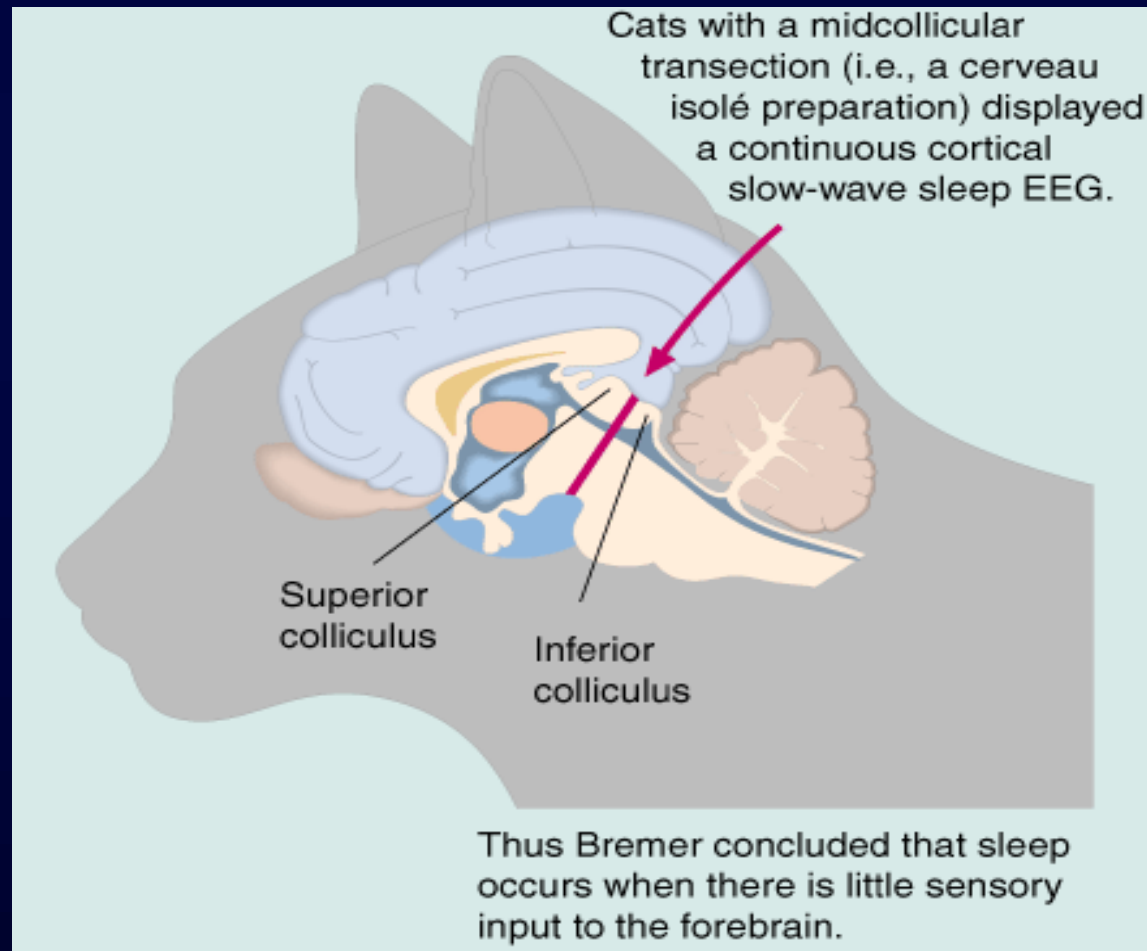
- gli impulsi sensoriali raggiungono la corteccia
- i comandi motori corticali arrivano ai motoneuroni spinali α
- le efferenze dai motoneuroni sono però attivamente inibite

IL SONNO COME PROCESSO PASSIVO

Bremer (anni '30)

Preparato *cerveau isolé*: sezione mesencefalica completa
tra i collicoli superiori ed inferiori

⇒ il proencefalo isolato mostra attività EEG di sonno



IL SONNO COME PROCESSO PASSIVO

Bremer (anni '30)

Preparato *encephale isolé*: sezione più caudale tra la parte caudale del bulbo e il midollo spinale

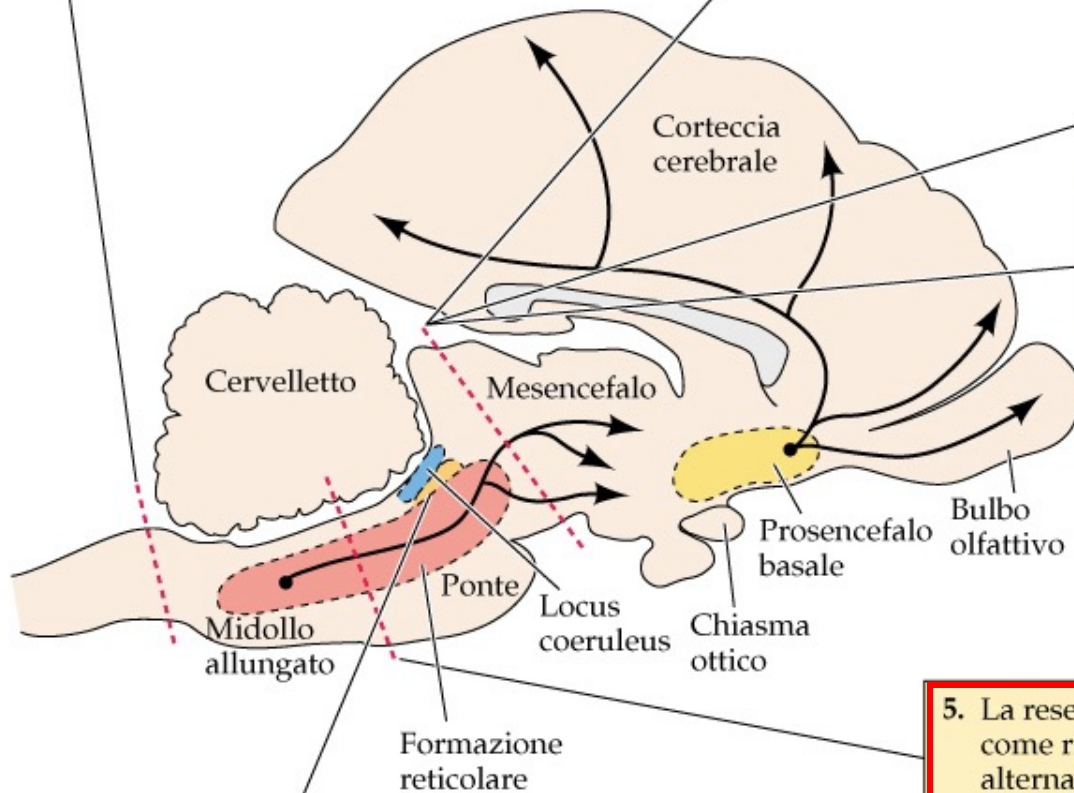
⇒ il proencefalo mostra normali cicli sonno-veglia

1. Encéphale isolé: La resezione tra il midollo allungato e il midollo spinale produce un «cervello isolato». Mentre le parti inferiori del corpo non mostrano comportamenti spontanei, il cervello isolato mostra segni EEG di alternanza tra gli stati di veglia, SWS e sonno REM, indicando che i meccanismi neurali sottostanti a questi stati si trovano nel cervello.

2. Cerveau isolé: La resezione superiore produce un «proencefalo isolato». Il cervello rostralmente alla sezione mostra SWS costante, indicando che il prosencefalo da solo può produrre questo stato. La stimolazione della base del prosencefalo di animali integri induce SWS quindi questa regione può indurre il sonno SWS.

3. Una rete caudale alla sezione, la formazione reticolare, attiva il prosencefalo dal sonno.

4. Al di sotto della resezione il corpo mostra talvolta la profonda atonia muscolare del sonno REM, indicando che tale stato viene indotto da una regione del tronco encefalico.

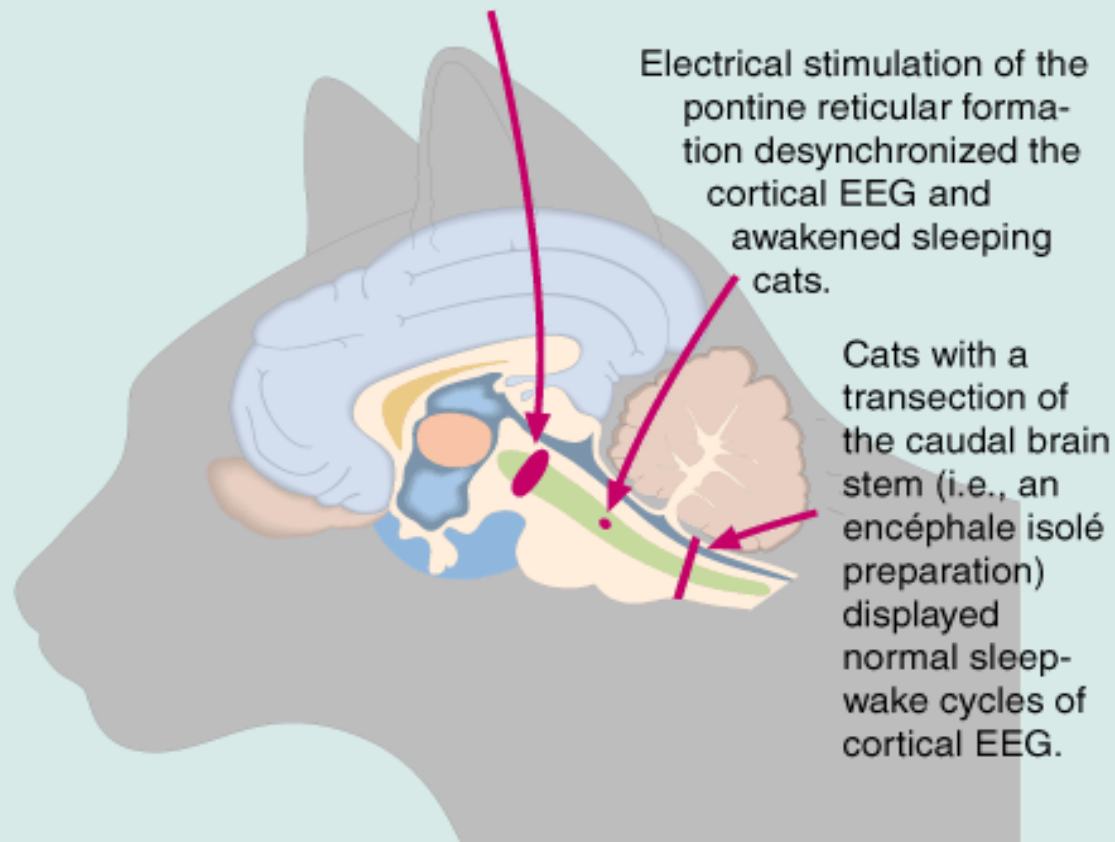


5. La resezione al di sotto del ponte ha come risultato un prosencefalo che alterna stati di veglia, di SWS e di REM, quindi una regione che modula il REM deve trovarsi nel ponte.

6. Lesioni di una regione pontina ventrale al locus coeruleus possono influenzare il sonno REM. Regioni poco estese aboliscono l'atonia muscolare che generalmente accompagna il REM. Lesioni più vaste aboliscono del tutto il sonno REM.

Evidence for Moruzzi and Magoun's Active Reticular Activating System Theory of Sleep

Lesions at the midcollicular level that damaged the reticular formation core, but left the sensory fibers intact, produced a continuous cortical slow-wave sleep EEG.



Thus Moruzzi and Magoun concluded that a wakefulness-producing area was located in the reticular formation between the levels of the *cerveau isolé* and the *encéphale isolé* transections.

Moruzzi e Magoun (1949)

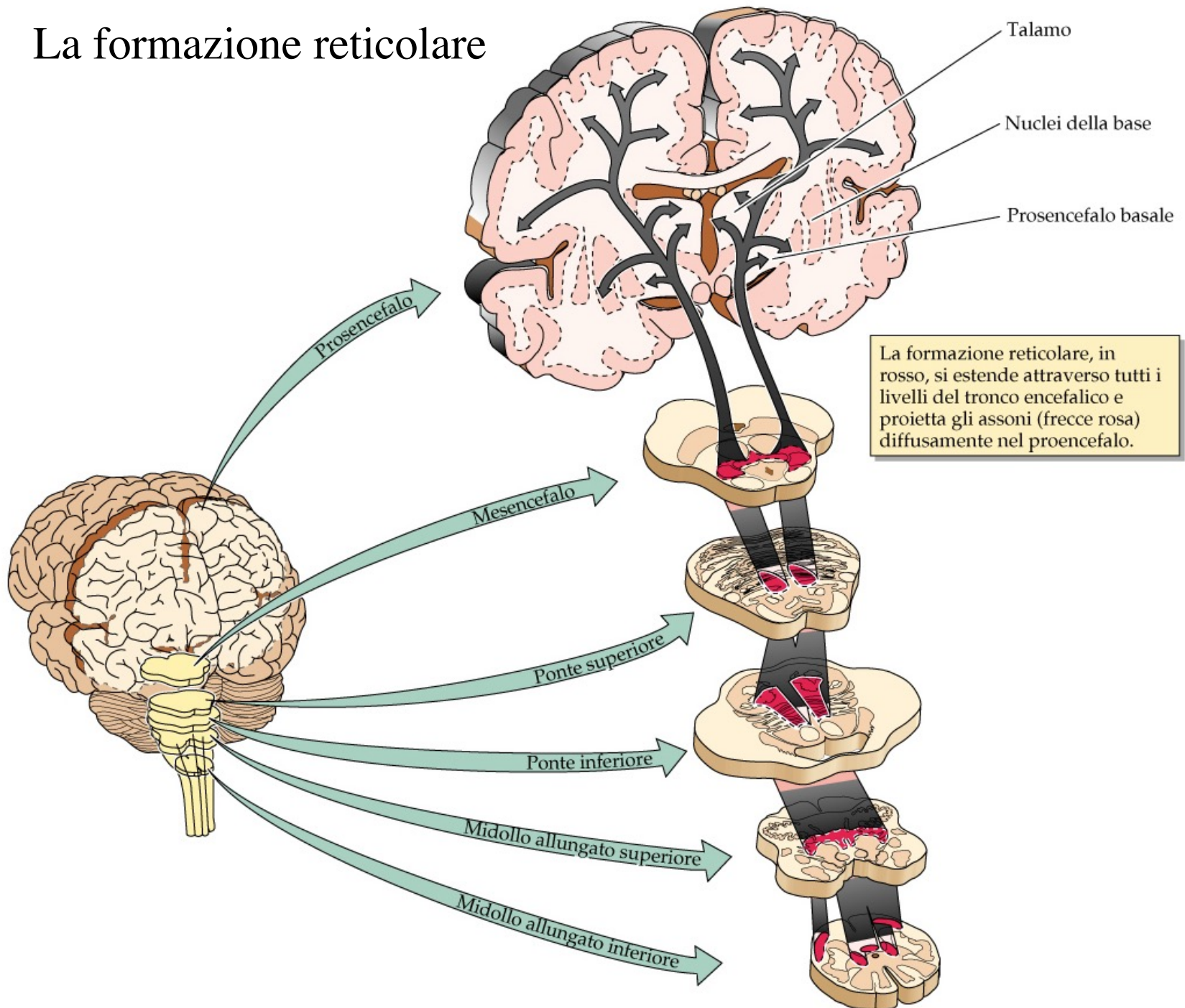
IL RUOLO DELLA FORMAZIONE RETICOLARE

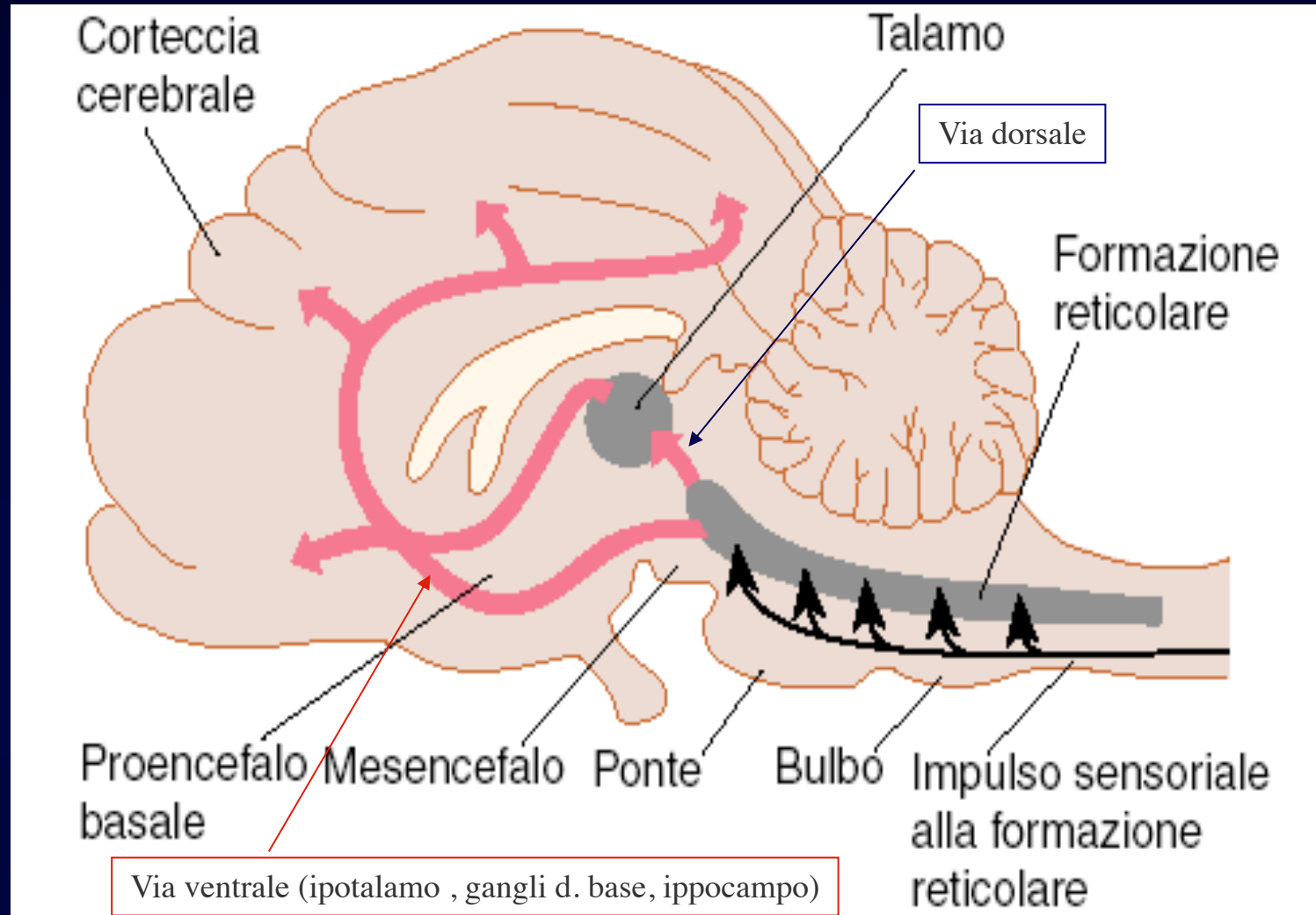
CONCLUSIONE:

le **proiezioni ascendenti della formazione reticolare** attivano la corteccia, mentre la riduzione di tale attività conduce al sonno.

La visione del sonno come fenomeno passivo dovuto a deafferentazione funzionale e regolato dal sistema reticolare attivante dominerà la ricerca sul sonno fino alla fine degli anni '50

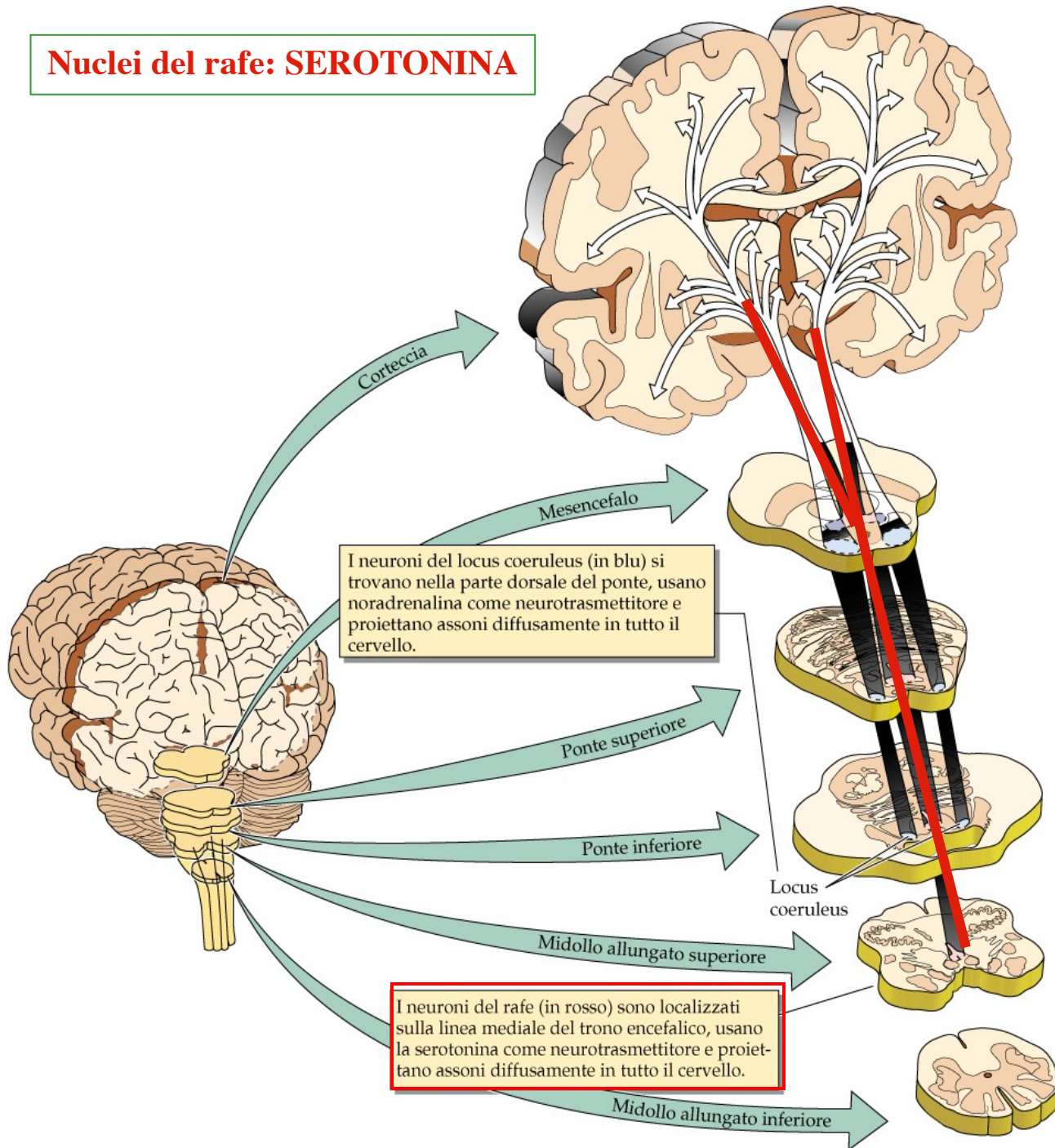
La formazione reticolare





Sezione mediosagittale del cervello di gatto, che mostra la formazione reticolare e il suo ruolo ipotetico nell'*arousal*.

Nuclei del rafe: **SEROTONINA**

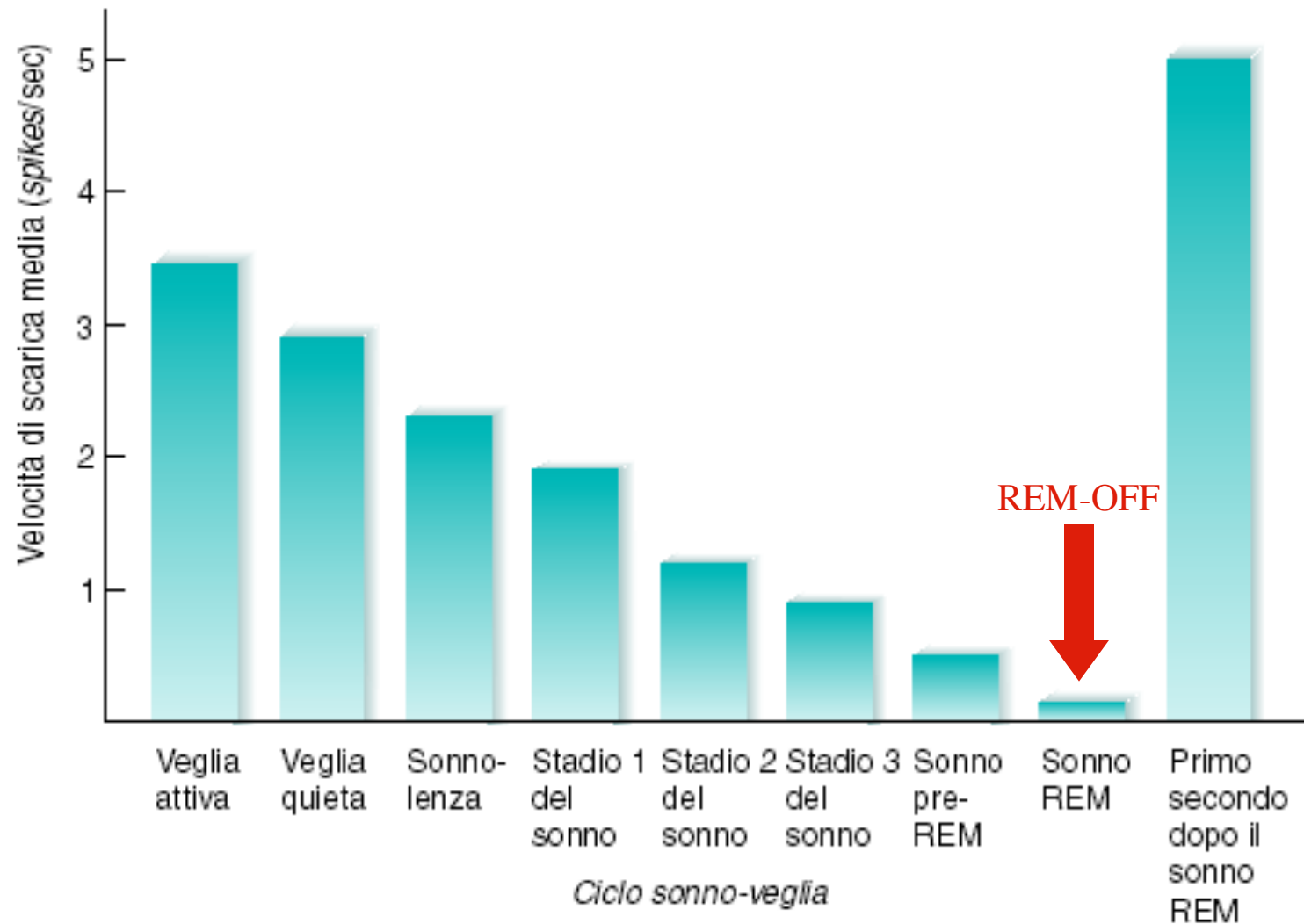


Ruolo dei nuclei del rafe e della serotonina

- ⇒ La somministrazione intracerebrale di serotonina induce sonno
- ⇒ La distruzione dell'80-90% dei nuclei del rafe provoca un'insonnia completa per 3-4 giorni
- ⇒ Successivamente una piccola parte del sonno NREM ricompare
- ⇒ La stimolazione dei nuclei del rafe induce locomozione e arousal corticale (EEG)

Tuttavia, la somministrazione cronica di paraclorofenilalanina (PCPA):

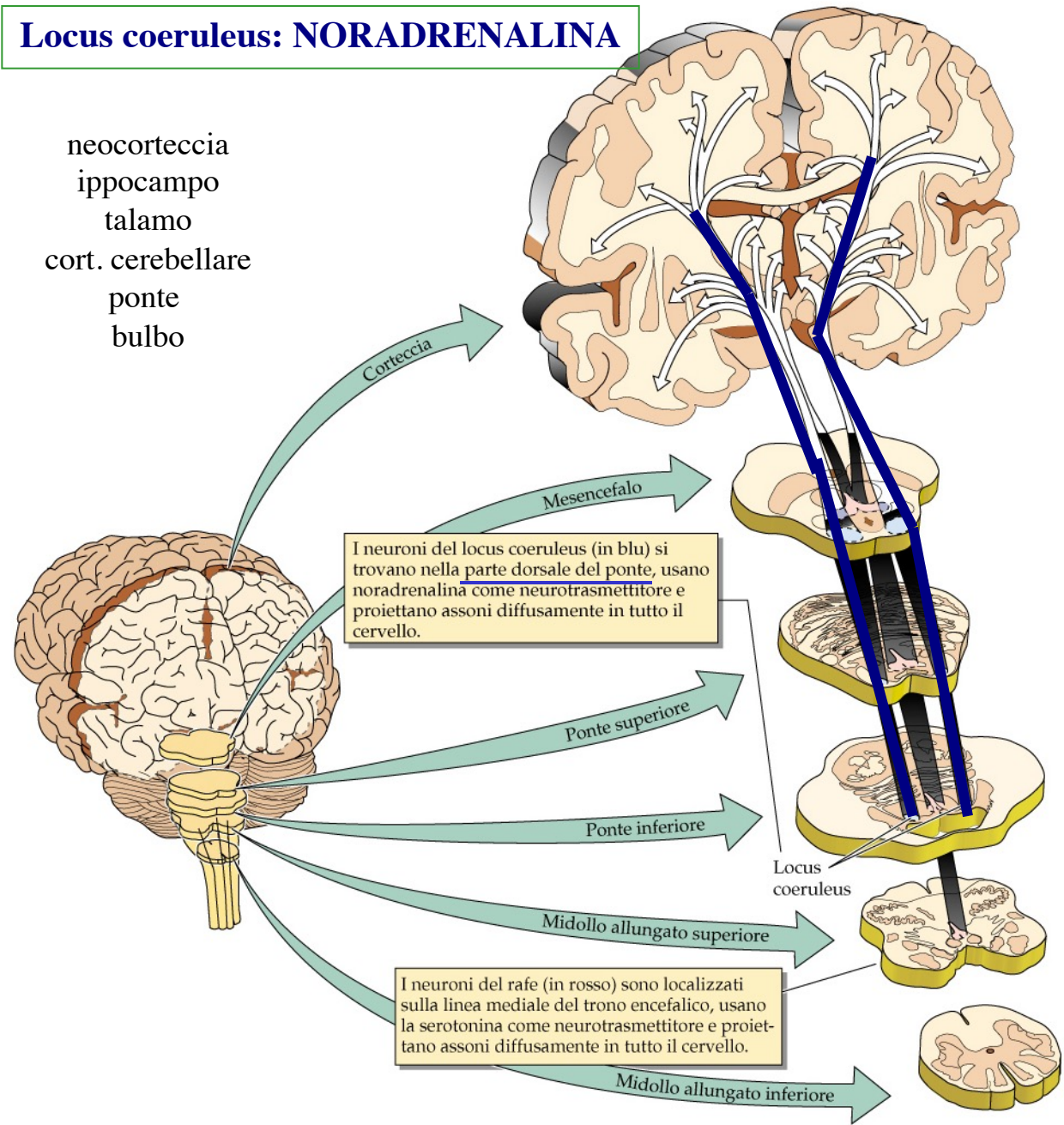
- ⇒ inibisce la sintesi di serotonina
- ⇒ inizialmente provoca insonnia
- ⇒ dopo una settimana sia il sonno REM che quello NREM ricompaiono fino a raggiungere il 70% dei valori normali



Attività dei neuroni serotonergici (che secermono 5-HT) nei nuclei dorsali del rafe di gatti liberi di muoversi, durante la veglia e vari stadi del sonno.

Locus coeruleus: NORADRENALINA

neocorteccia
ippocampo
talamo
cort. cerebellare
ponte
bulbo

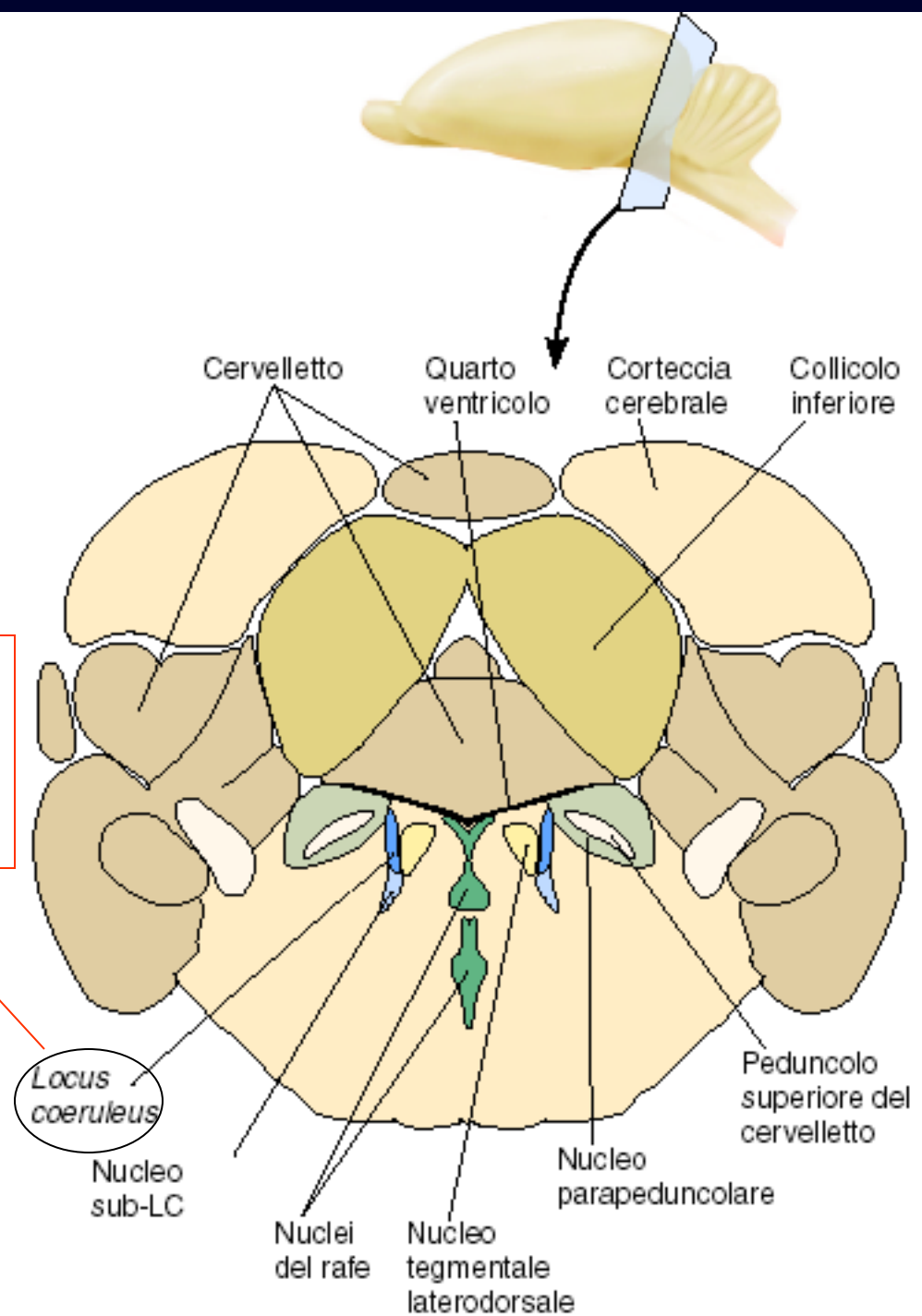


Sezione trasversale pontina nel ratto

LOCUS COERULEUS

> coinvolto in *arousal* e vigilanza

> contiene i corpi cellulari della maggior parte dei neuroni **noradrenergici** del cervello



Ruolo del locus coeruleus e della noradrenalina

Gli agonisti delle catecolamine (amfetamina) producono *arousal* e aboliscono il sonno

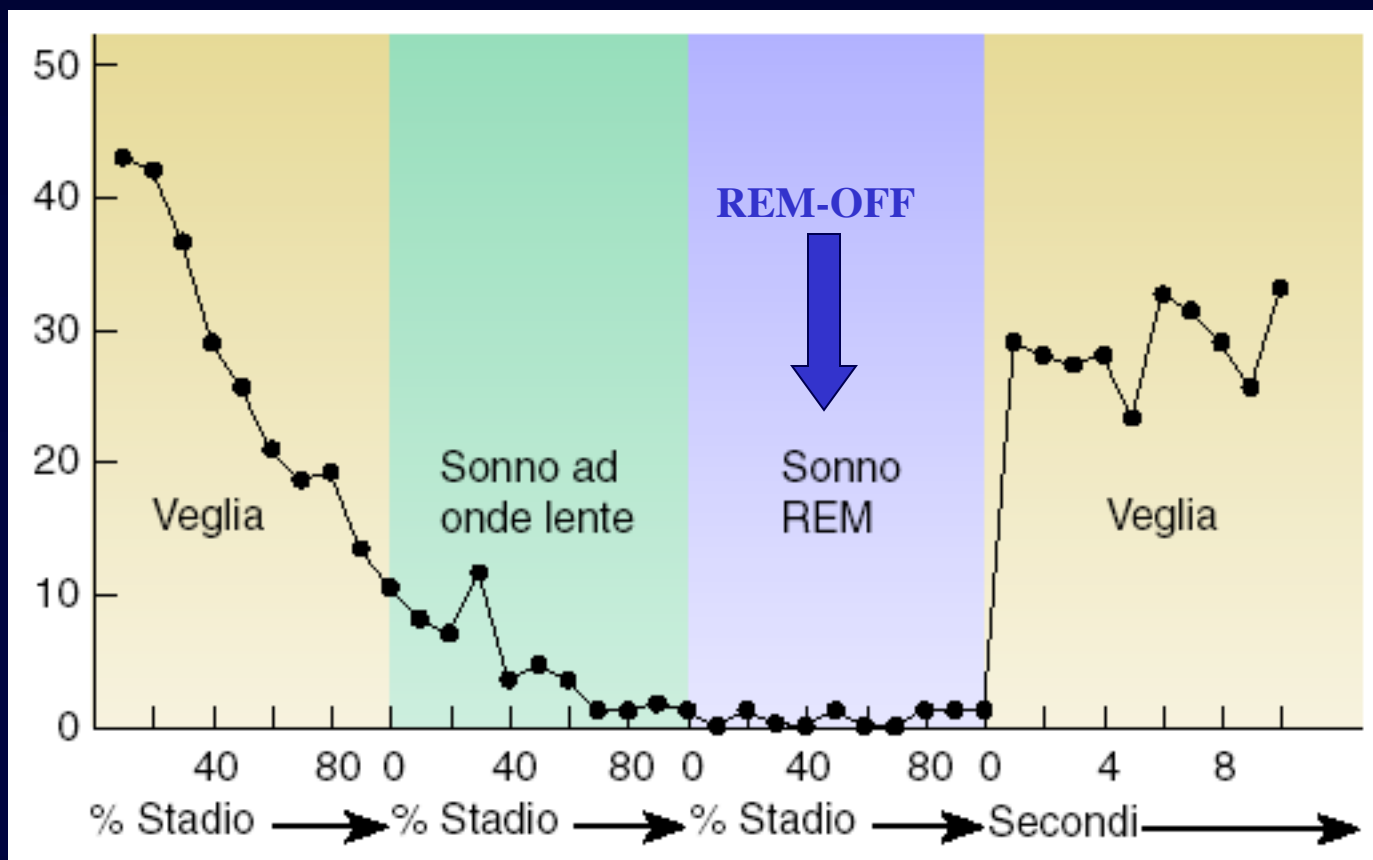
I neuroni del LC sono attivi durante la veglia

La loro attività è massima quando l'animale è vigile (attento agli stimoli ambientali)

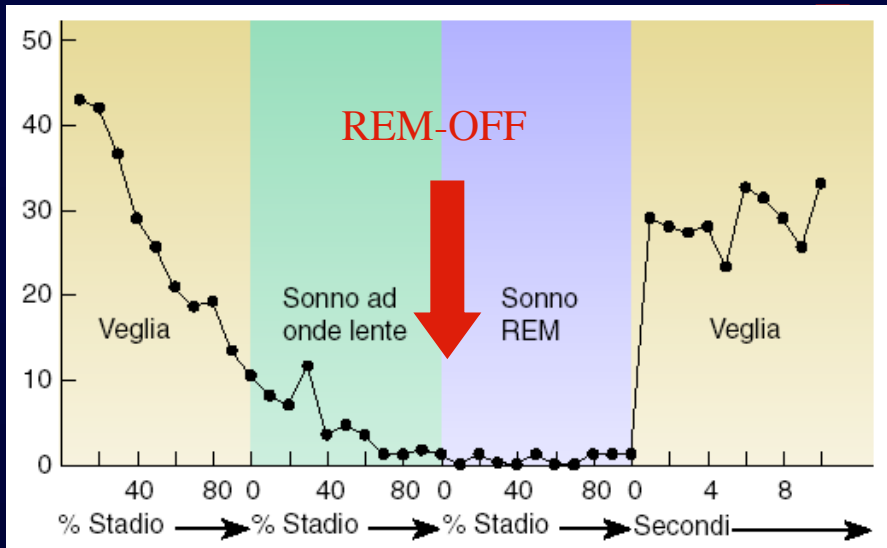
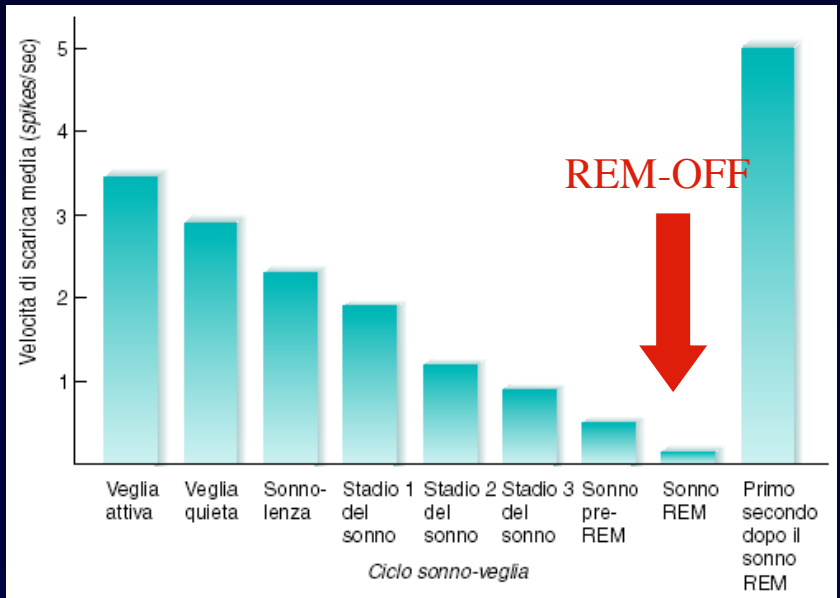
La loro attività aumenta quando l'animale è impegnato in compiti attenzionali, ed è correlata al livello di *performance*

La loro scarica si azzerava durante il sonno REM

Implicati nel controllo del sonno REM (REM-OFF)



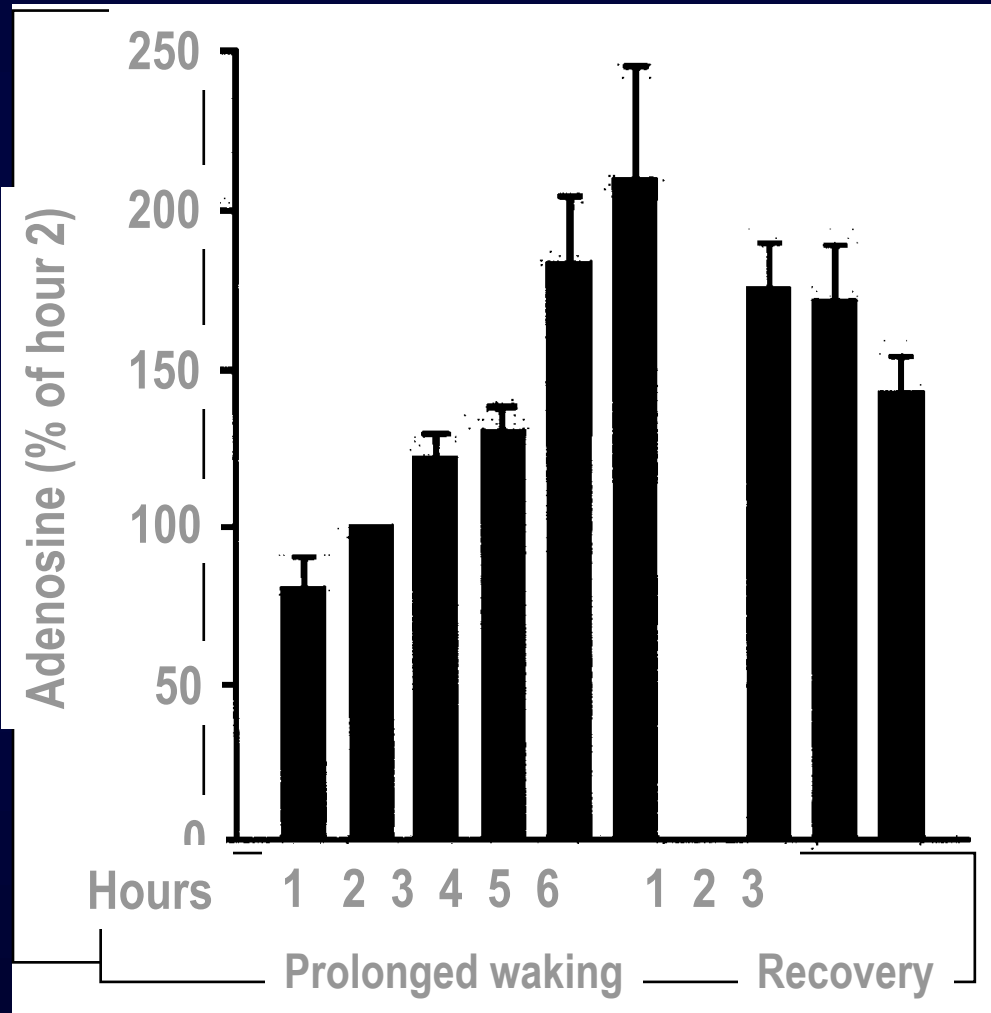
Attività dei neuroni noradrenergici del *locus coeruleus* di ratti liberi di muoversi, durante la veglia e vari stadi del sonno.



Adenosine and sleep-wake regulation

Porkka-Heiskanen, *Science*, 1997

Extracellular adenosine in basal forebrain



Controllo neurale del sonno NREM

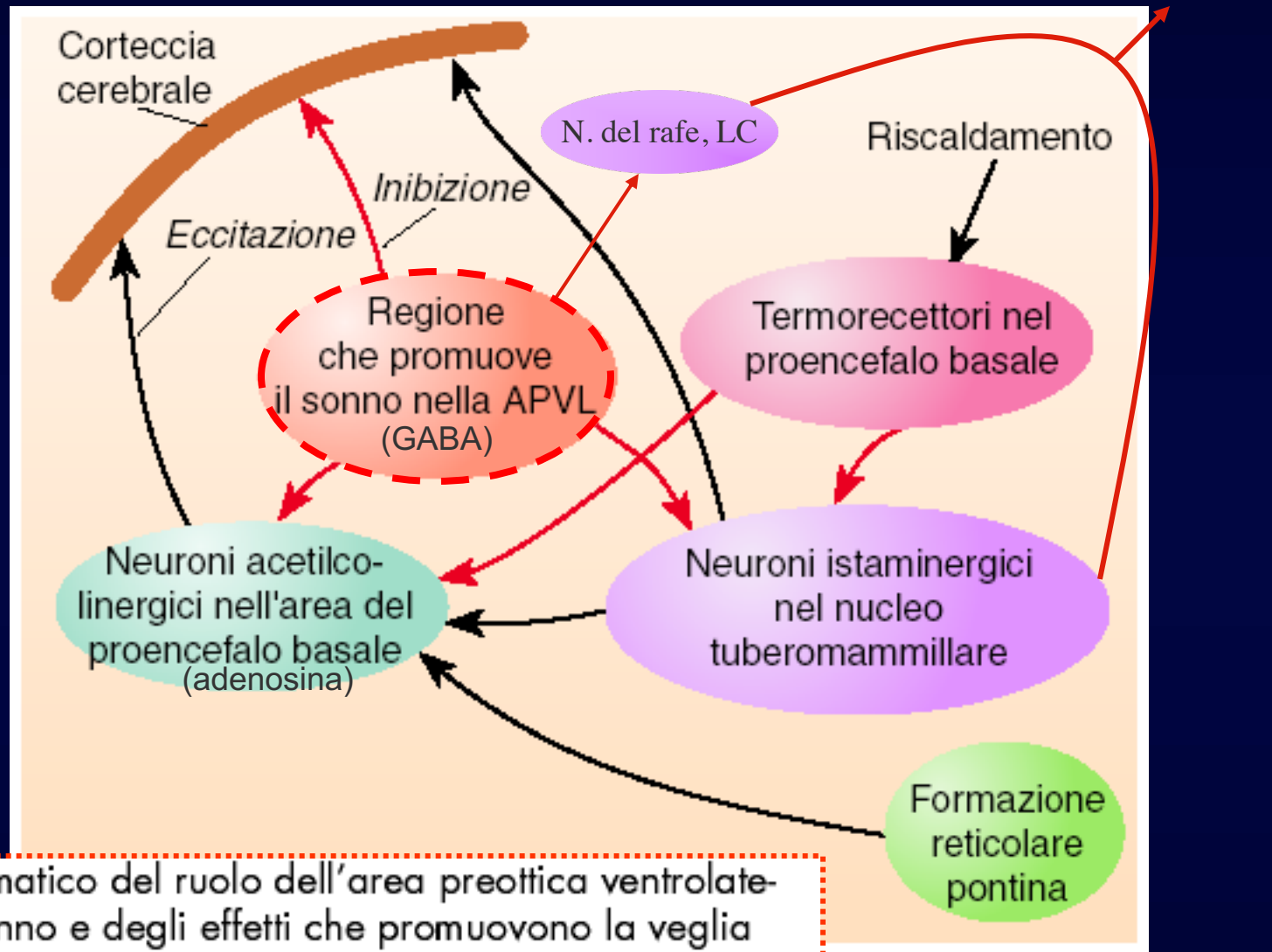
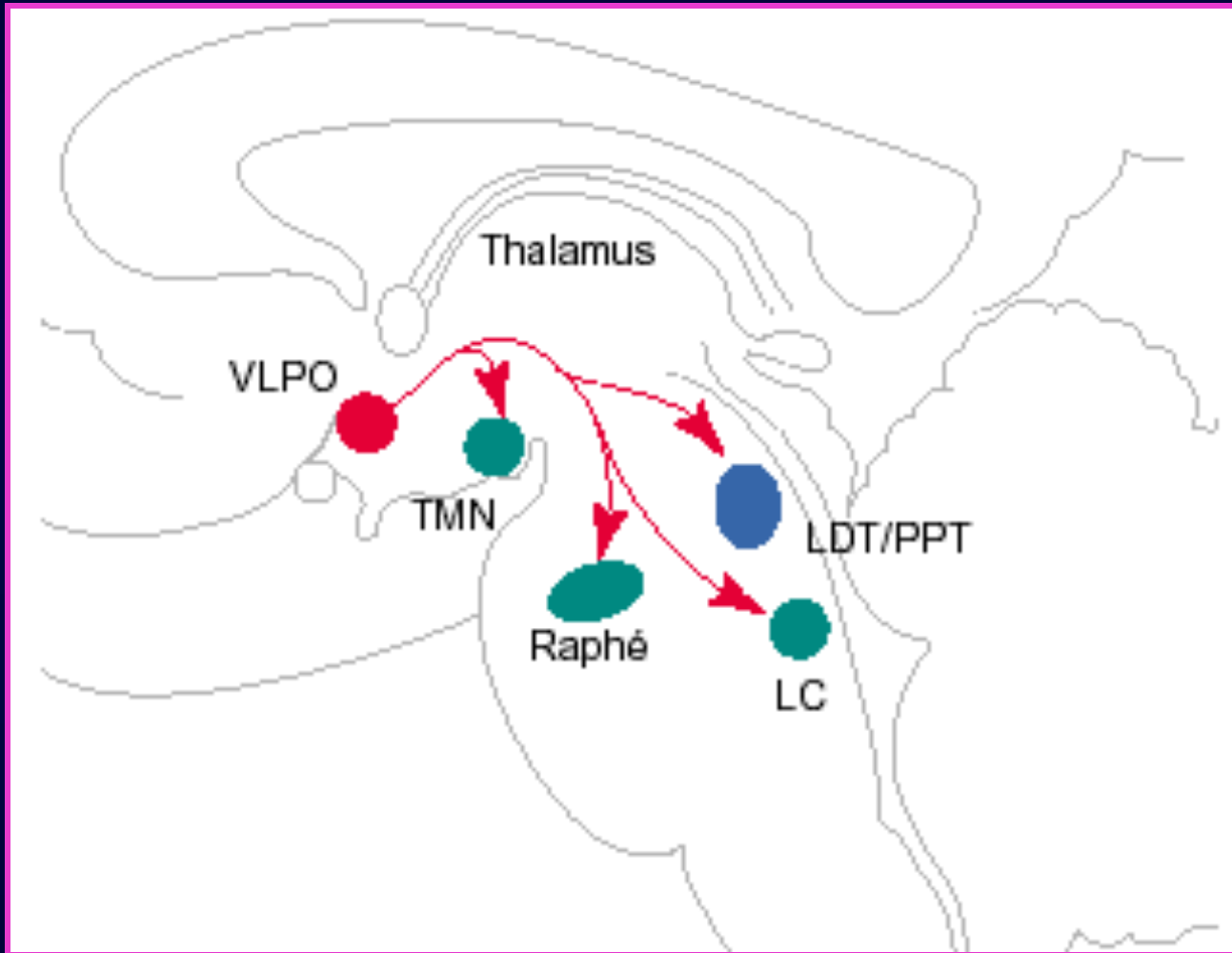


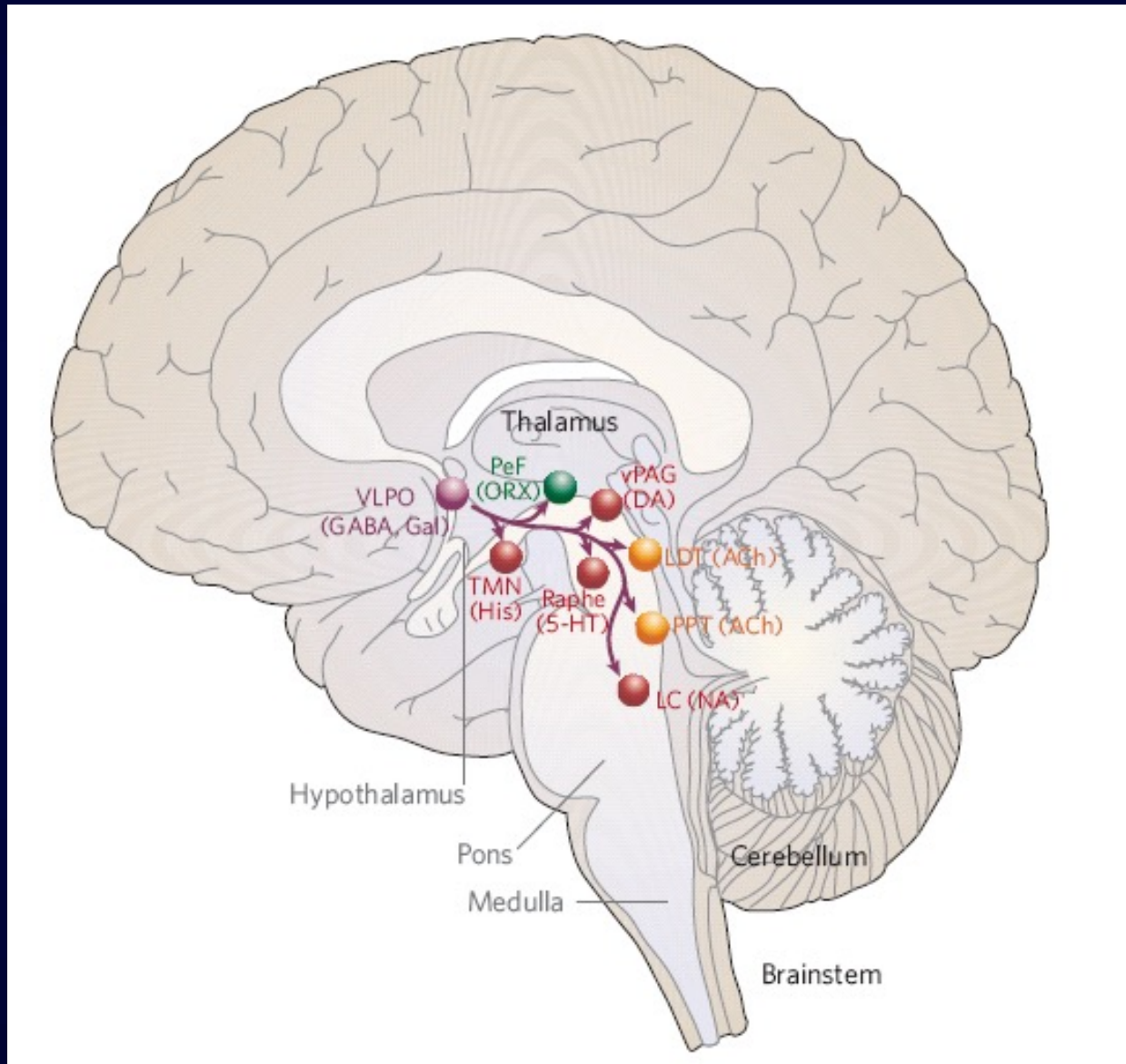
Diagramma schematico del ruolo dell'area preottica ventrolaterale (APVL) nel sonno e degli effetti che promuovono la veglia esercitati dal nucleo tuberomammillare e dalla formazione reticolare pontina. Le frecce rosse indicano inibizione. Il ruolo del talamo è omesso per semplicità.

Proiezioni dal nucleo preottico ventrolaterale (VLPO) ai principali componenti del sistema attivatorio ascendente



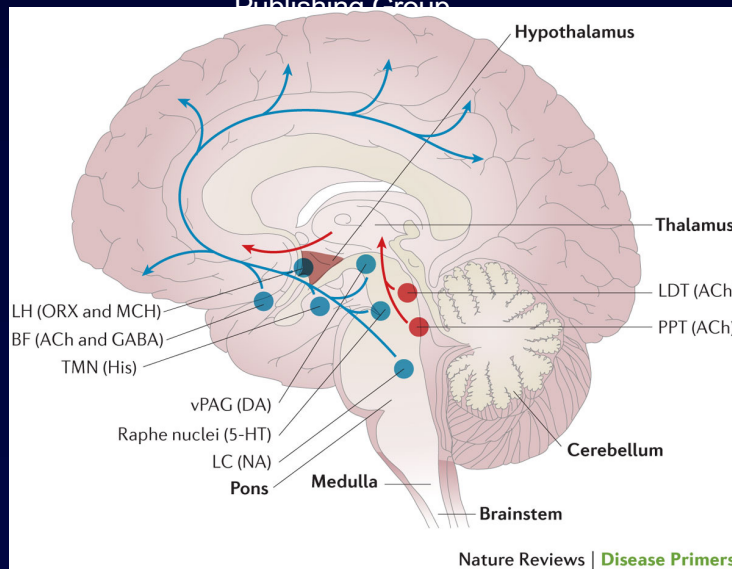
Abbreviations: LC, locus coeruleus; LDT, laterodorsal tegmental nuclei; PPT, pedunculopontine tegmental nuclei; TMN, tuberomammillary nucleus; VLPO, ventrolateral preoptic nucleus. The blue circle indicates neurons of the LDT and PPT; green circles indicate aminergic nuclei; and the red circle indicates the VLPO.

Effect of VLPO on arousal systems (Saper, *Nature*, 2005)



Main neurotransmitters involved in the ascending reticular activating system

Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257–1263 (2005), Nature Publishing Group



Neurotransmitter	Brain Region	Wakefulness	NREM Sleep	REM Sleep
GABA	VLPO	○	▲	▲
Acetylcholine	LDT, PPT, BF	↑↑	○	▲
Monoamines	locus coeruleus, dorsal raphe, tuberomammillary nucleus	↑↑	▲	○
Orexin	hypothalamus	↑↑	○	○

↑↑ = rapid firing rate, ▲ = slower firing rate, ○ = little or no firing

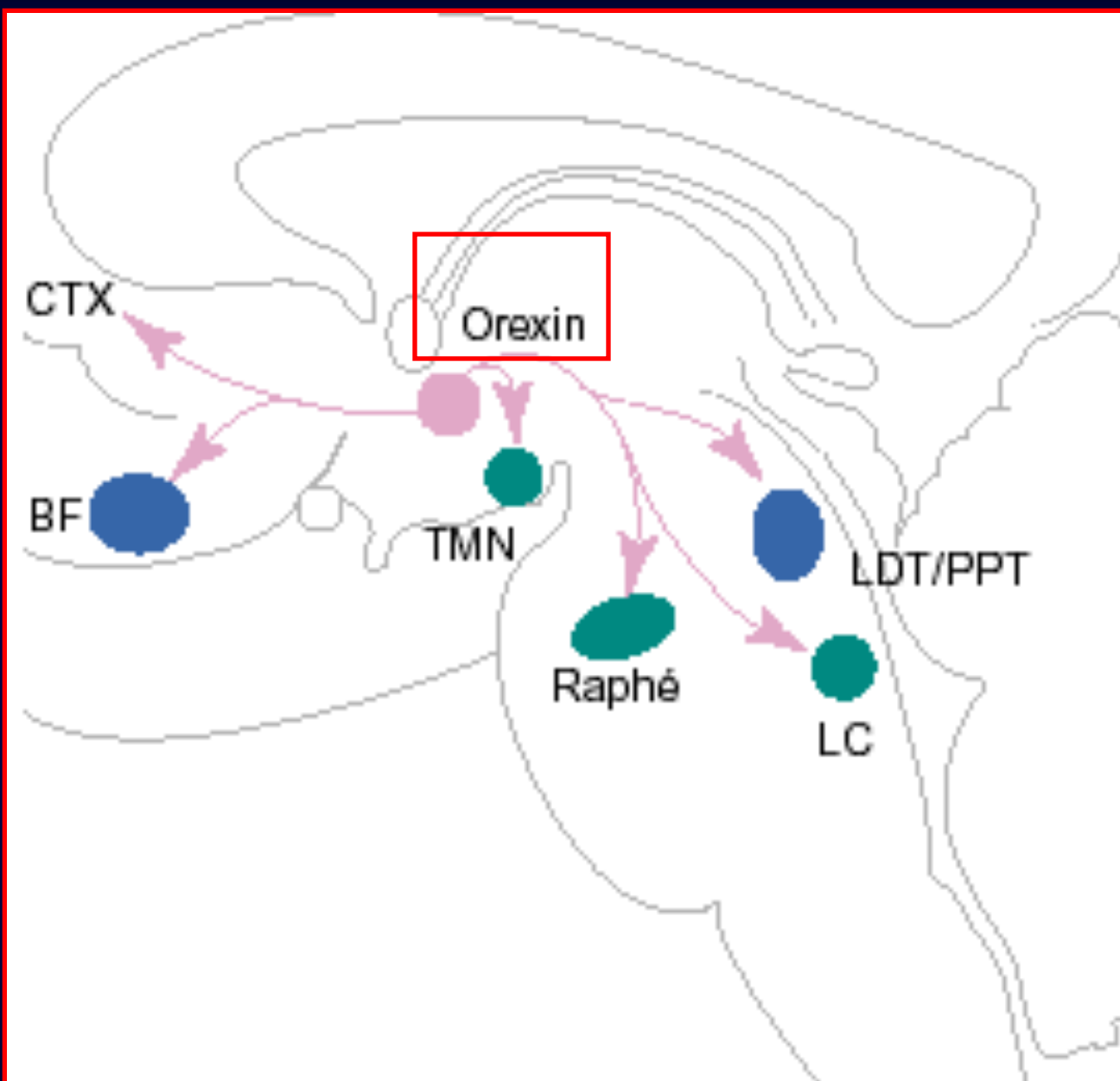


Fig. 4. Orexin neurons in the lateral hypothalamic area innervate all of the components of the ascending arousal system, as well as the cerebral cortex (CTX) itself. Abbreviations: BF, basal forebrain cholinergic nuclei; LC, locus coeruleus; LDT, laterodorsal tegmental nuclei; PPT, pedunculopontine tegmental nuclei; TMN, tuberomammillary nucleus. Blue circles indicate cholinergic neurons of the BF, LDT and PPT; green circles indicate monoaminergic nuclei.

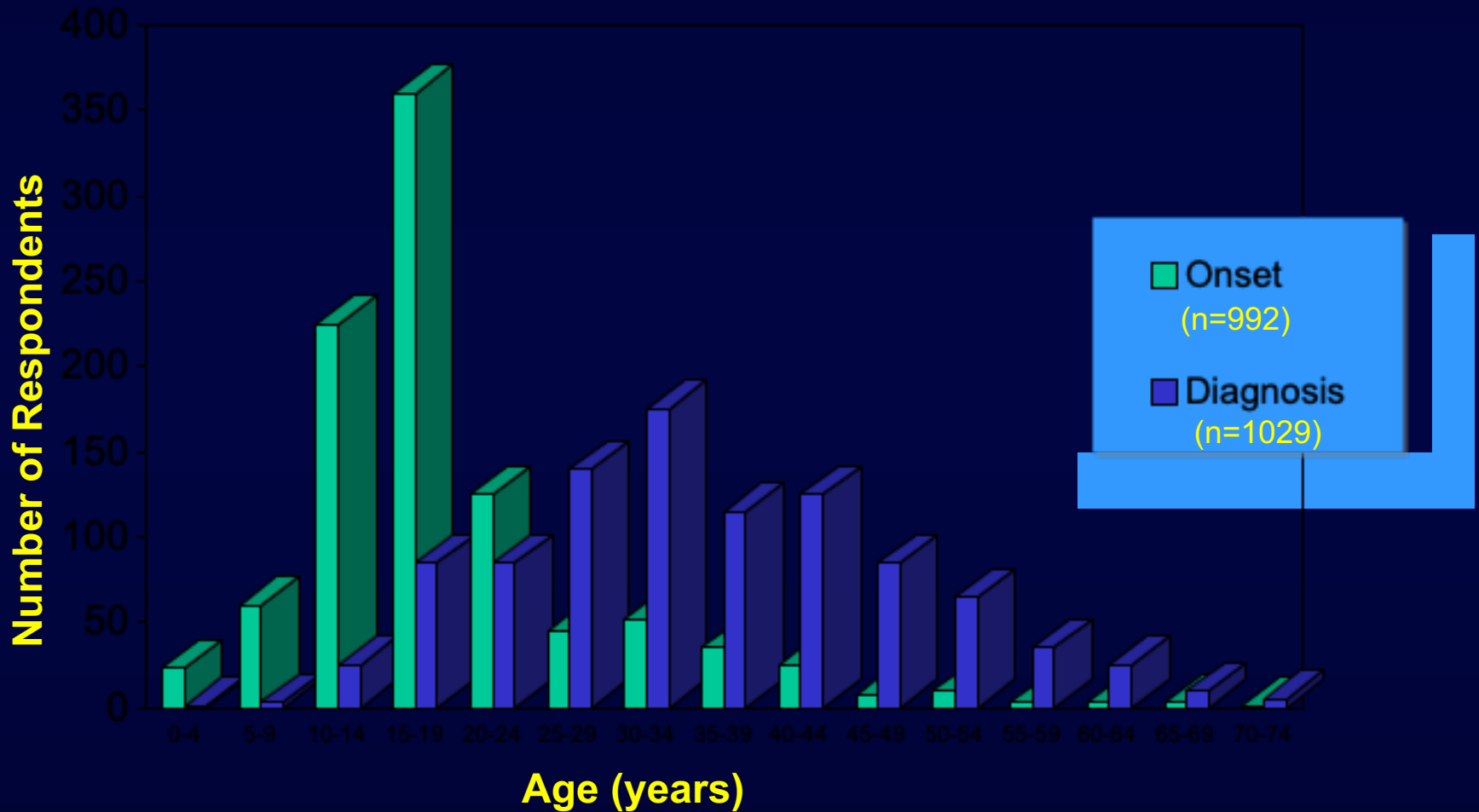
L

La scoperta del ruolo dell'orexina (o ipocretina)

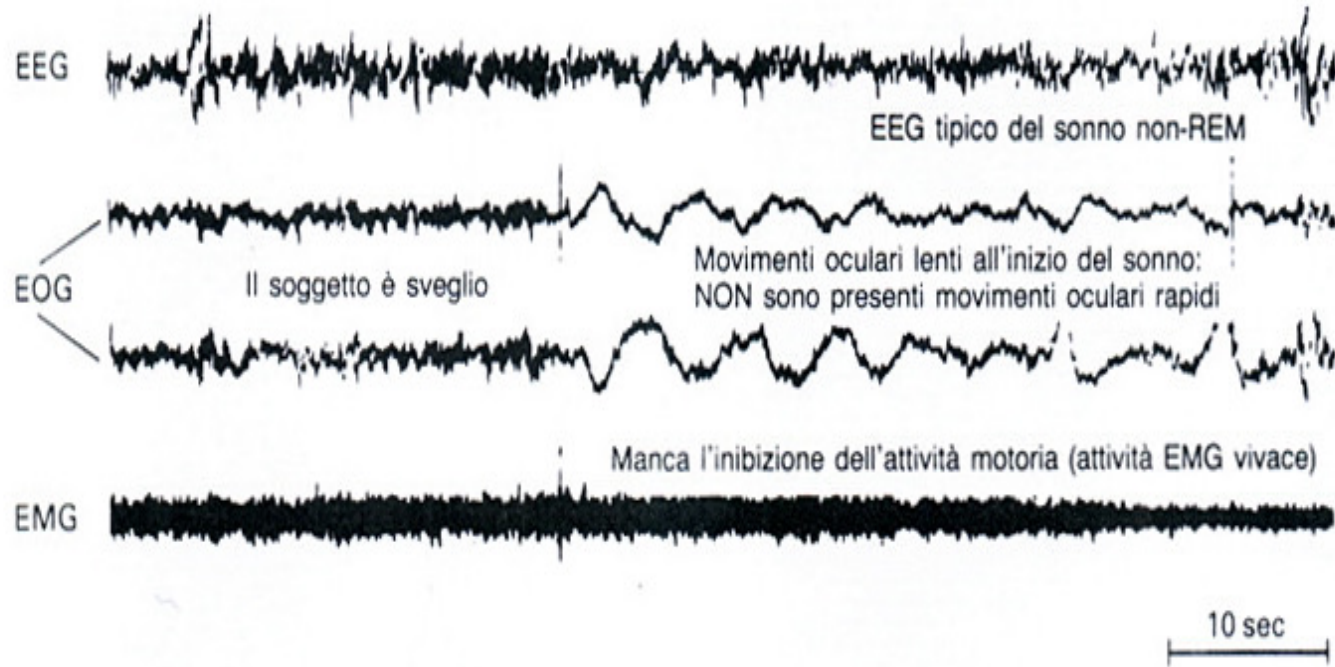
Prevalence

- Best prevalence studies
 - Finland: 26 per 100,000 persons
 - US: 56 per 100,000 persons
- Variation in prevalence
 - Japan: 160 to 590 per 100,000 persons
 - Israel: .23 per 100,000 persons
- Incidence: 1.37 per 100,000 persons per year
 - 14 per year in population of 1 million

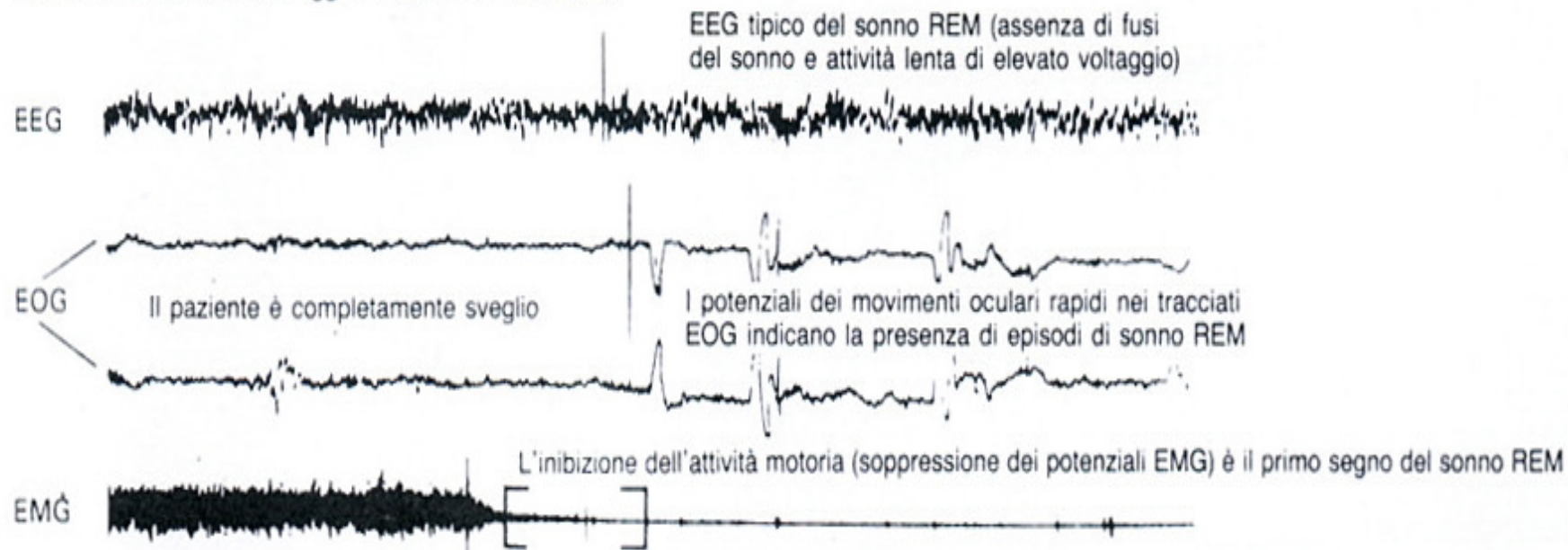
Narcolepsy Diagnosis

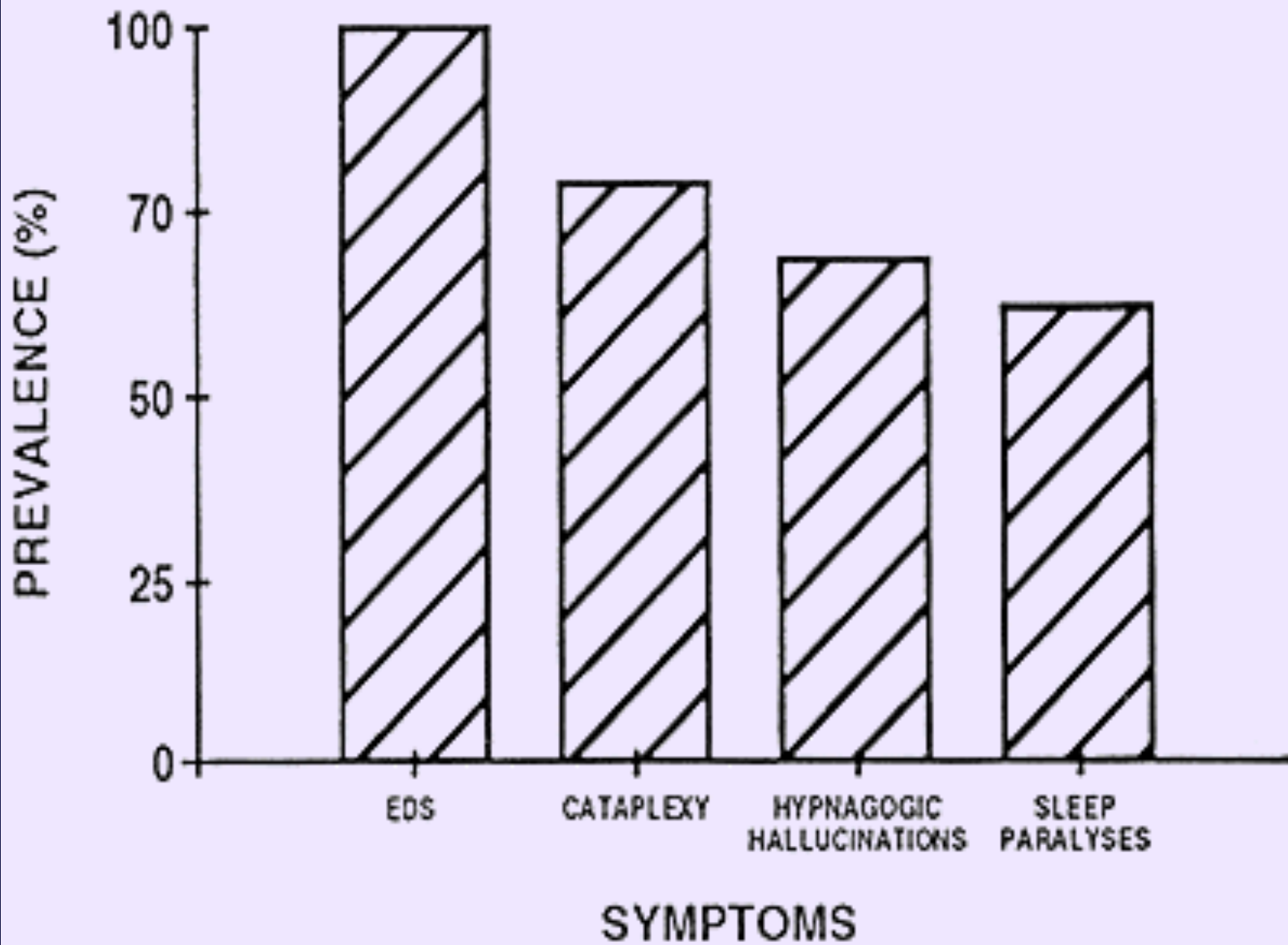


From Understanding Narcolepsy CME Grand Rounds Curriculum (Courtesy of M. Thorpy, MD).



B. Addormentamento di un soggetto affetto da narcolessia





SINTOMI ASSOCIATI CON LA NARCOLESSIA

Mean sleep latency
(min)

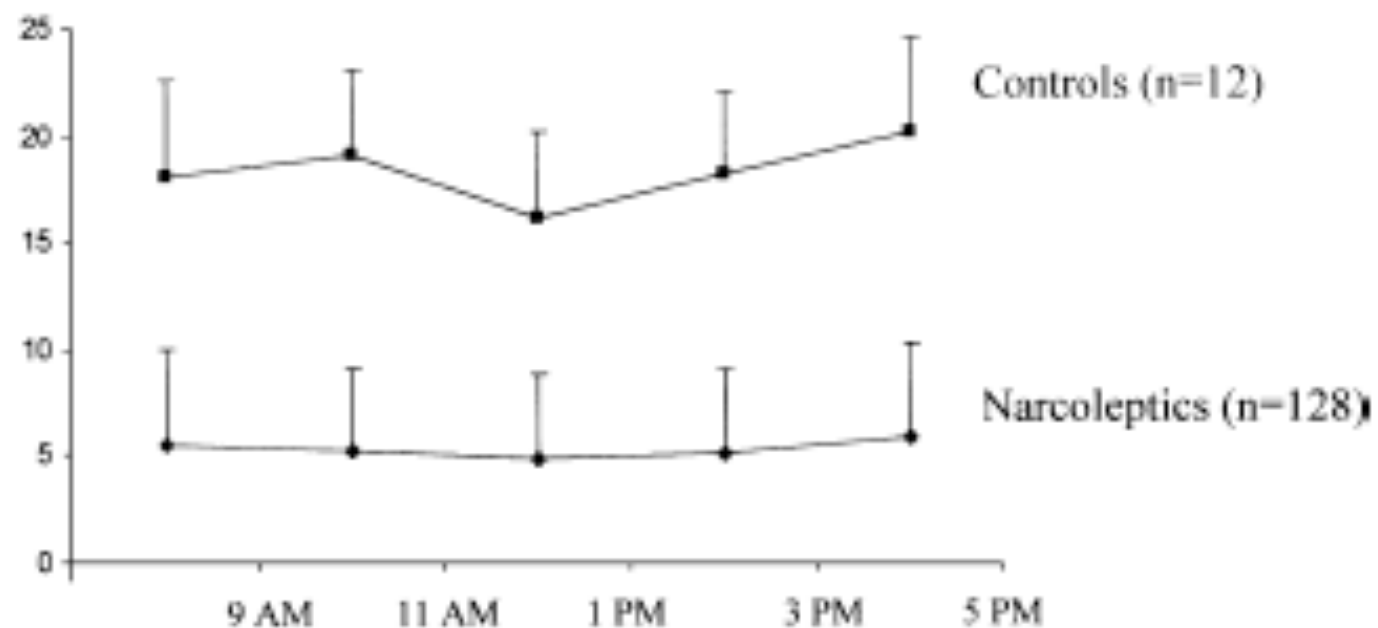


Fig. 2. Multiple sleep latency test in narcoleptic patients and controls.

(a)



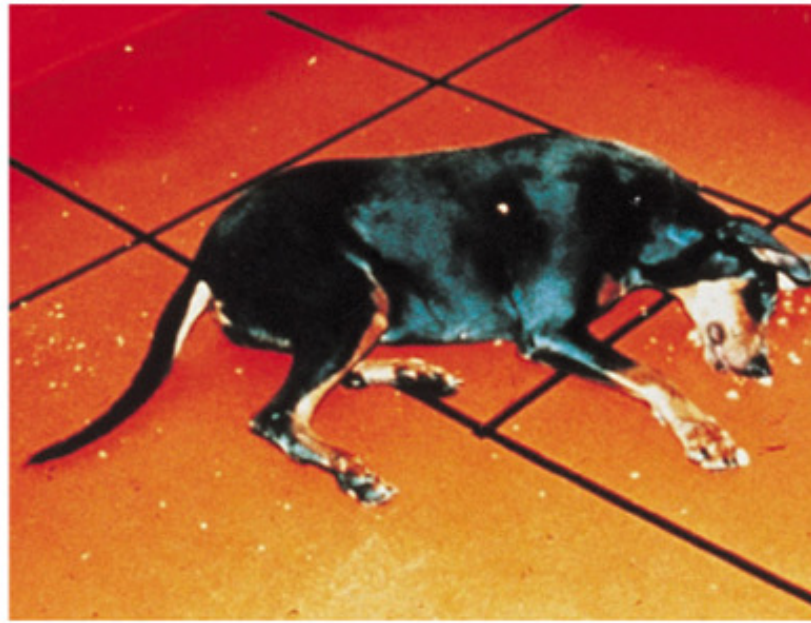
(b)



(c)




(d)



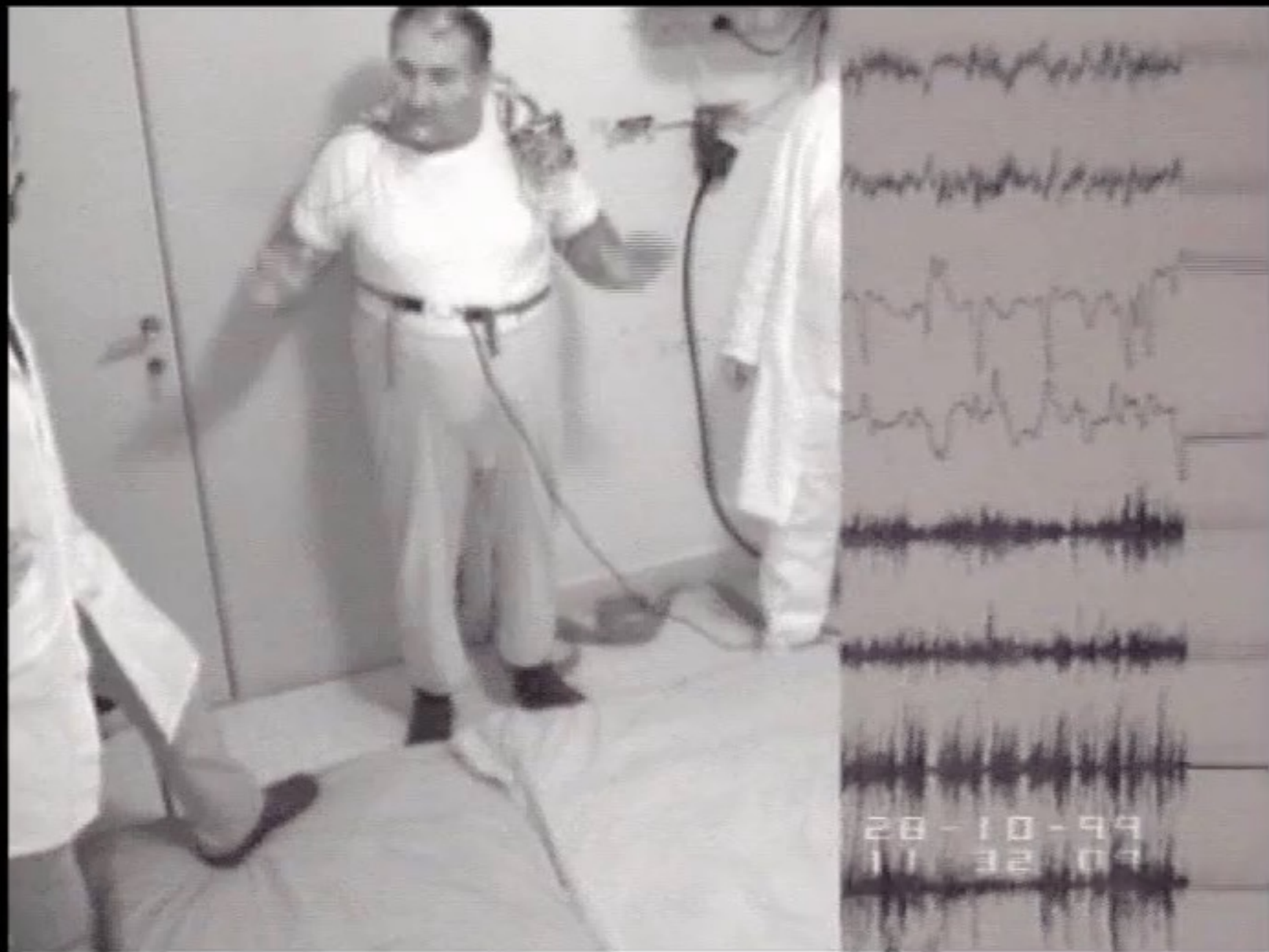




WYCN 9

A person is walking away from the camera down a hallway. The person is silhouetted against a bright light source at the end of the hallway. The hallway has white walls and a light-colored floor. The person is wearing a dark t-shirt and shorts. The lighting is dramatic, with the person's form appearing as a dark shape against the bright background.

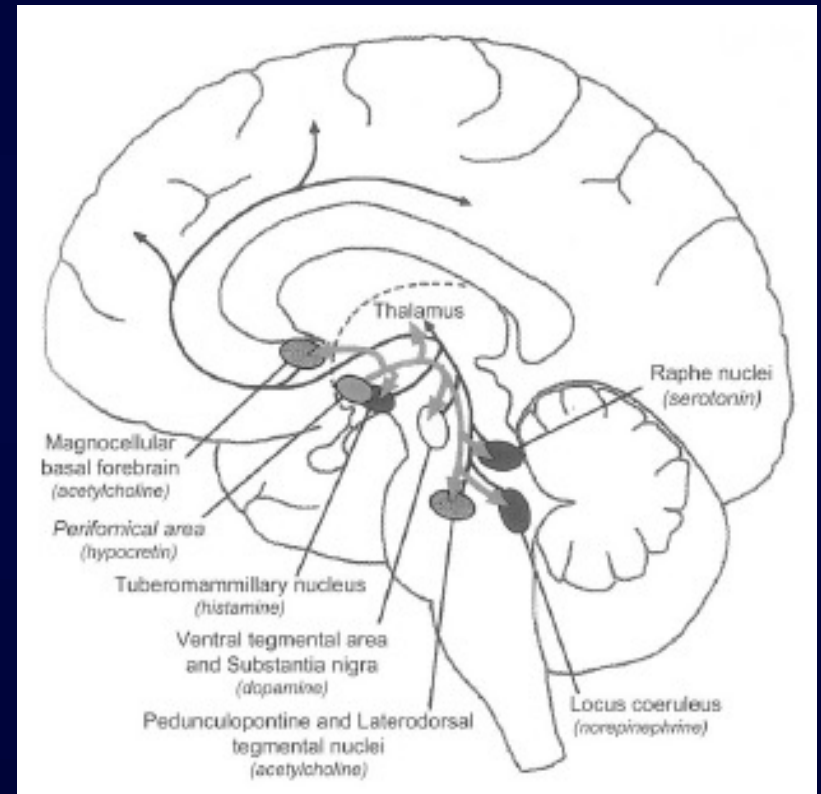
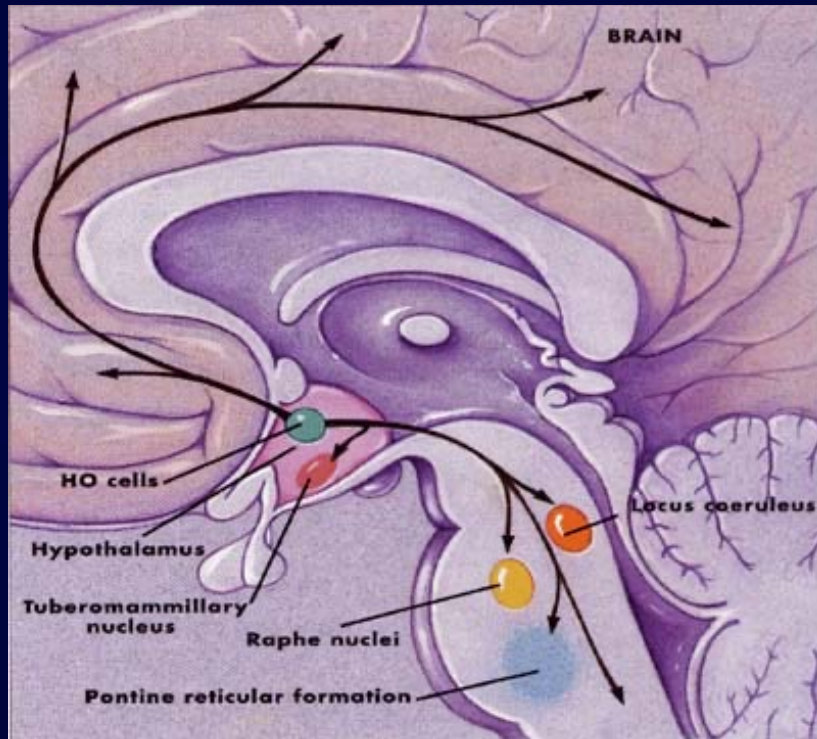
CMDR Dip. Scienze Neurologiche Uni. BO



Narcolessia: video casi Stanford

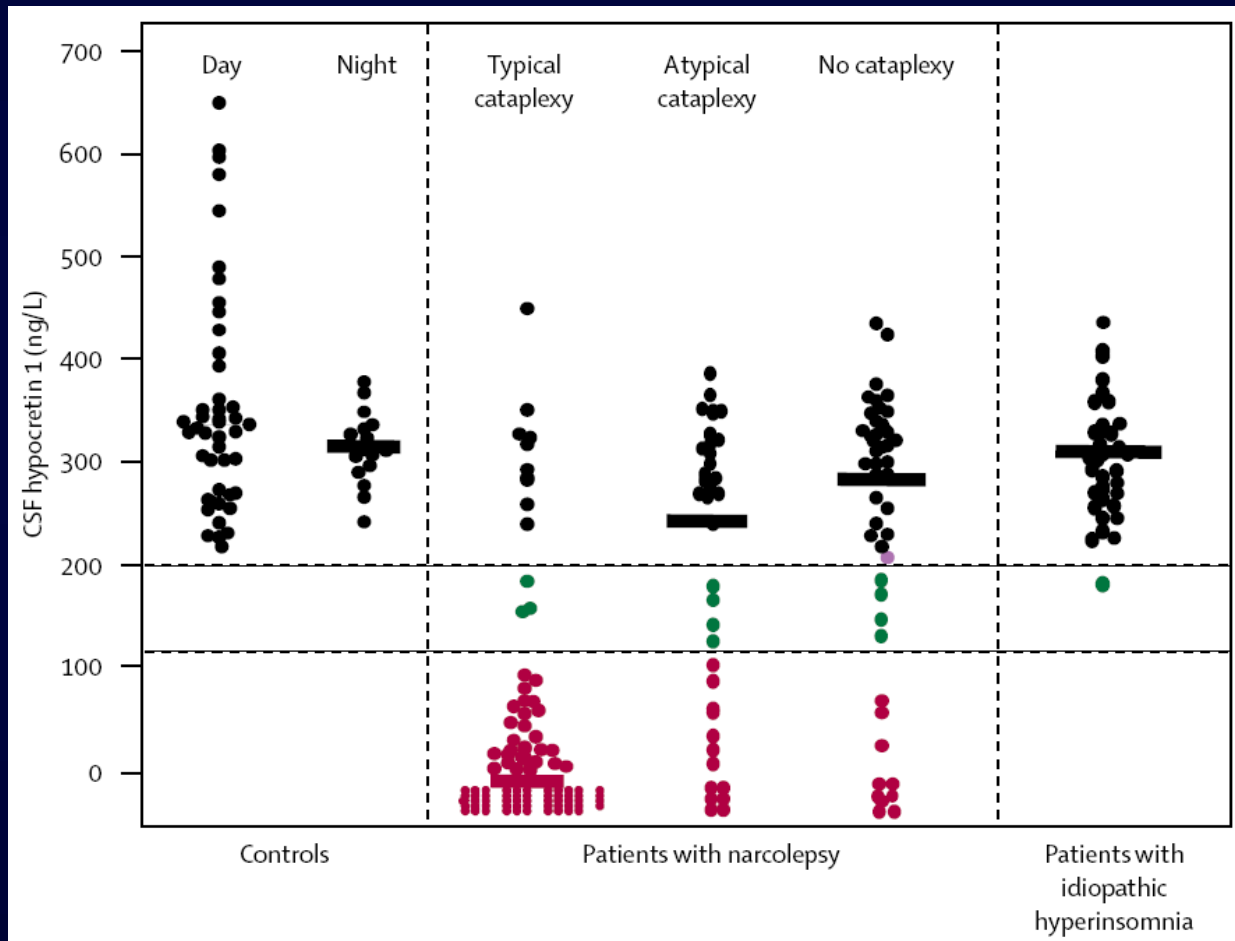


Brain Circuits in Narcolepsy



Hypocretin neural pathways

Narcolepsy and CSF Hypocretin-1

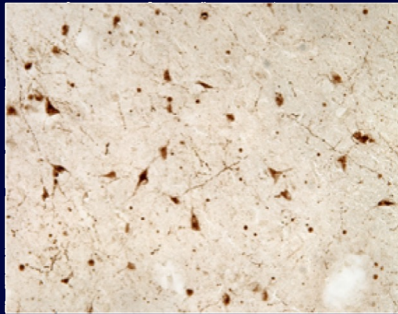


Dauvilliers et al. Narcolepsy with Cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.

Mignot et al. The role of CSF hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.

Hypocretin Cell Loss in Human Narcolepsy

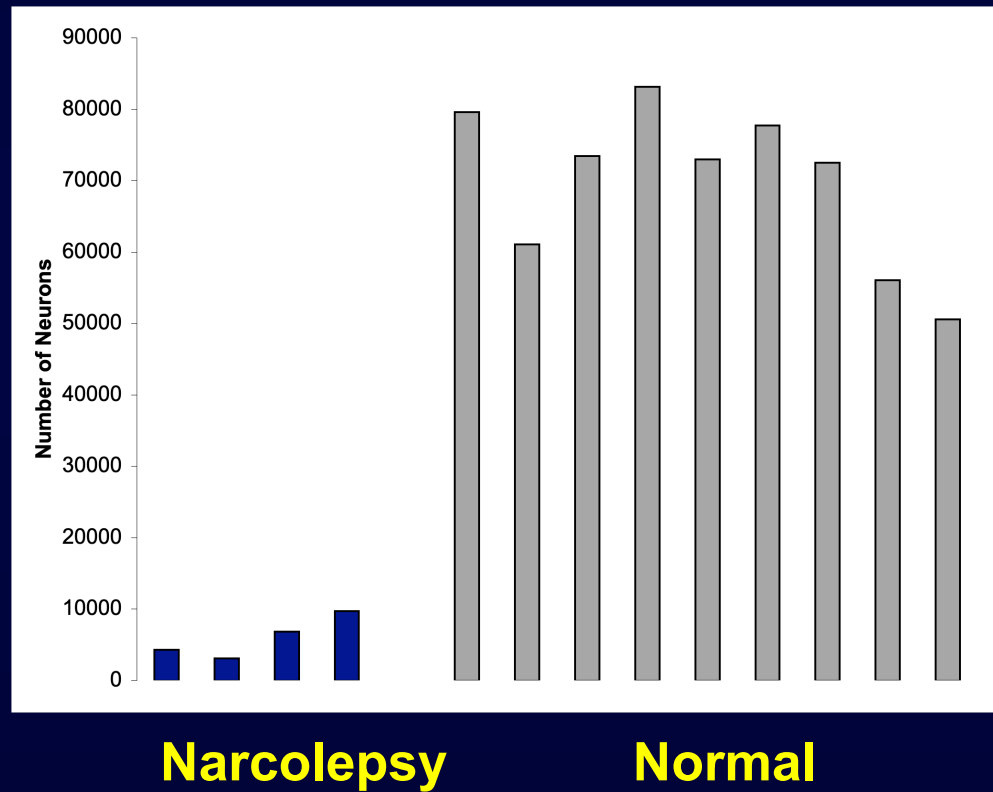
Normal



Narcolepsy



50 microns



Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. Sep 2000;27(3):469-474

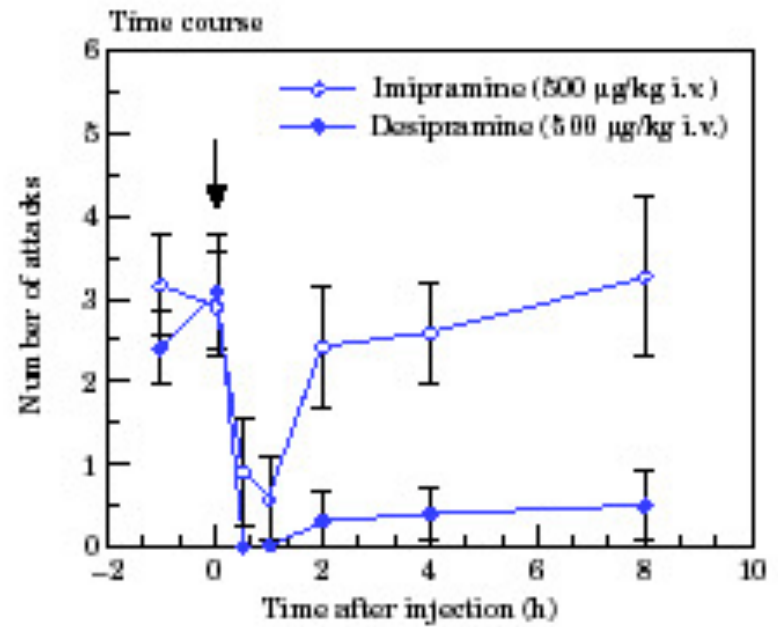
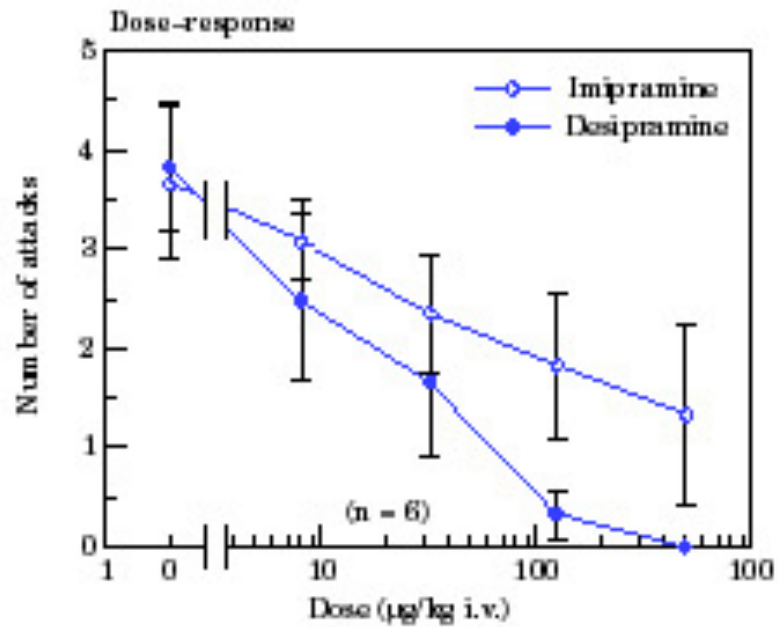
Photomicrographs courtesy J Siegel, UCLA, 2000

Pharmacologic Management

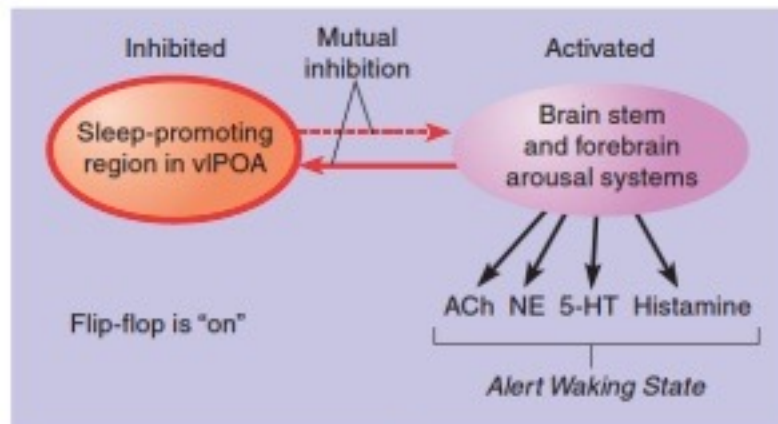
- Stimulants (modafinil, methylphenidate, pemoline, dextroamphetamine)
 - Effective in reducing or eliminating EDS
 - Improves daytime performance
 - Modafinil is preferred due to less frequent side effects
 - 40% of patients are able to remain awake during the day
 - Many patients are non-compliant

Pharmacologic Management

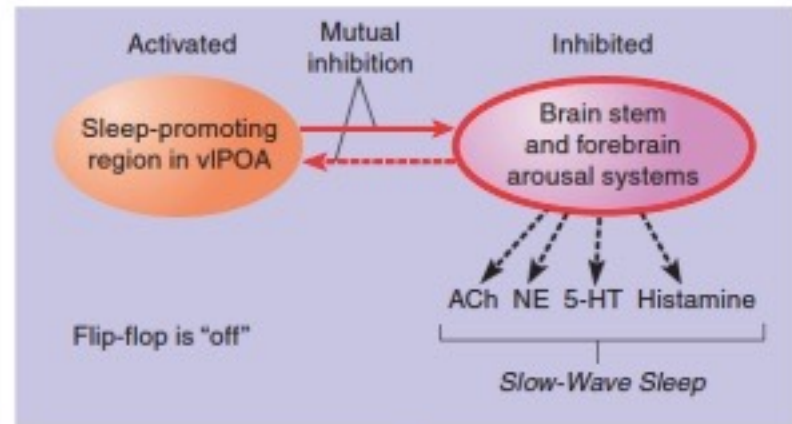
- REM sleep suppressants
 - TCAs (clomipramine, imipramine, protriptyline) and SSRI s
 - TCAs are more effective than SSRIs for treating cataplexy
 - Anticholinergic side effects may limit use
 - Treatment of cataplexy usually reduces severity of hypnagogic hallucinations and sleep paralysis
 - sodium oxybate
 - orexin receptor agonists



Sleep/Waking Flip-Flop Circuit



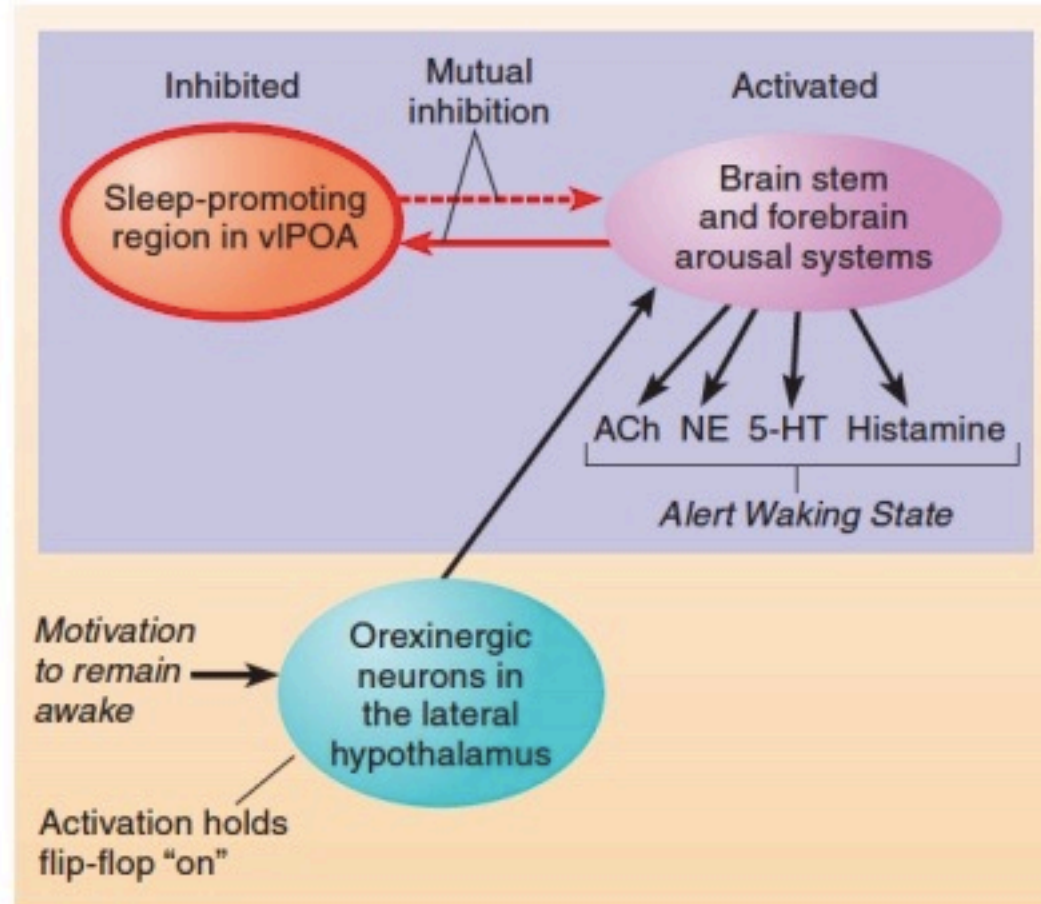
(a)



(b)

Either sleep neurons are active and inhibit the wakefulness neurons, or the wakefulness neurons are active and inhibit the sleep neurons

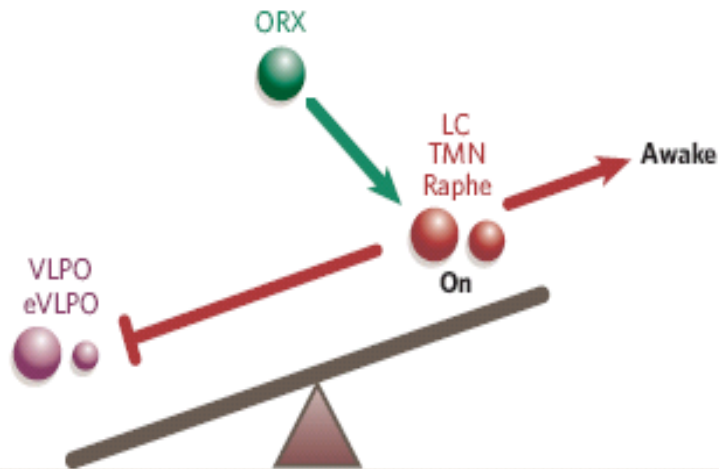
Motivation to stay awake or events that disturb sleep activate orexinergic neurons, which holds the sleep/wake “flip-flop” circuit on and inhibits sleep



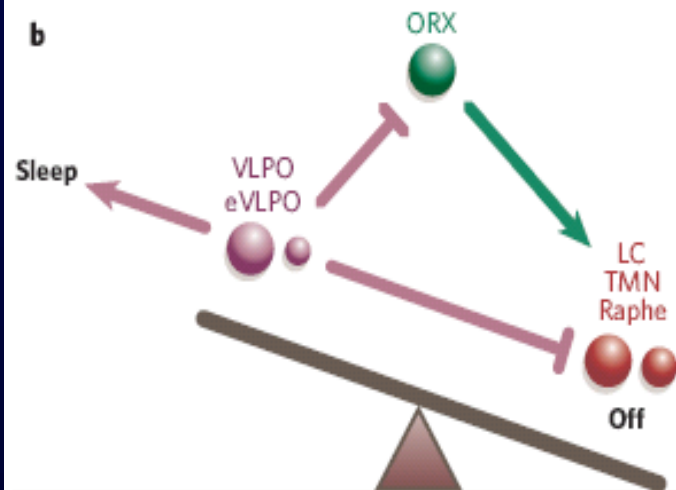
The “flip-flop” sleep switch

Saper, *Nature* 2005; 437:1257-63

a



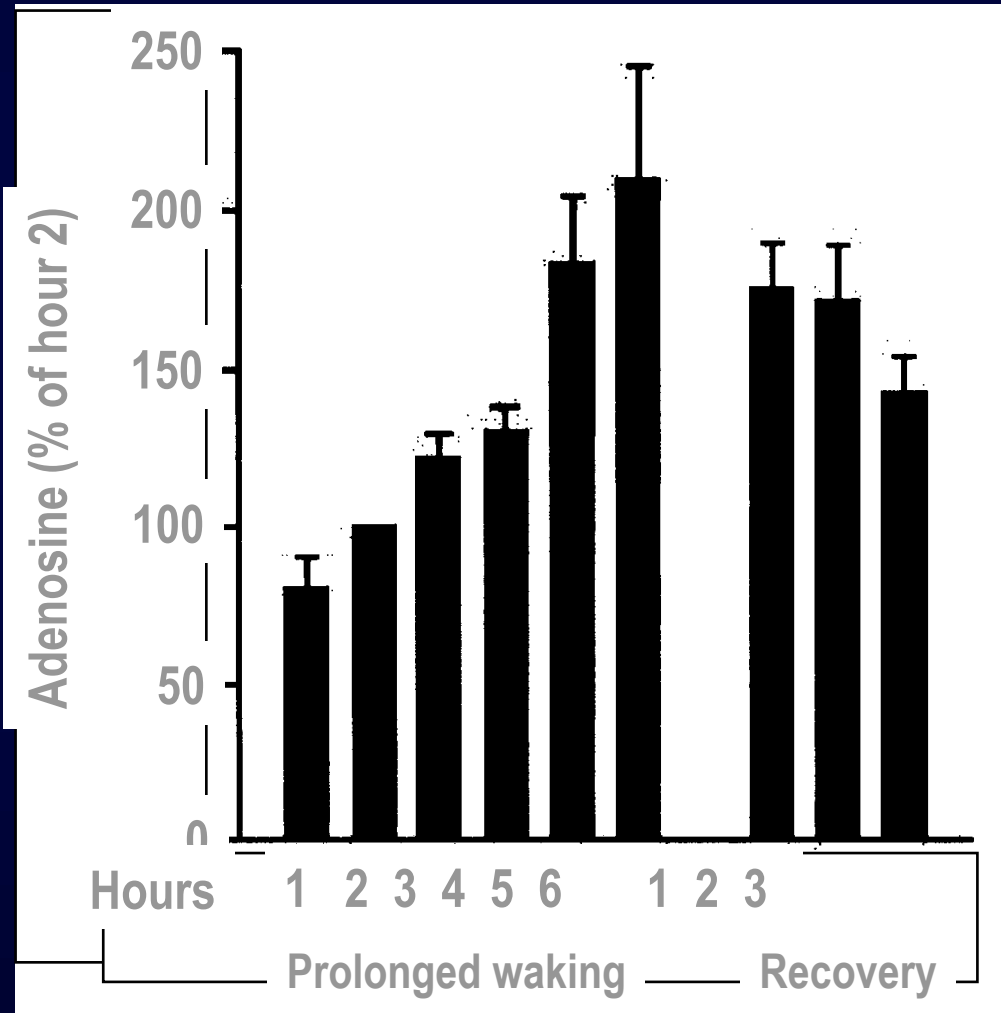
b



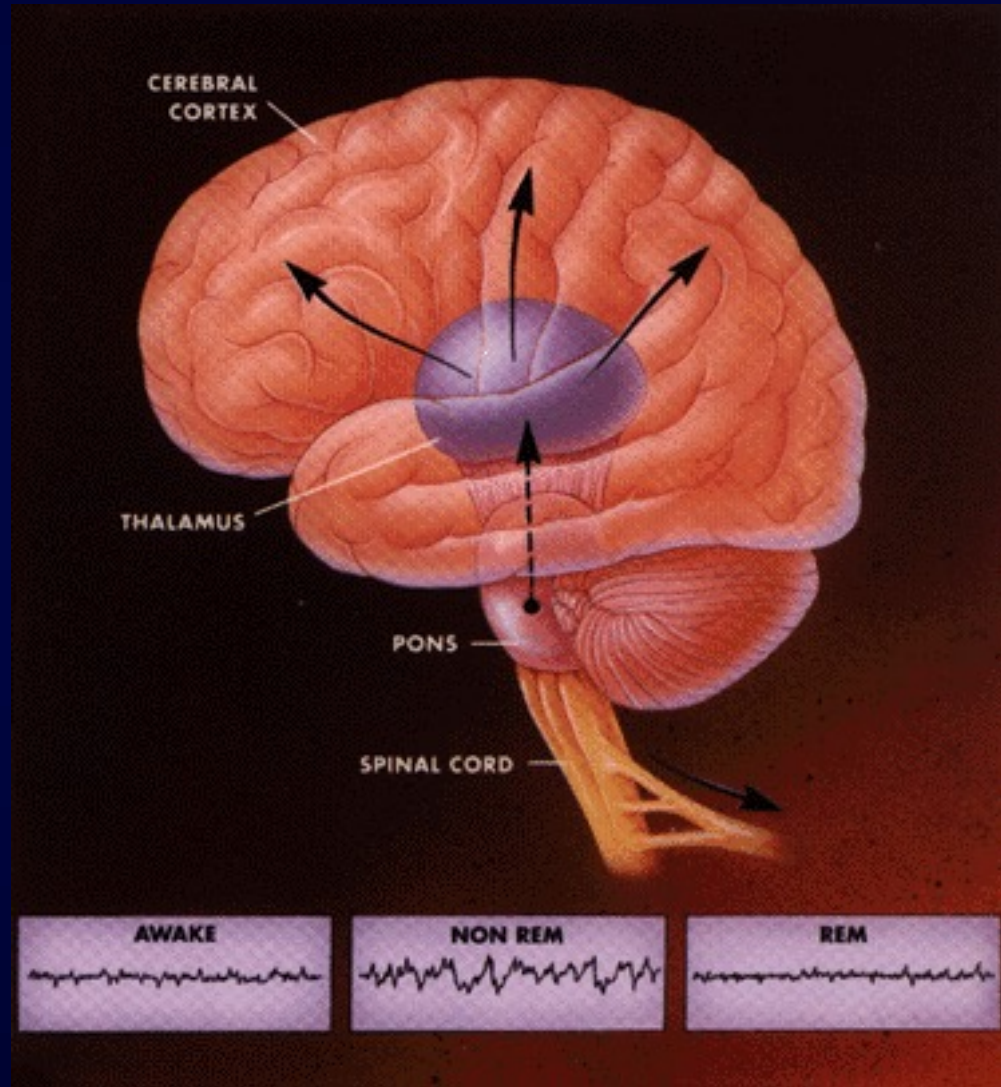
Adenosine and sleep-wake regulation

Porkka-Heiskanen, *Science*, 1997

Extracellular adenosine in basal forebrain



Controllo del sonno REM da parte dei nuclei pontini

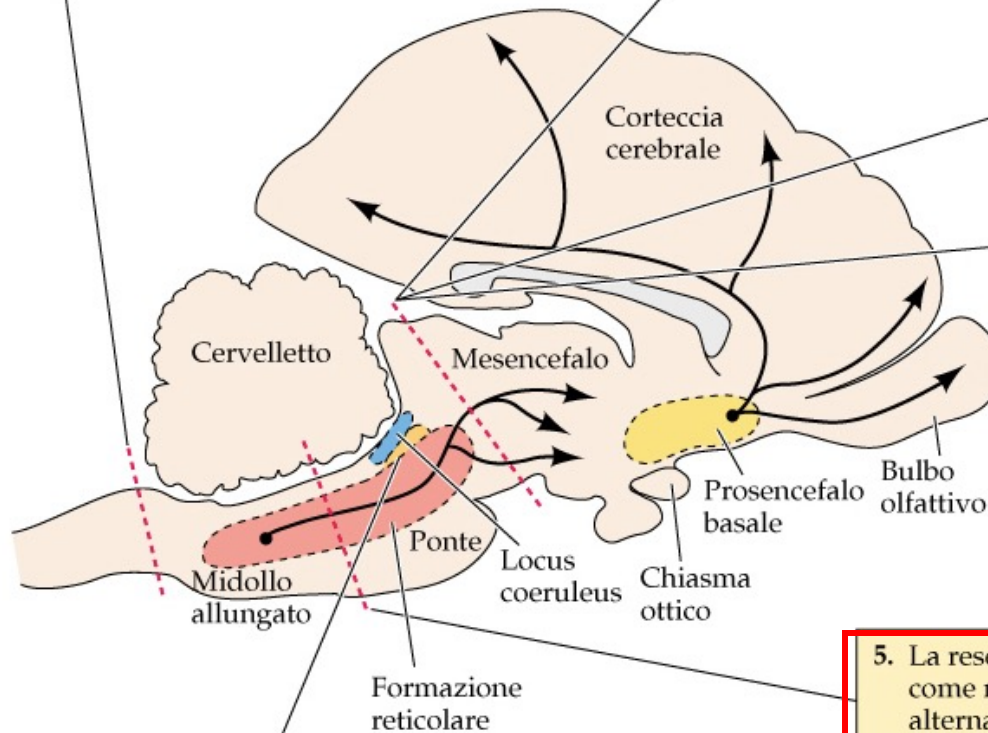


1. Encéphale isolé: La resezione tra il midollo allungato e il midollo spinale produce un «cervello isolato». Mentre le parti inferiori del corpo non mostrano comportamenti spontanei, il cervello isolato mostra segni EEG di alternanza tra gli stati di veglia, SWS e sonno REM, indicando che i meccanismi neurali sottostanti a questi stati si trovano nel cervello.

2. Cerveau isolé: La resezione superiore produce un «proencefalo isolato». Il cervello rostralmente alla sezione mostra SWS costante, indicando che il prosencefalo da solo può produrre questo stato. La stimolazione della base del prosencefalo di animali integri induce SWS quindi questa regione può indurre il sonno SWS.

3. Una rete caudale alla sezione, la formazione reticolare, attiva il prosencefalo dal sonno.

4. Al di sotto della resezione il corpo mostra talvolta la profonda atonia muscolare del sonno REM, indicando che tale stato viene indotto da una regione del tronco encefalico.



6. Lesioni di una regione pontina ventrale al locus coeruleus possono influenzare il sonno REM. Regioni poco estese aboliscono l'atonia muscolare che generalmente accompagna il REM. Lesioni più vaste aboliscono del tutto il sonno REM.

5. La resezione al di sotto del ponte ha come risultato un prosencefalo che alterna stati di veglia, di SWS e di REM, quindi una regione che modula il REM deve trovarsi nel ponte.

Ruolo del ponte DL e dell'acetilcolina (ACh)

Se stimolati, ponte e proencefalo basale producono *arousal* e *desincronizzazione corticale*

Hanno un alto tasso metabolico durante la veglia

I livelli di ACh in corteccia sono massimi in veglia e sonno REM, minimi in SWS

Un agonista dell'ACh (arecolina) abbrevia l'intervallo tra le fasi di sonno REM

Un antagonista dell'ACh (scopolamina) allunga l'intervallo tra le fasi di sonno REM

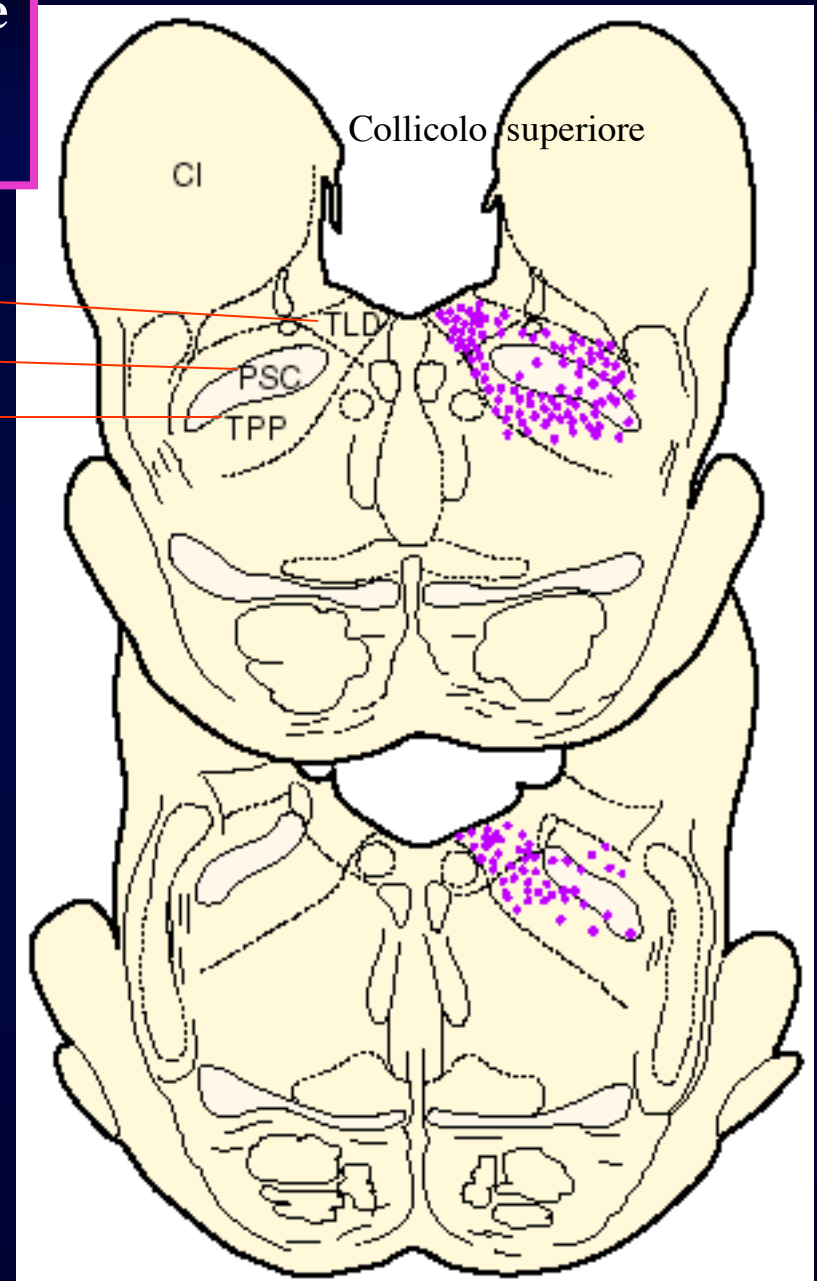
Neuroni colinergici nell'area peripeduncolare (APP) nel gatto rilevati dal colorante per la colina acetiltransferasi

Nucleo tegmentale laterodorsale

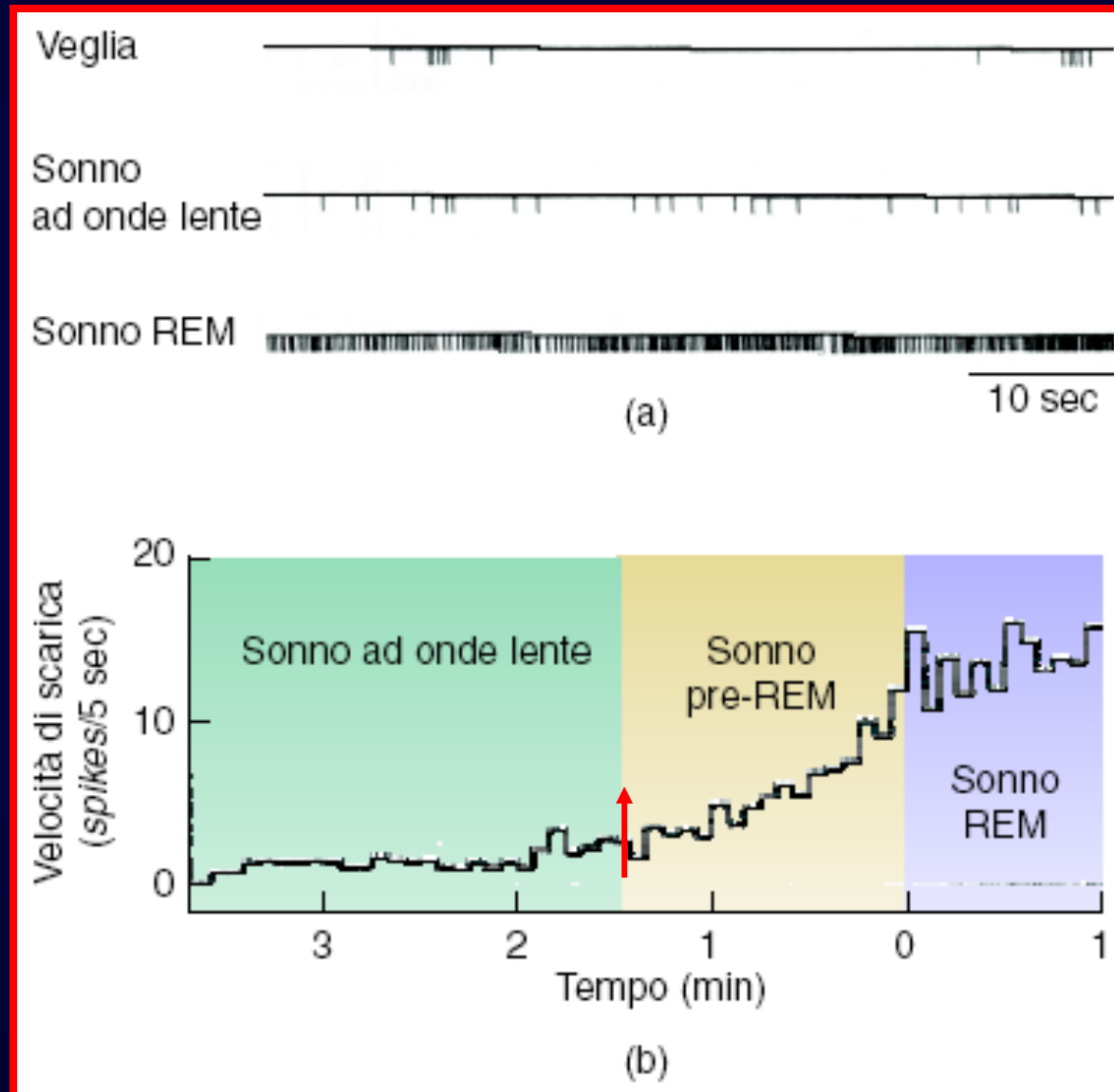
Peduncolo superiore del cervelletto

Nucleo tegmentale peduncolopontino

- I neuroni dell'APP scaricano velocemente in REM (o anche in veglia)
- **L'aumento di attività precede l'esordio del REM**
- Lesioni dell'APP riducono il sonno REM
- La quantità di REM restante è correlata al numero di neuroni colinergici risparmiati



Pattern di scarica delle cellule REM-ON colinergiche dell'area peripeduncolare del ponte



Acetylcholine levels are high in brain regions associated with arousal during waking and REM sleep, and low in these regions during slow-wave sleep

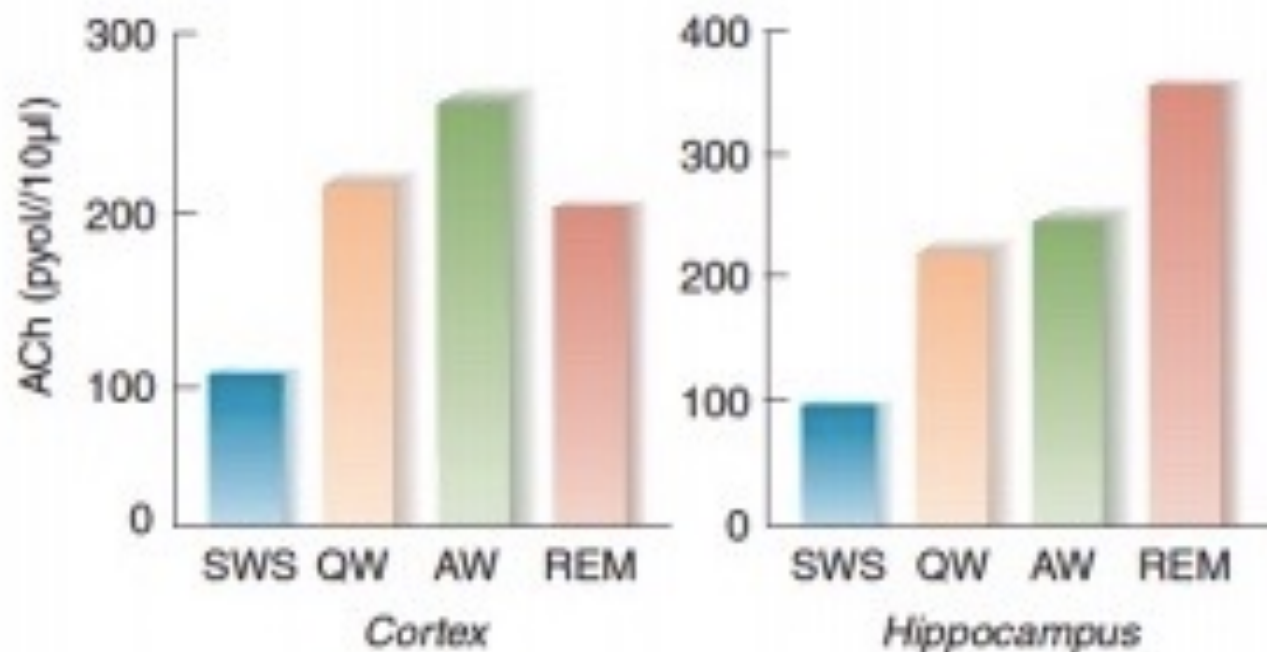
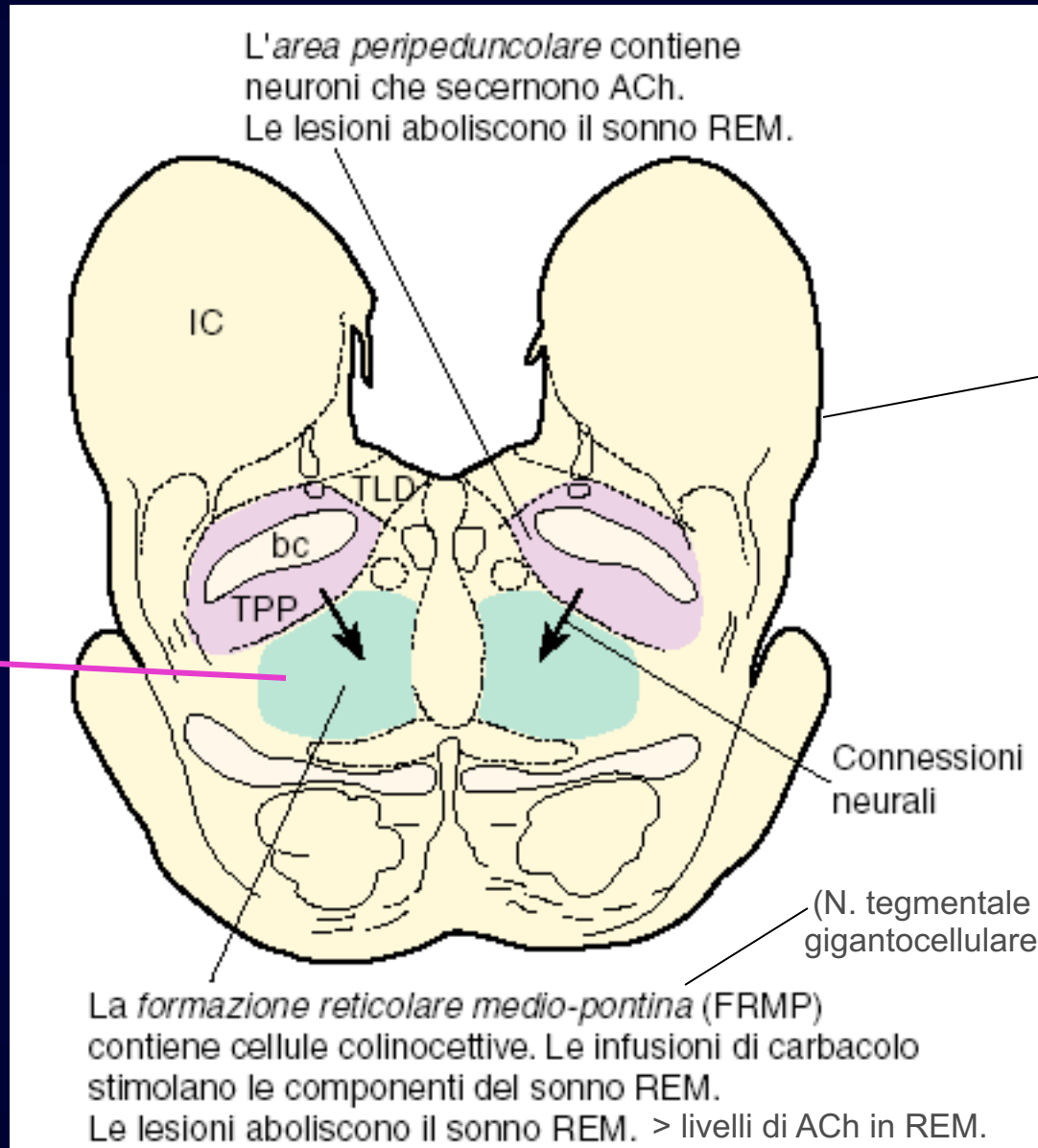


FIGURE 9.11 Release of Acetylcholine During the Sleep–Waking Cycle

Regioni coinvolte nel controllo del sonno REM



Corteccia
(attivazione)

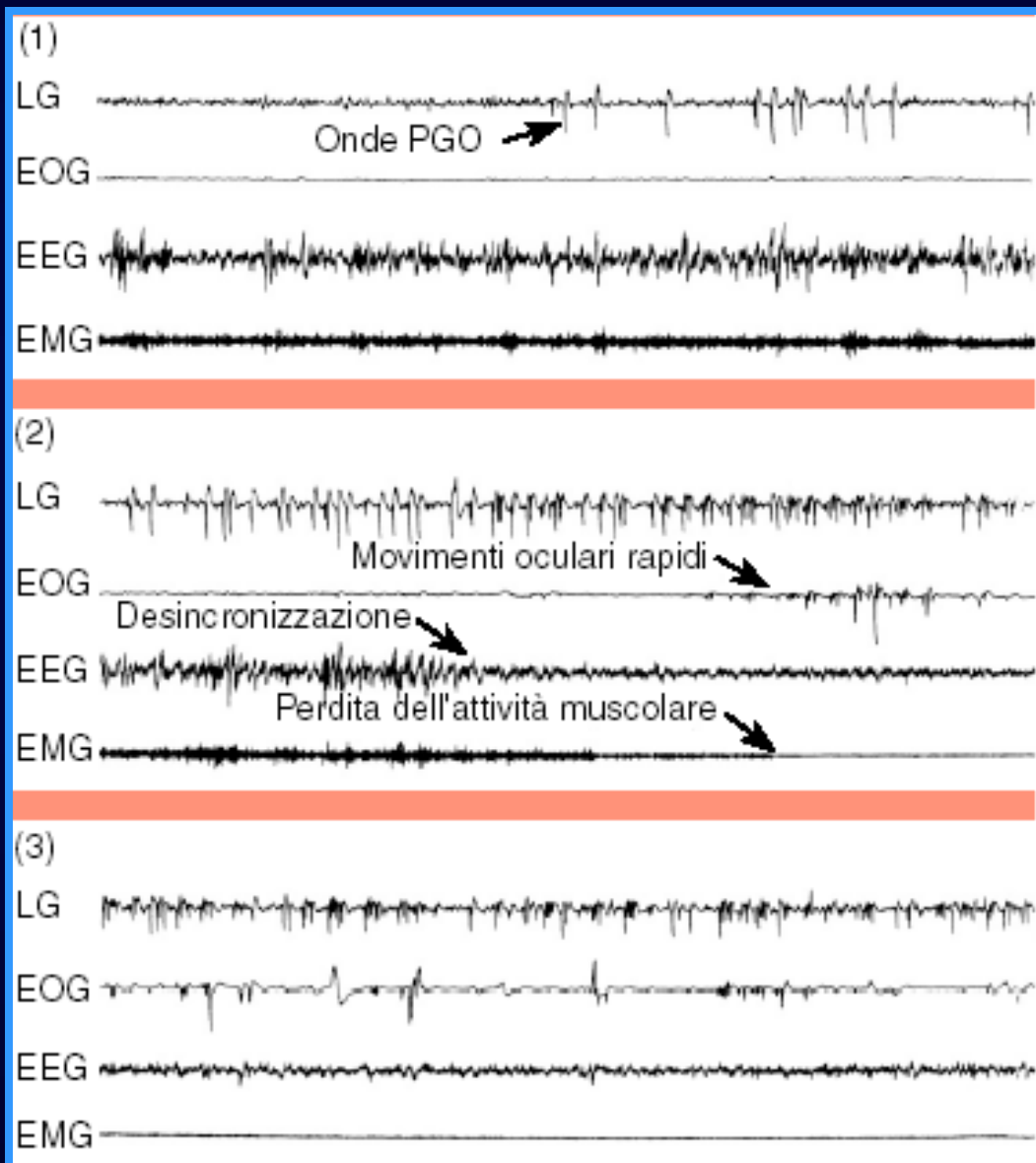
Neuroni ACh del
proencefalo basale

Sezione pontina
trasversa (gatto)

PGO: connessioni dirette tra APP e nuclei genicolati laterali (LG)

Movimenti oculari rapidi: proiezioni APP-tetto

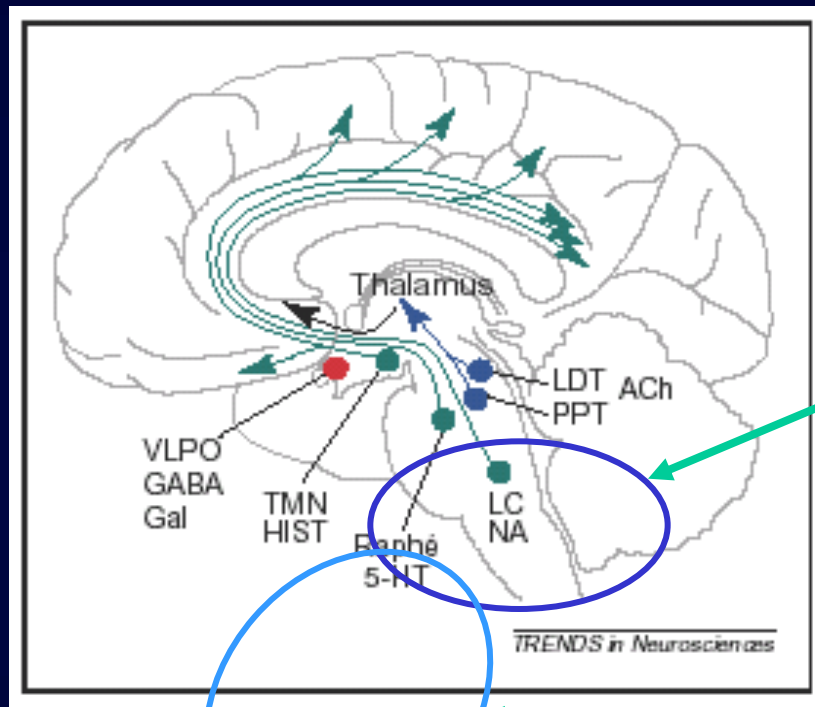
Atonia muscolare: regione sub-LC/n. bulbare magnocellulare/motoneur. spinali



Reciprocità dei ruoli dell'ACh e delle amine nell'induzione del sonno REM e NREM

- I neuroni colinergici dell'APP e della FRMP ricevono impulsi (inibitori) sia serotoninergici sia noradrenergici
- Agonisti serotoninergici e noradrenergici (p.e., antidepressivi) inibiscono il REM
- L'infusione di inibitori della serotonina nei n. del rafe triplica la quantità di sonno REM
- L'infusione di un antagonista noradrenergico nella FRMP incrementa il sonno REM

REM sleep systems



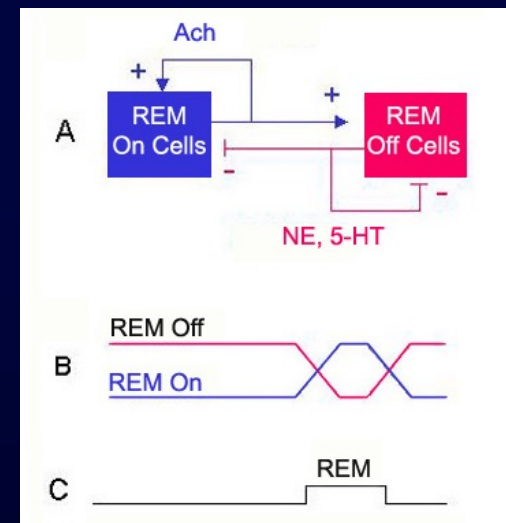
“REM-On”
Laterodorsal and
pedunculopontine
tegmentum (ACh)

“REM-Off”
ventrolateral
periaqueductal gray
(VLPAQ)
Locus coeruleus (NE)
and raphe nuclei (5-HT)

Hobson e McCarley: reciprocità dei ruoli
dell'ACh e delle amine nell'induzione
del sonno REM e NREM

- Le cellule **colinergiche** del campo tegmentale gigantocellulare scaricano durante il REM
- Le cellule **monoaminergiche** del LC e dei nuclei del rafe riducono la frequenza di scarica durante il REM

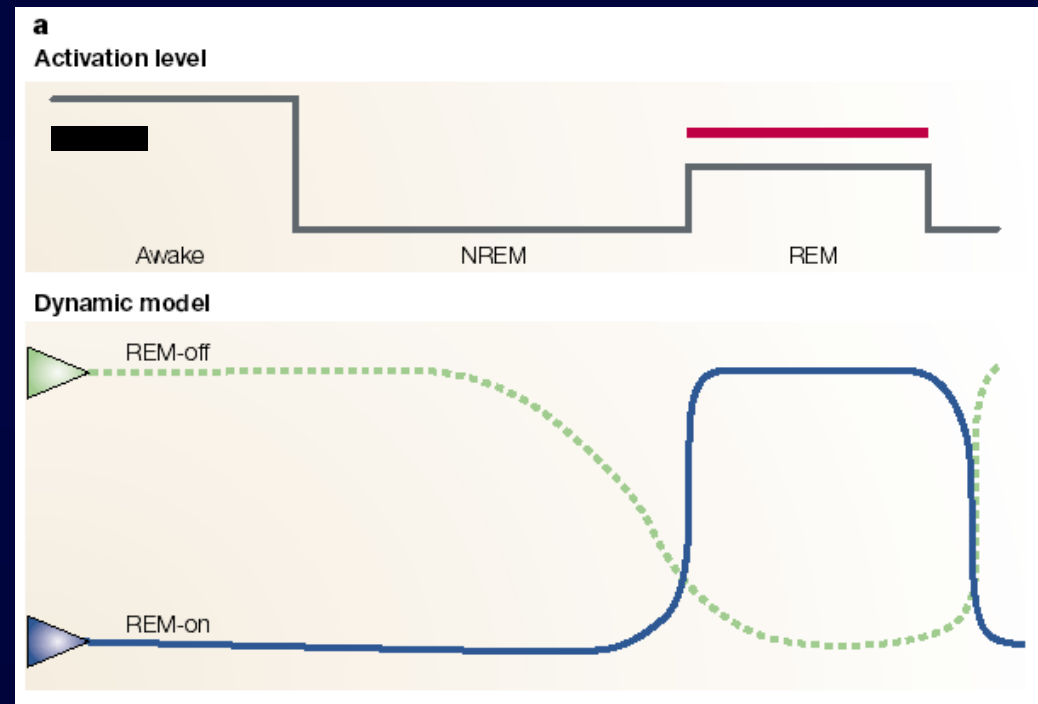
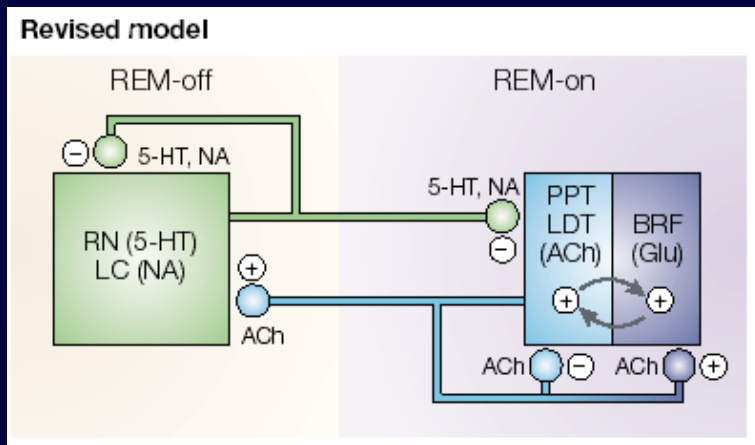
**Ipotesi: l'andamento ciclico
REM/NREM può essere dovuto
all'alternanza dell'attività di
questi due gruppi di cellule**



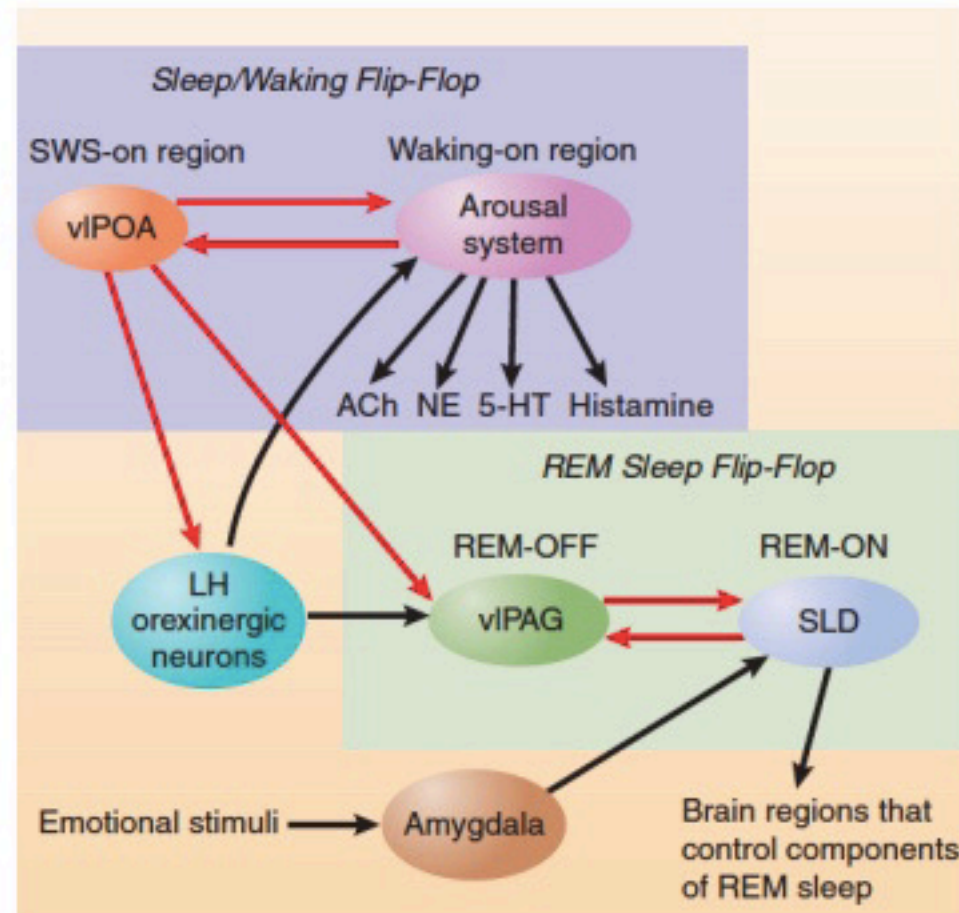
Behavioural state		Wake	NREM	REM
Cognitive consequences		Acquisition of information	Iteration of information	Integration of information
Conscious experience	Sensation and perception	Vivid, externally generated	Dull or absent	Vivid, internally generated
	Thought	Logical progressive	Logical perseverative	Illogical bizarre
	Movement	Continuous voluntary	Episodic involuntary	Commanded but inhibited
Surface recordings	EMG			
	EEG			
	EOG			
Single-cell depth recordings (cat)	PGO waves in lateral geniculate nucleus			
	Aminergic systems (5-HT and NA)			
	Cholinergic systems			

Reciprocal interaction model of NREM-REM sleep

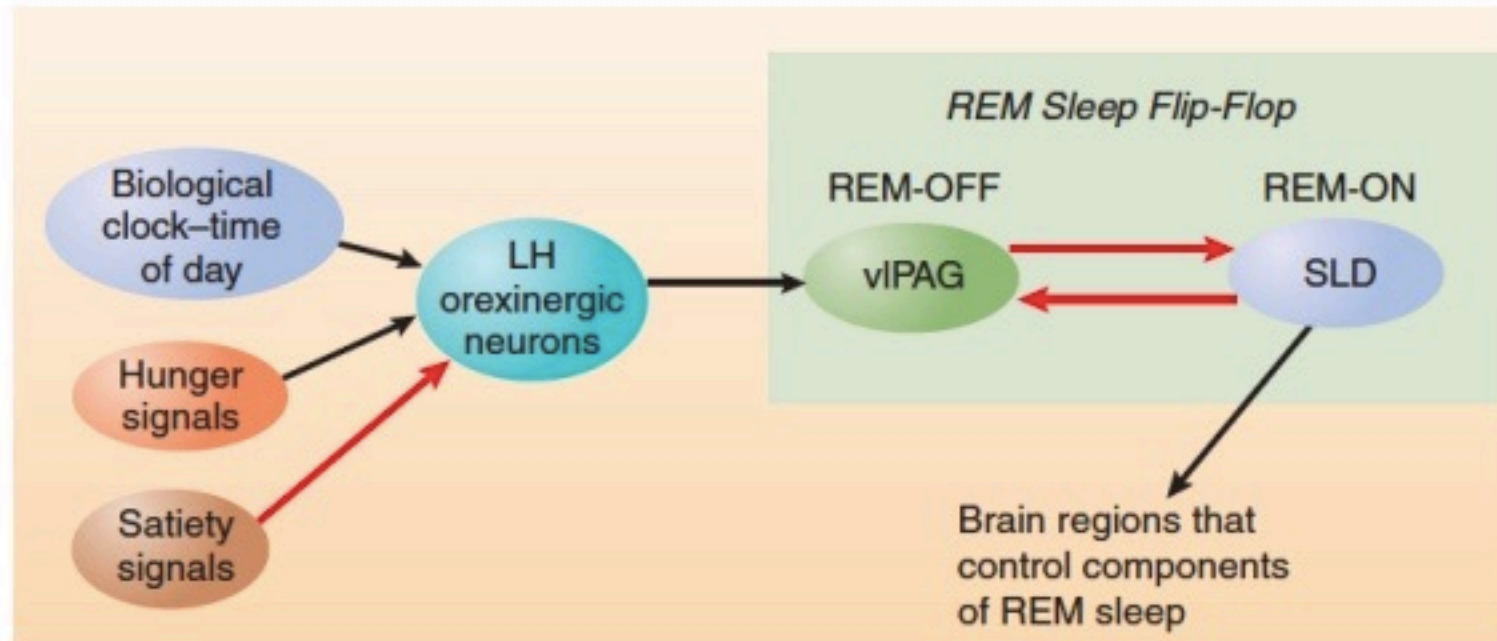
Pace-Schott and Hobson, 2002



Neural circuitry responsible for REM sleep



The REM Sleep Flip-Flop



Stimulation of REM-ON region elicits REM sleep,
and inhibition of the REM-ON region disrupts sleep

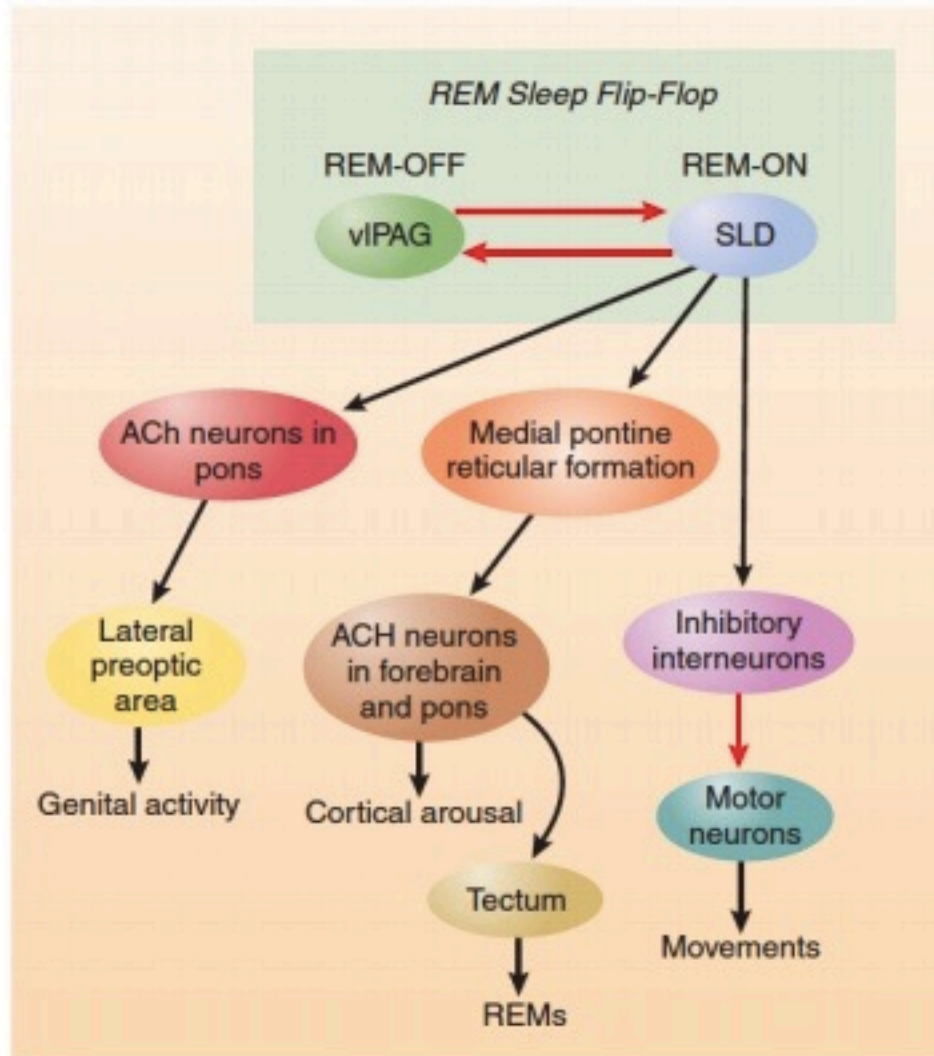
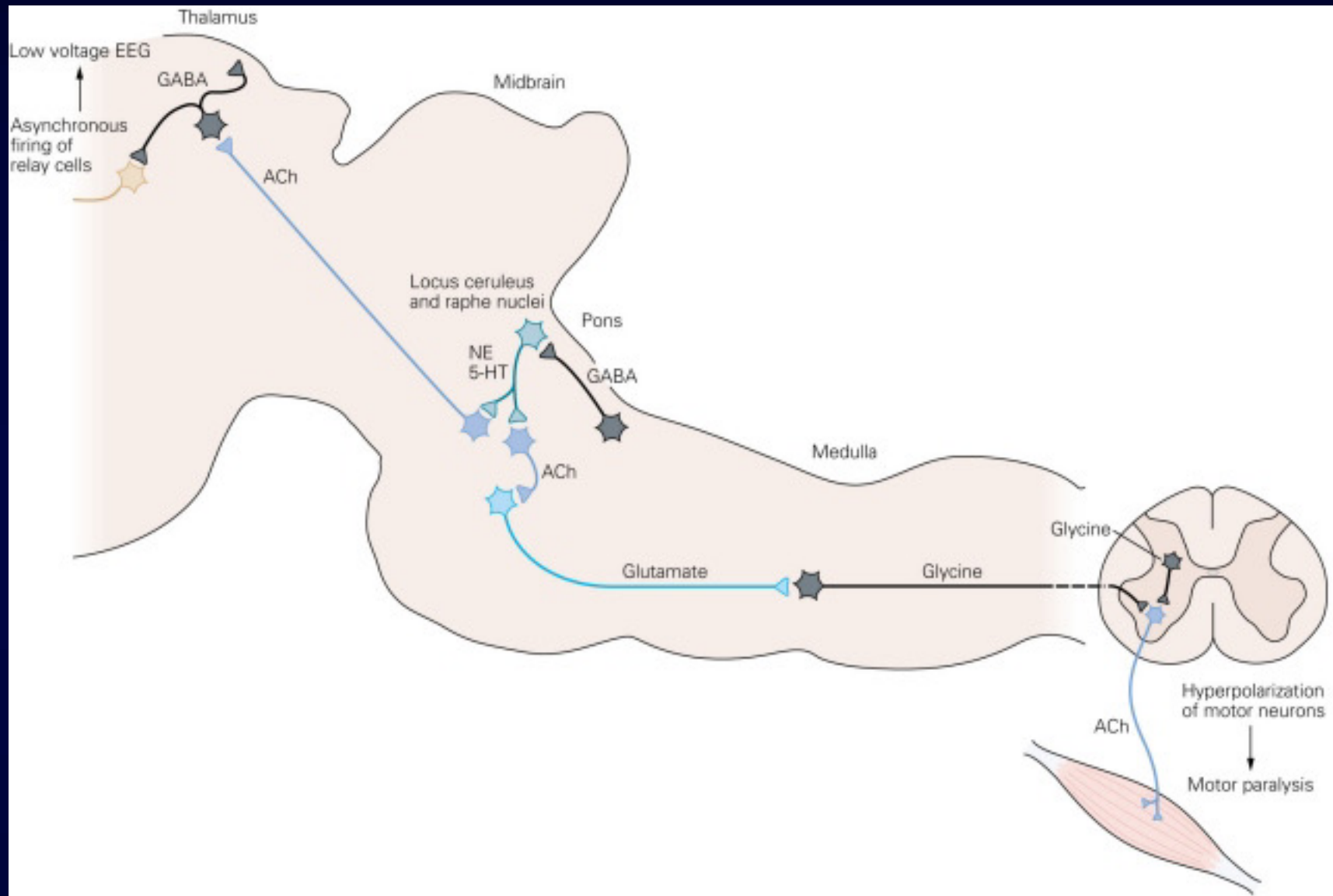


FIGURE 9.23 Control of Components of REM Sleep by the REM-ON Region



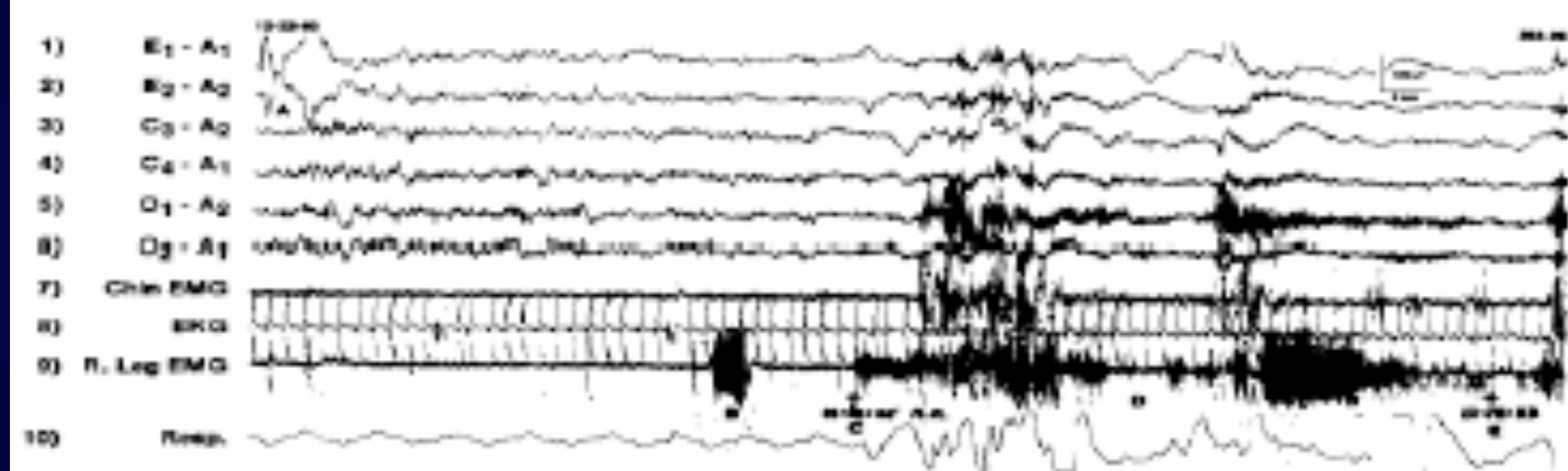
Appleton & Lange
 Kandel/Schwartz/Jessell
Principles of Neural Science
 Fig. 47.05

REM Sleep Behavior Disorder: When Your Dreams Become Real

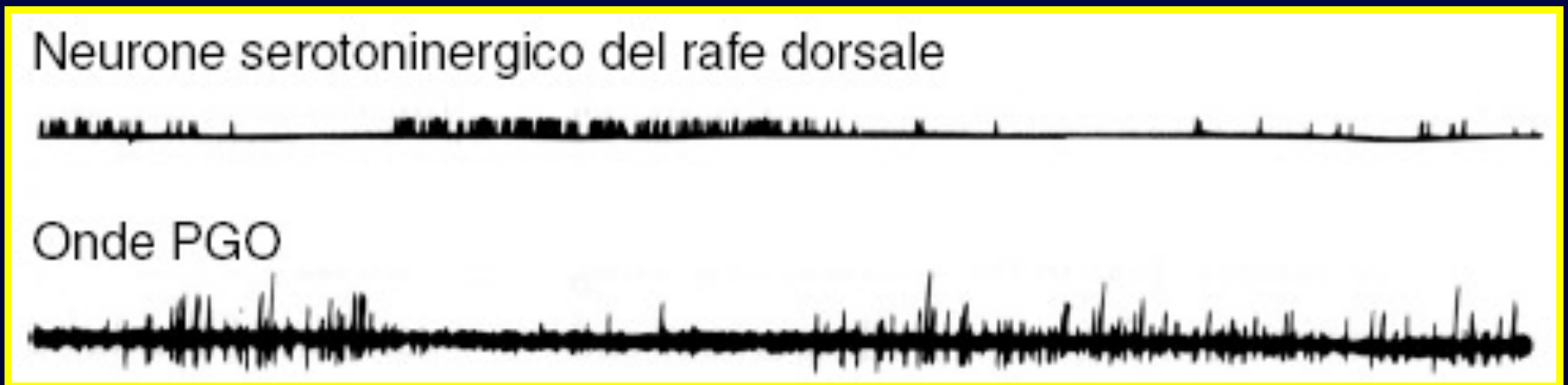
Epidemiology

Prevalence ⁶	Approximately 0.5% in general population (exact figure unknown due to inadequate reporting and misdiagnosis)
Sex ^{5,6}	90% of patients are male
Age ⁶	May affect all ages; most prominent in the elderly (60+ years)
Ethnicity ⁶	Racial differences and inferences have not been clearly reported

Polygraph During Dream Enactment



- L'attività dei neuroni del **Locus Coeruleus (LC)** e del **nucleo dorsale del rafe** è minima in REM
 - L'attività dei neuroni del LC e n. del rafe normalmente inibisce il sonno REM (cellule **REM-OFF**)
- La riduzione della velocità di scarica di questi neuroni rappresenta l'evento di innesco del sonno REM





08-07-2016 Sun 04:07:54



08-11-2016 Thu 03:37:12



11-28-2016 Mon 01:05:56



09-11-2016 Sun 02:26:52



07-23-2017 Sun 03:20:05

