

Aumentate fluttuazioni periodiche del risveglio durante il sonno non-REM sono associate alla memoria superiore

Luigi Ferini-Strambi*, Paola Ortelli, Vincenza Castronovo, Stefano Cappa

Centro Disordini del Sonno, Istituto Scientifico H San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Via Stamina d'Ancona 20, 20127 Milano, Italy

Ricevuto il 18 Agosto 2003; ricevuto in forma revisionata il 12 Dicembre 2003; accettato il 20 Gennaio 2004
Disponibile online il 20 Maggio 2004

Abstract

Il sonno è stato implicato nei cambiamenti di plastica cerebrale che sono alla base dell'apprendimento e della memoria. L'indagine scientifica su persone con memoria eccezionale è stata relativamente trascurata. Segnaliamo i risultati di una indagine polisonnografica di un individuo con superiore prestazione di memoria. La struttura del sonno, in termini di induzione e mantenimento del sonno, così come nelle percentuali del sonno non-REM e REM, erano normali. Il risultato principale era un aumentato numero di fluttuazioni periodiche del risveglio durante il sonno non-REM (misurato come tracciato ciclico alternante, CAP) nel corso di due notti consecutive (7-8 unità di deviazione standard superiori a quella osservata nei gruppi di controllo di pari età). Dal momento che il tasso di CAP riflette l'organizzazione strutturale del sonno non-REM, questa osservazione supporta l'ipotesi di un legame tra il sonno non-REM e le prestazioni della memoria dichiarativa.

© 2004 Pubblicato da Elsevier Inc.

Keywords: Memory; Sleep; Arousals; Cyclic alternating pattern (CAP)

1. Introduzione

Studi comportamentali del sonno e dell'apprendimento negli esseri umani e negli animali, e studi neurocognitivi di elaborazione delle informazioni durante il sonno forniscono la prova di un rapporto tra sonno, apprendimento e memoria. Il fatto che alcuni individui possono compiere imprese straordinarie di memoria è ben noto.

L'indagine scientifica su persone con eccezionale memoria è stata relativamente trascurata, con alcune notevoli eccezioni [27]. Un recente studio di un gruppo di dieci memorizzatori superiori [12] non è riuscito a rilevare le differenze nella struttura del cervello, come valutato con morfometria dell'immagine con risonanza magnetica, rispetto ai controlli appaiati; tuttavia, uno studio di imaging funzionale durante un compito di memoria indicava un reclutamento

maggiore di aree, come la formazione dell'ippocampo, impegnate nella memoria spaziale.

Quest'ultimo risultato è stato interpretato come riflettente l'uso di specifiche strategie che coinvolgono l'apprendimento spaziale da parte dei memorizzatori superiori. Abbiamo avuto l'opportunità di collaborare con un memorizzatore superiore nelle indagini psicologiche e neurologiche correlate alle sue eccezionali prestazioni. Data la prova di una relazione tra sonno e prestazione della memoria [2], come parte della valutazione abbiamo svolto uno studio polisonnografico. Nella nostra valutazione abbiamo inserito i risvegli che interrompono la continuità del sonno. Il punteggio dei risvegli si basa su cambiamenti transitori di EEG per lo più caratterizzati da schemi di veglia. Tuttavia, in questo punteggio standard la comparsa improvvisa di attività ad onde lente è fondamentalmente trascurata, anche se è stato dimostrato che cambiamenti autonomi possono verificarsi in concomitanza con questi cambiamenti di EEG. Negli ultimi anni, alcuni autori hanno individuato il

* Corrispondere con l'autore. Tel.: +39-02-26433363;
fax: +39-02-26433394.
Indirizzo E-mail: ferinistrambi.luigi@hsr.it (L. Ferini-Strambi).

tracciato alternante ciclico (CAP) che è coinvolto nell'organizzazione strutturale del sonno non-REM.

Il CAP è identificato da ripetitivi stereotipati tracciati EEG della durata di 10-60s e separati da intervalli di tempo equivalenti di attività di background [4,23]. Il CAP corrisponde ad un'oscillazione prolungata del livello di risveglio tra due stati funzionali reciproci definiti fase A (il grande risveglio; cluster di EEG transitori) e la fase B (minore risveglio; intervallo tra i successivi cluster); la condizione complementare non-CAP è strettamente relativa ad un grado di stabilità nella profondità del sonno. Segnaliamo qui i risultati polisonnografici ottenuti nel nostro memorizzatore superiore

2. Materiali e metodi

Valutavamo un individuo con superiore prestazione di memoria. Il partecipante dava il suo consenso informato scritto allo studio. I principali risultati della valutazione standard psicometriche sono riportati nella tabella 1.

Non eravamo in grado di trovare il limite superiore della sua prestazione nei compiti della memoria a breve termine (span). La sua performance era superiore anche nel caso di compito di apprendimento verbale episodico; solo per un test di memoria incidentale visuo-spaziale la sua performance era paragonabile ai gruppi di controllo di alto punteggio.

Nel nostro soggetto la polisonnografia è stata effettuata per due notti consecutive. I seguenti segnali venivano registrati utilizzando l'apparecchiatura Grass Telefactor Heritage Digital PSG: 5 EEG conducono (C3-A2, F3-T3, T3-O1, F3-C3, C3-O1), 2 EOG conducono (ROC-A2, LOC-A2), tre EMG conducono (mento, tibia destra e sinistra), una derivazione ECG, flusso d'aria nasale ed orale (attraverso termistori nasali e orali), sforzi toracici e addominali (tramite cinghie piezoelettriche). Per il gruppo di controllo, sono stati considerati i dati pubblicati di giovani adulti (di età 20-39 anni) [15]. Il tempo totale di registrazione per i nostri memorizzatori superiori così come per i controlli era di 500 min.

Per quanto riguarda i dati polisonnografici, venivano considerati i parametri tradizionali di induzione e di mantenimento del sonno, e dell'architettura del sonno, così come la microstruttura del sonno (CAP). Come accennato in precedenza, il CAP corrisponde a un'oscillazione prolungata del livello di risveglio tra due reciproci stati funzionali definiti fase A e fase B.

Tabella 1
Valutazione neuropsicologica

Valutazione neuropsicologica	Punteggio	Gamma	Dati di Controllo
Raven's colorate PM	35/36	0-36	> 31
Digit Span		-	> 5,25
Verso	20		
Al contrario	20		
Corsi span spaziale		-	> 4.5
Verso	12		
Al contrario	12		
California test di apprendimento verbale			
Media di apprendimento	80	0-80	48,6 ± 10.4b
Richiamo ritardato	16	0-16	9,9 ± 3.5b
Memoria logica			
Richiamo immediato			
Punteggio gerarchico	50,5	0-75,5	
Punteggio non-gerarchico	50,5		> 32
Richiamo ritardato			> 14,5
Punteggio gerarchico	55		
Punteggio gerarchico	62,5		
Perdita di informazione (%)			
Punteggio gerarchico	-9,1		2,73 (5,84) b
Figura di Rey-Osterreith			
Copia	36	0-36	32,41
Richiamo ritardato	27,5		14,74

Sopra la media del campione di controllo.

b Media ± D.S. del campione di controllo

Sulla base delle loro caratteristiche morfologiche, le fasi A nel sonno umano sono classificate in sottotipi A1 (caratterizzato da tracciato EEG sincronizzato), sottotipi A2 (tra cui un'equilibrata mescolanza di sincronia e desincronia delle EEG), e sottotipi A3 (per lo più composti di caratteristiche di EEG desincronizzato). Il tempo CAP è la somma temporale di tutte le sequenze CAP.

Il rapporto percentuale del tempo CAP rispetto al dormire è riferito come il tasso CAP. La quota CAP può essere misurato nel sonno non-REM totale e nelle singole fasi non-REM.

3. Risultati

La tabella 2 mostra i risultati ottenuti per i tradizionali parametri del sonno.

La struttura del sonno del nostro soggetto, in termini di induzione del sonno e mantenimento, così come la durata del sonno non-REM e REM, erano normali.

La tabella 3 mostra i dati ottenuti da analisi microstrutturale del sonno (parametri CAP).

Un aumentato quota di CAP era osservato in due notti consecutive

La percentuale di quota CAP era 7-8 unità di Deviazione Standard sopra quella osservata

Tabella 2
Risultati macrostrutturali del sonno

	Controlli (n = 10)	Night 1-Notte 2
Latenza del sonno	16 (14)	20-12
Tempo di sonno totale	455 (33)	448-472
Efficienza del sonno	91 (7)	89,6-94,4
WASO	12 (8)	18-7
Fase 1 NREM	21 (12)	14-25
Fase 2 NREM	219 (37)	237-233
Fase 3 NREM	36 (13)	32-30
Fase 4 NREM	61 (16)	66-75
REM	118 (19)	113-109
Latenza REM	76 (20)	87-83

WASO: svegliarsi dopo l'insorgenza del sonno. Deviazioni standard tra parentesi. Tutte le variabili sono espresse in minuti.

Tabella 3
CAP (microstruttura) risultati attraverso il sonno non-REM

	Controlli (n = 10)	Night 1-Notte 2
NREM		
Tasso CAP (%)	31,9 (7)	63,2-64,5
Cicli di CAP (n)	233 (74)	379-384
FASE 1		
CAP quota (%)	38,3 (16,4)	39,3-38,2
FASE 2		
CAP quota (%)	32,6 (6,4)	66,5-70,7
FASE 3		
CAP quota (%)	44 (16,3)	78,3-79,1
FASE 4		
CAP quota (%)	24,4 (11,5)	68,7-69,8
Sottotipi A1 (% delle fasi A)	61,4	68,2-69,1
Sottotipi A2 (% delle fasi A)	27,9	20,4-23,8
Sottotipi A3 (% delle fasi A)	10,7	11,4-7,1

Deviazioni standard tra parentesi.

in un campione di controllo di pari età. Possibili cause della frammentazione del sonno con aumentata quota CAP, come le apnee del sonno o movimenti periodici degli arti (PLM), sono stati esclusi. Infatti, il nostro

soggetto ha avuto un indice PLM = 1,8 nella prima notte e = 1,2 nella seconda notte. L'indice di apnea / ipopnea era di 1,4 e 1,1, rispettivamente.

Nella valutazione della distribuzione dei diversi sottotipi della fase A, il contributo della fase A1 era relativamente aumentato.

4. Discussione

Diversi studi hanno indagato l'ipotesi che il sonno può favorire l'apprendimento e la memoria [6,10,11,19]. Ci sono risultati sperimentali che suggeriscono un ruolo del sonno nella plasticità sinaptica [1]. L'attività neuronale nel sonno REM è sostanzialmente simile a quella osservata nella veglia [9]: neuroni neocorticali piramidali, così come i neuroni dell'ippocampo, sono tonicamente depolarizzati. Nel sonno non-REM, i neuroni neocorticali piramidali sono meno attivi e reattivi rispetto alla veglia o al sonno REM. Essi generalmente accendono singole azioni potenziali o scoppi a intervalli piuttosto regolari, con una lunga dopo-iperpolarizzazione seguente ciascuna depolarizzazione [21,22].

Numerosi ricercatori hanno segnalato aumento del sonno REM negli animali a seguito di una varietà di apprendimento o di esposizione a arricchiti compiti ambientali [1,8]. Studi sugli animali hanno inoltre mostrato cambiamenti nella quantità e architettura del sonno non-REM nelle stesse condizioni sperimentali. Un aumentato numero di episodi con transizione di sonno non-REM a sonno REM (stati transazionali del sonno) correlato positivamente con l'acquisizione di un compito [13,20].

Gli studi sugli umani, basati su diverse metodologie, hanno in generale sostenuto la relazione tra sonno e prestazione della memoria[14]. Sia il sonno REM e non-REM hanno dimostrato di essere coinvolti nel funzionamento della memoria umana [16].

In particolare, è stato affermato che il primo sonno, dominato dal sonno ad onde lente (SWS, stadio 3 e 4 non-REM), è specificamente legato al consolidamento della memoria dichiarativa, mentre l'ultimo sonno,

in cui REM prevale, è necessario per la memoria non dichiarativa (processuale) [17,18].

Una recente prova fornisce supporto parziale a questa distinzione. Per esempio, l'aumento di EEG fusiformi è stato riportato dopo una formazione estesa in un compito di apprendimento verbale [7]. Tuttavia, anche un classico compito procedurale, quale l'apprendimento del labirinto è stato dimostrato aumentare la fase 2 non-REM e EEG fusiformi nel sonno successivo [16]. Inoltre, Walker e altri [26] riportarono che la fase 2 non-REM, che è particolarmente ricca in EEG fusiformi, è correlata positivamente con l'acquisizione di un'abilità motoria.

Presi insieme, questi dati sottolineano l'importante contributo del sonno non-REM per la prestazione della memoria. La valutazione quantitativa di oscillazioni EEG di sonno spontaneo periodico rappresenta un importante contributo alla neurofisiologia clinica umana per l'indagine del sonno non-REM. L'approccio classico alla macrostruttura del sonno può non riuscire a riconoscere questi cambiamenti microstrutturali di EEG. Negli ultimi anni, alcuni autori hanno individuato il CAP che è coinvolto nell'organizzazione strutturale del sonno non-REM [23].

Il nostro studio mostra il possibile ruolo della microstruttura del sonno in individui con memoria superiore e fornisce ulteriore sostegno al legame tra il sonno non-REM e la memoria dichiarativa. Il grande aumento del tasso di CAP nel nostro soggetto fornisce un'ulteriore prova del rapporto tra il sonno non-REM e la memoria. Nella valutazione della distribuzione dei differenti sottotipi della fase A, il contributo della fase A1, il componente di CAP connesso alla realizzazione e mantenimento di sonno ad onde lente [5], era relativamente aumentato nel nostro memorizzatore superiore. Onda lenta e fusi del sonno durante il sonno non-REM sembrano generare le condizioni per aumentare l'efficacia sinaptica inducendo il potenziamento a lungo termine e per consolidare tracce di memoria acquisite durante la veglia [22]. Sequenze di complessi K e scoppi di onde lente caratterizzano i sottotipi A1 del CAP. I

sottotipi A1 coincidono con le oscillazioni lente inducendo progressivo aumento dell'ampiezza del segnale EEG collegato alla costruzione e mantenimento del sonno profondo non-REM[3]. I nostri dati rafforzano la prova dell'importante contributo del sonno non-REM per le prestazioni della memoria per mezzo dei vari tipi di oscillazioni di SWS favorendo la plasticità del cervello [14].

Il rapporto tra il sonno non-REM e la prestazione della memoria è anche supportato da prove farmacologiche negli esseri umani. La maggior parte delle droghe antidepressive, che riducono drasticamente la quantità di sonno REM, non induce nessun effetto deleterio sulla memoria [25]. Interessantemente, i composti ipnotici che riducono le fluttuazioni periodiche del risveglio misurato come CAP, influiscono sulla memoria e l'apprendimento [24].

In conclusione, la presente indagine aggiunge un'altra linea di prova, derivata dalla insolita zona delle abilità "eccezionali". L'osservazione conduce se stessa a interpretazioni diverse: l'insolitamente alto tasso CAP può essere considerato come una firma neurofisiologica di un maggiore consolidamento del carico, o come prova di peculiare organizzazione dei processi cerebrali in un memorizzatore superiore. L'indagine scientifica su individui eccezionalmente dotati può rappresentare un accesso privilegiato a queste domande basiche.

Riferimenti

- [1] J.H. Benington, M.G. Frank, Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity, *Progr. Neurobiol.* 69 (2003) 71–101.
- [2] C. Cipolli, Symposium: cognitive processes and sleep disturbances: sleep, dreams and memory: an overview, *J. Sleep Res.* 4 (1995) 2–9.
- [3] L. De Gennaro, M. Ferrara, M. Bestini, The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the “forerunner” of delta waves? *Neurosci. Lett.* 291 (2000) 41–43.
- [4] L. Ferini-Strambi, A. Bianchi, M. Zucconi, et al., The impact of cyclic alternating pattern on heart rate variability

- during sleep in healthy young adults, *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 99–101.
- [5] F. Ferrillo, M. Gabarra, L. Nobili, G. Schiavi, M.G. Terzano, Comparison between visual scoring of CAP and computerized as442 L. Ferini-Strambi et al. / *Brain Research Bulletin* 63 (2004) 439–442
- assessment of slow EEG oscillations in the transition from light to deep non-REM sleep, *J. Clin. Neurophysiol.* 14 (1997) 210–216.
- [6] W. Fishbein, B.M. Gutwin, Paradoxical sleep and a theory of long-term memory, in: W. Fishbein (Ed.), *Sleep, Dreams and Memory*, vol. 6, Spectrum Publications, New York, 1981, pp. 147–182.
- [7] S. Gais, M. Mollé, K. Helmes, J. Born, Learning-dependent increases in sleep spindle density, *J. Neurosci.* 22 (2002) 6830–6834.
- [8] B.M. Gutwin, W. Fishbein, Paradoxical sleep and memory (I): selective alterations following enriched and impoverished environmental rearing, *Brain Res. Bull.* 5 (1980) 9–12.
- [9] J.A. Hobson, M. Steriade, Neuronal basis of behavioral state control, in: V.B. Mountcastle, F.E. Bloom, S.R. Geiger (Eds.), *Handbook of Physiology, Section 1. The Nervous System*, vol. 4. Intrinsic Regulatory Systems of the Brain, American Physiological Society, Bethesda, 1986, pp. 701–826.
- [10] J.A. Horne, REM sleep-by default? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24 (2000) 777–797.
- [11] J.L. Kavanu, Vertebrates that never sleep: implications for sleep's basic function, *Brain Res. Bull.* 46 (1998) 269–279.
- [12] E.A. Maguire, E.R. Valentine, J.M. Wilding, N. Kapur, Routes to remembering: the brains behind superior memory, *Nat. Neurosci.* 6 (2003) 90–95.
- [13] P. Mandile, S. Vescia, P. Montagnese, S. Piscopo, M. Cotugno, A. Giuditta, Post-trial sleep sequences including transition sleep are involved in avoidance learning of adult rats, *Behav. Brain Res.* 112 (2000) 23–31.
- [14] P. Maquet, The role of sleep in learning and memory, *Science* 294 (2001) 1048–1052.
- [15] L. Parrino, M. Boselli, M.C. Spaggiari, A. Smerieri, M.G. Terzano, Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups, *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 107 (1998) 439–450.
- [16] P. Peigneux, S. Laureys, X. Delbeuck, P. Maquet, Leaning brain. The role of sleep for memory systems, *NeuroReport* 12 (2001) A111–A124.
- [17] W. Plihal, J. Born, Differential effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory, *J. Cogn. Neurosci.* 9 (1997) 534–547.
- [18] W. Plihal, J. Born, Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory, *Psychophysiology* 36 (1999) 571–582.
- [19] J.M. Siegel, The REM sleep-memory consolidation hypothesis, *Science* 294 (2001) 1058–1063.
- [20] C. Smith, Sleep states and memory processes, *Behav. Brain Res.* 9 (1995) 137–145.
- [21] M. Steriade, Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks, *Trends Neurosci.* 22 (1999) 337–345.
- [22] M. Steriade, Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states, in: M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Philadelphia, Saunders, 2000, pp. 93–111.
- [23] M.G. Terzano, L. Parrino, Functional Relationship Between Microand Macro-Structure of Sleep, in: M.G. Terzano, P. Halasz, A.C. Declerck (Eds.), *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*, Raven Press, New York, 1991, pp. 101–119.
- [24] S.M. Troy, I. Lucki, M.A. Unruh, W.H. Cevallos, et al., Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam on memory, learning and psychomotor performance, *J. Clin. Psychopharmacol.* 20 (2000) 328–337.
- [25] R.P. Vertes, K.E. Eastman, The case against memory consolidation in REM sleep, *Behav. Brain Sci.* 23 (2000) 867–876.
- [26] M.P. Walker, T. Brakefield, A. Morgan, J.A. Hobson, R. Stickgold, Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning, *Neuron* 35 (2002) 205–211.
- [27] J. Wilding, E. Valentine, *Superior Memory*, Psychology Press, Hove, 1997.