

Hypnos in endocrinologia: la medicina è il sonno

Sonno e PNEI
g.savoia



Roma AME 2017

Cos'è la PNEI

L'acronimo, sta per

Psico Neuro Endocrino Immunologia

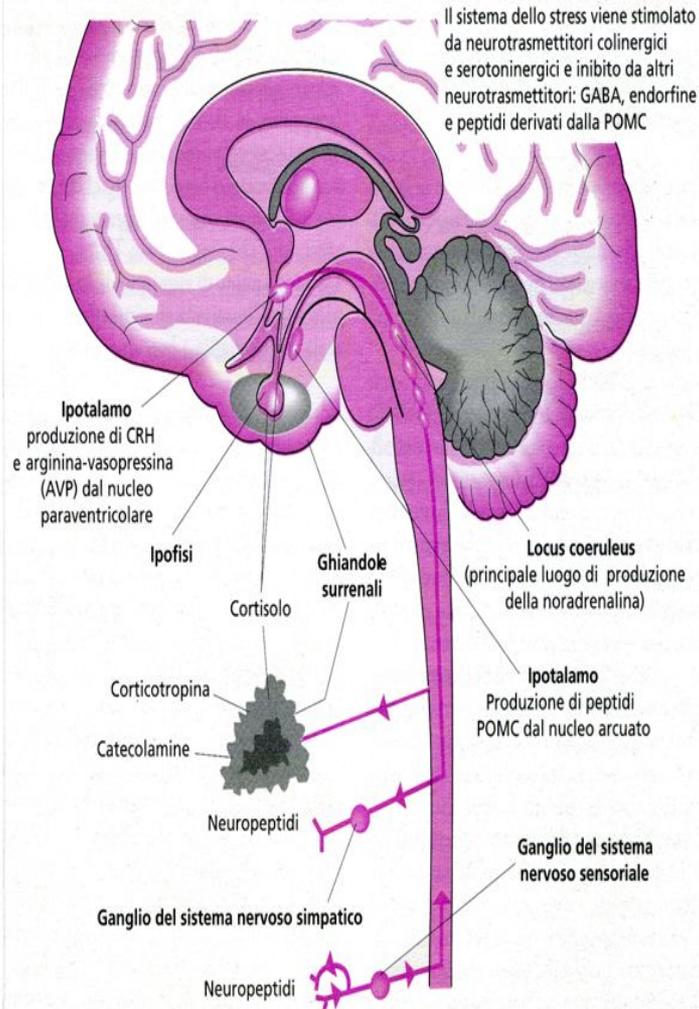
Disciplina scientifica che studia i rapporti di reciproca influenza fra psiche, sistema nervoso, sistema immunitario e apparato endocrino, nelle loro implicazioni fisiologiche e patologiche”.



La PNEI trasforma radicalmente il consueto modo frammentario di concepire l'essere umano e propone una visione unitaria (olistica) dei suoi principali sistemi di comunicazione interna: pensiero, coscienza ed emozioni diventano elementi fluidi e dinamici, direttamente implicati in ogni processo nervoso, endocrino e immunitario

HANS SELYE (1936) Sindrome Generale dell'Adattamento

IL SISTEMA DELLO STRESS



Il sistema dello stress è organizzato in due bracci che si attivano contemporaneamente

● **braccio nervoso** → circuito *locus coeruleus*-simpatico-midollare surrenalica → **catecolamine stress acuti**

● **braccio chimico** → asse ipotalamo-ipofisi-corticale surrenalica → **cortisolo stress cronici**

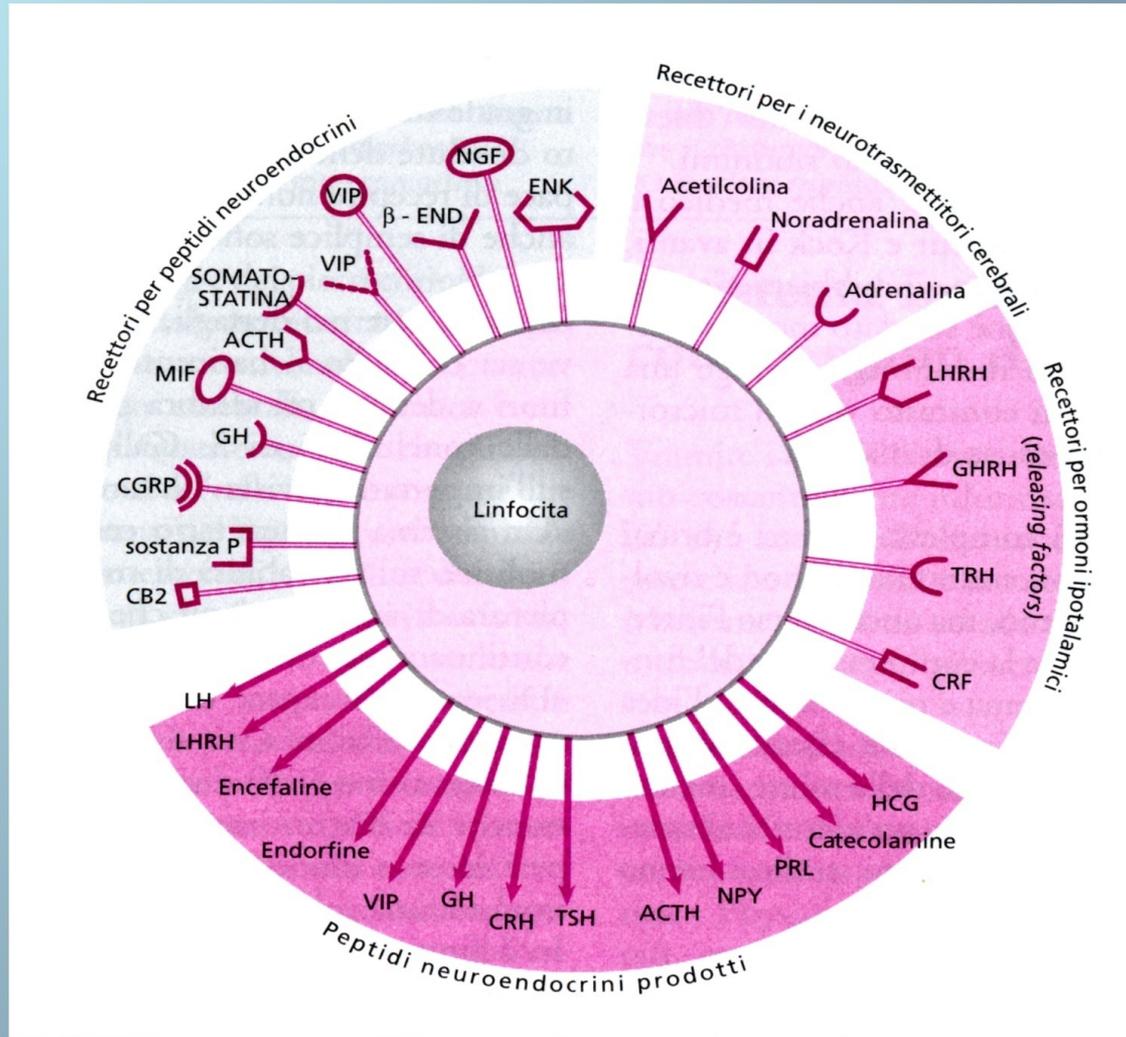
Selye si rese conto che la percezione di un evento stressante determinava l'attivazione del sistema nervoso vegetativo simpatico, modificazioni del sistema endocrino e un comportamento volto all'annullamento dell'evento stesso

ROGER GUILLEMIN (1968) Peptidi del Cervello – TRH
WILYE VALE (1981) CRH

I neuropeptidi devono essere considerati delle molecole psichiche, in quanto non trasmettono solo informazioni ormonali e metaboliche, ma emozioni e segnali psicofisici: ogni stato emotivo (amore, paura, piacere, dolore, ansia, ira), con le sue complesse sfumature chiamate sentimenti, è veicolato nel corpo da specifici neuropeptidi

I neuropeptidi sono i mediatori sia delle informazioni, sia delle emozioni e sono attivi praticamente in tutte le cellule del corpo, nel sistema nervoso, ma soprattutto nel sangue, nel sistema immunitario e nell'intestino

NIELS JERNE (1974) Network Immunitario



ROBERT ADER (1974) Psiconeuroimmunologia

Candace Perth . MOLECOLE ED EMOZIONI 1997

I neuropeptidi e i loro recettori formano una rete per le informazioni all'interno del corpo. Costituiscono un sistema di informazioni con cui dialogano il corpo e la mente.

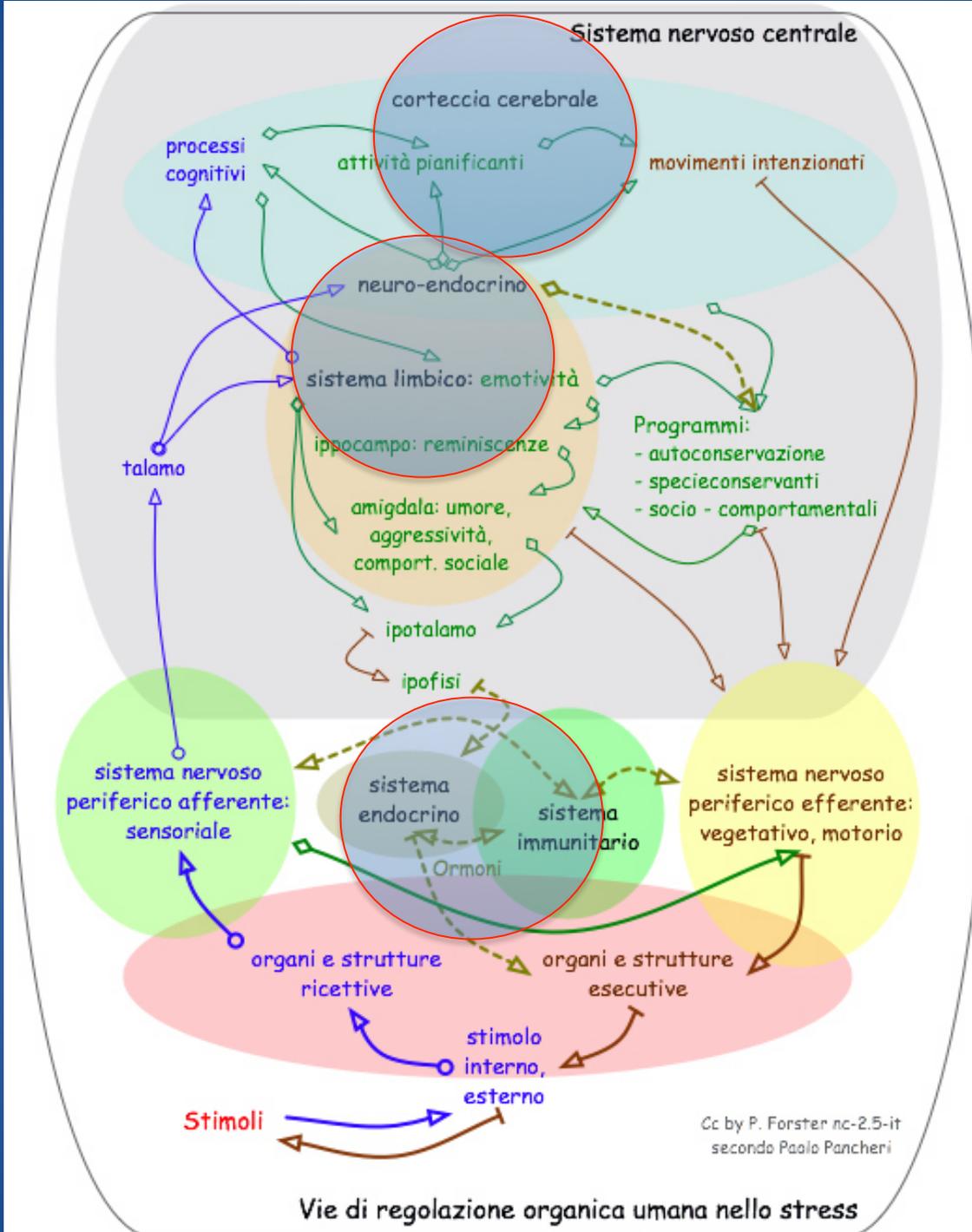
*Costituiscono **cioè** la biochimica delle emozioni*



PNEI

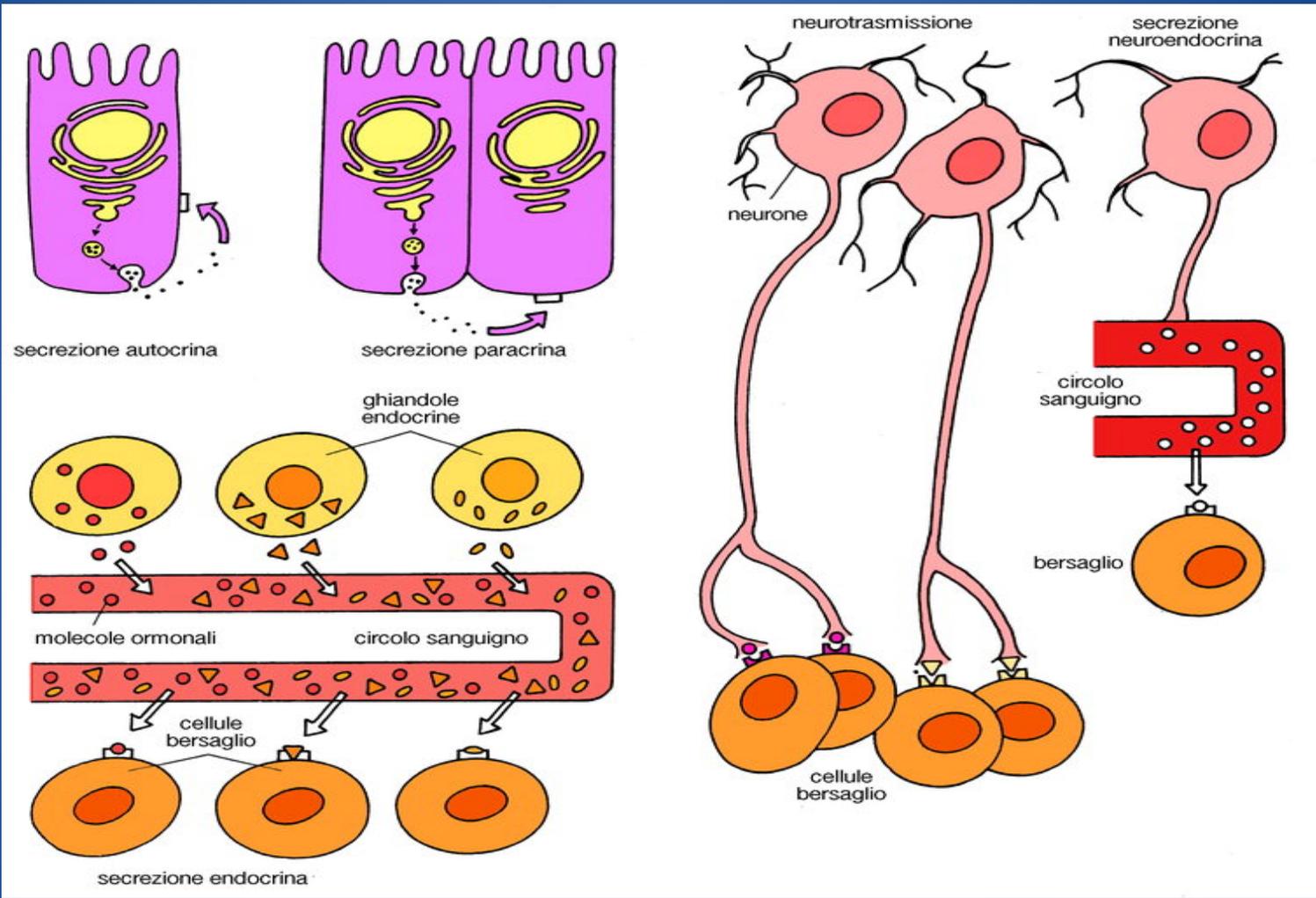


*La Psico –Neuro-
Endocrino-
Immunologia
è il **COMPLICATO
NETWORK**
dell'organismo*



Cc by P. Forster nc-2.5-it secondo Paolo Pancheri

Vie di regolazione organica umana nello stress



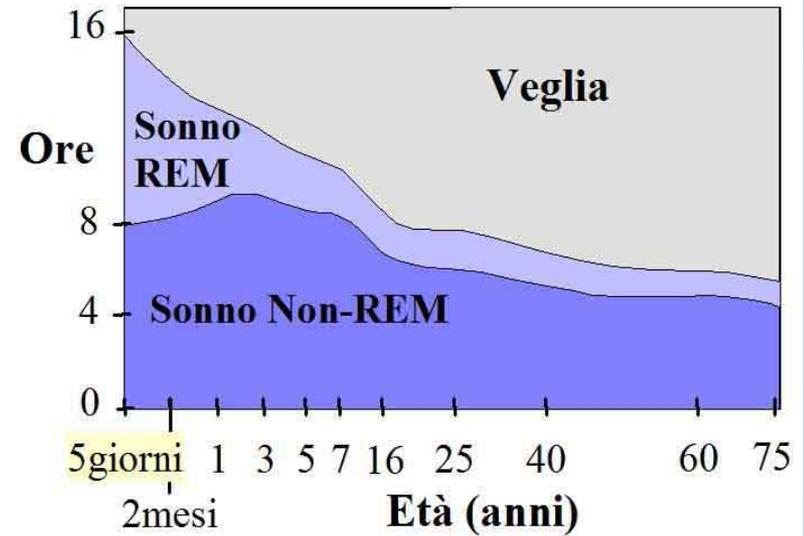
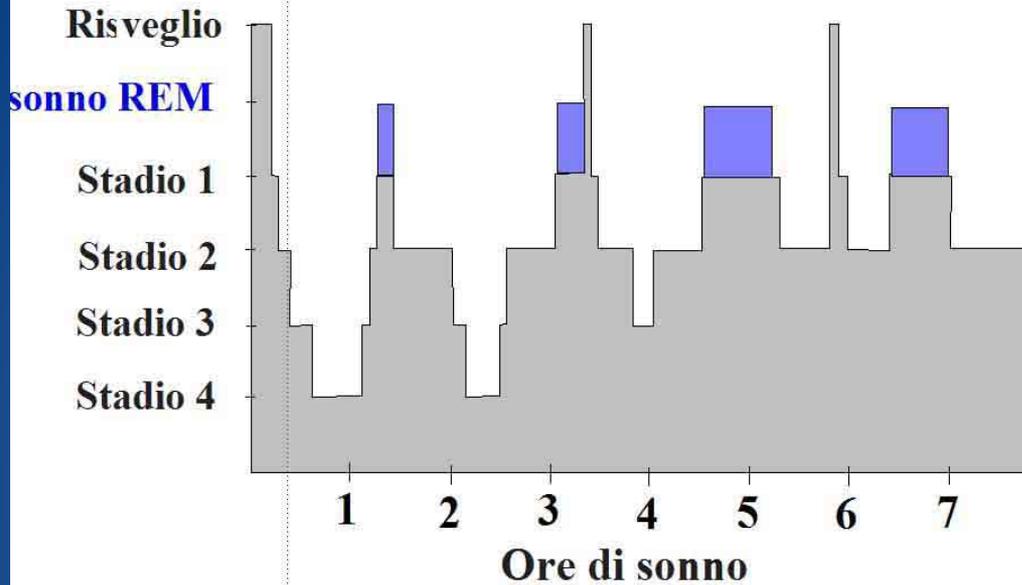


IL SONNO

***IL SONNO HA MOLTECIPLI FUNZIONI,
conservazione dell'energia, consolidamento
della memoria, recupero psico-fisico.
L'ORCHESTRA del sonno è inserita
perfettamente nel grande network P.N.E.I. e
quindi interagisce vicendevolmente con il
sistema nervoso, endocrino ed immunitario.
IL SONNO INFLUENZA I TRE GRANDI SISTEMI
E NE E' DIRETTAMENTE CONDIZIONATO***



E' TUTTA UNA QUESTIONE DI RITMO

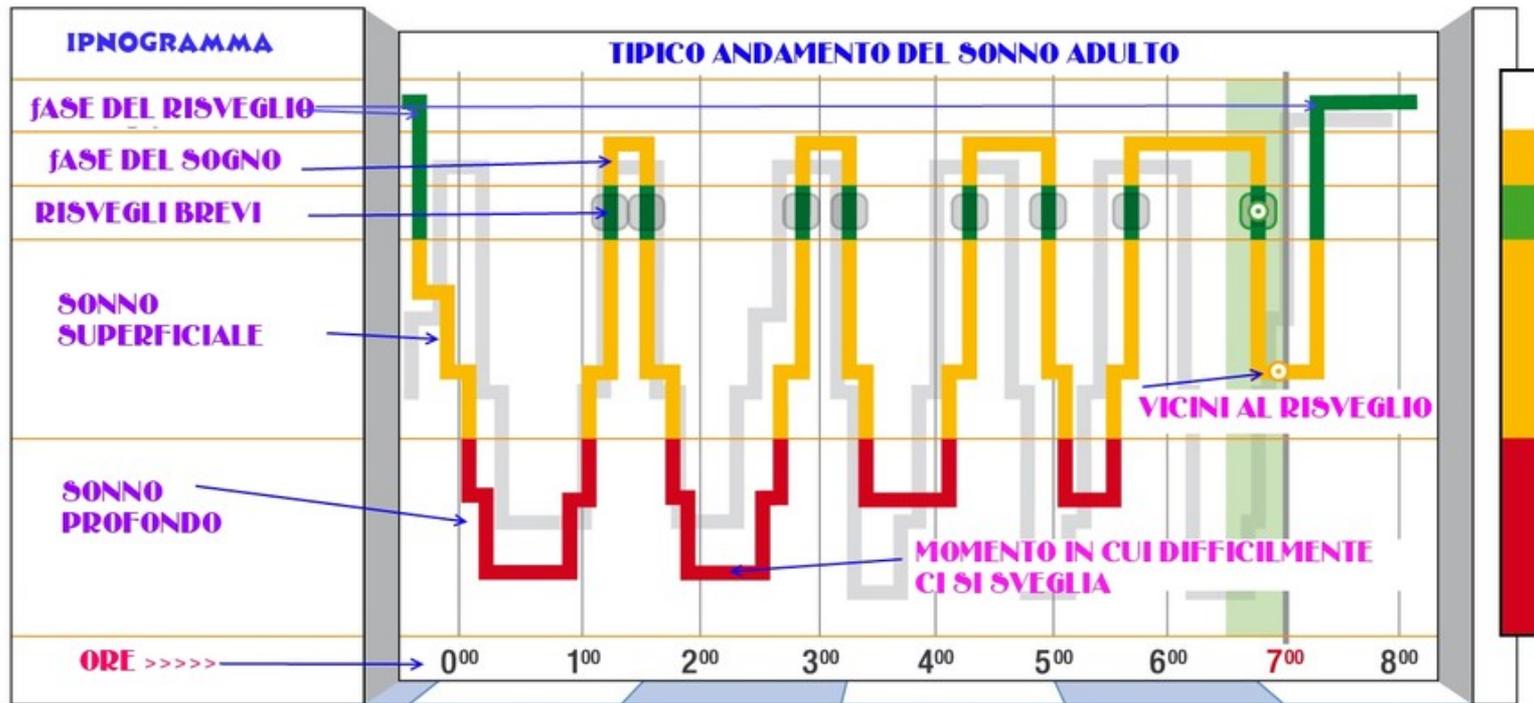


Il sonno è il più importante sincronizzatore di ritmi del nostro organismo

Nel sonno REM l'ECG mostra onde irregolari veloci a basso voltaggio, il cervello consuma molto ossigeno.

Nel sonno non-REM le onde sono lente ad alto voltaggio e questo rivela che molte cellule nervose della corteccia oscillano in sincronia

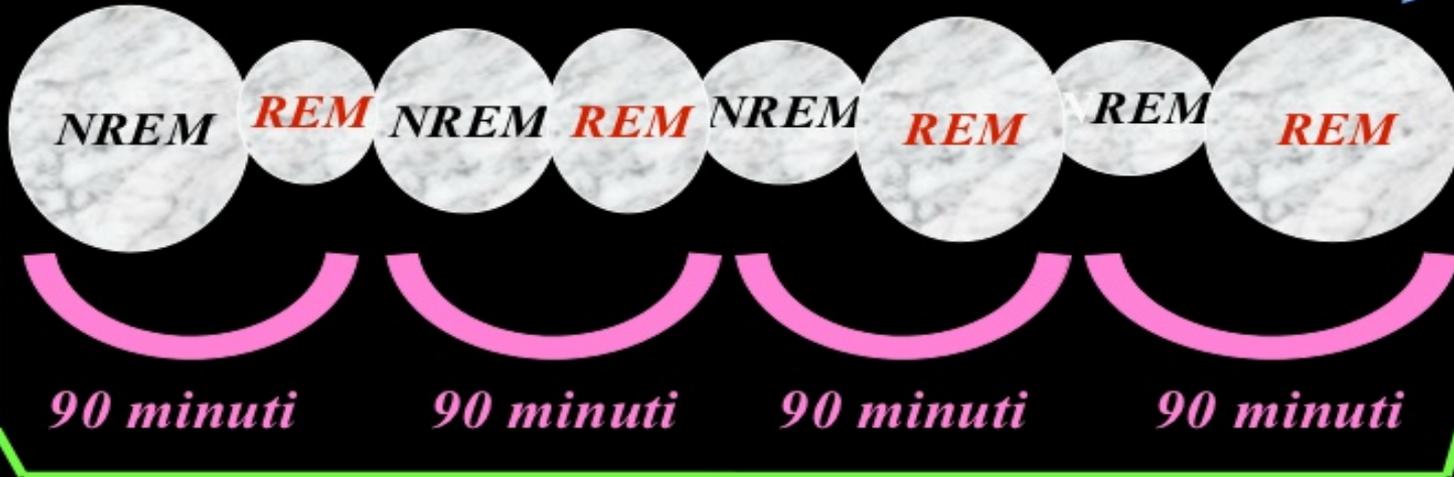




CICLI DEL SONNO

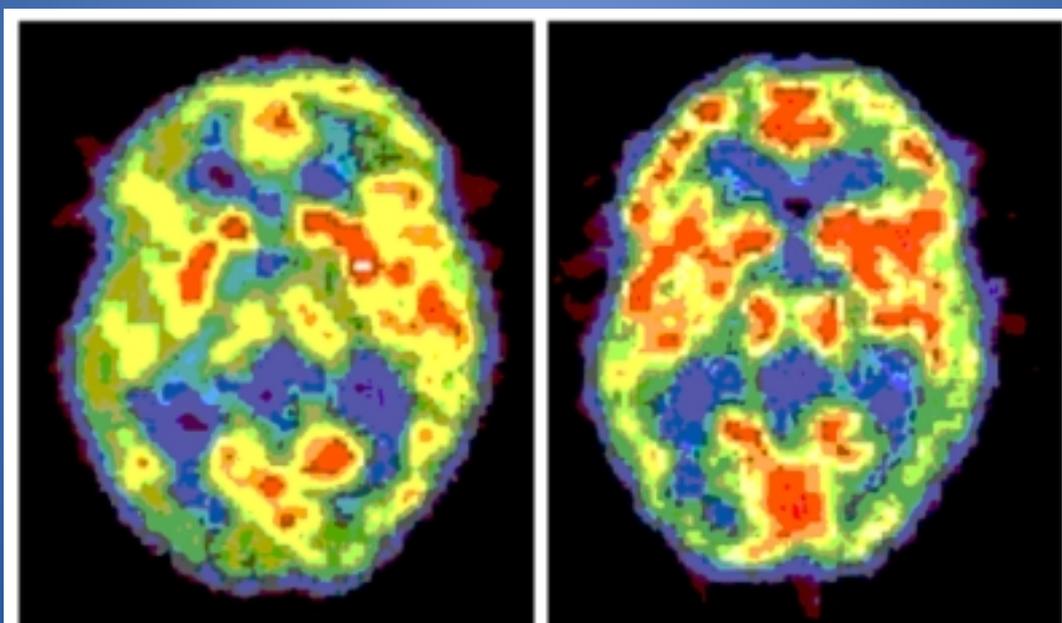
NREM

REM



Un soggetto adulto passa il circa il 75% del tempo in sonno N-REM ed il 25% nella fase REM

Durante il sonno REM il nostro cervello non sembra riposare affatto ed è la fase del sonno in cui si sogna. L'elettroencefalogramma (EEG) presenta onde irregolari, veloci e di basso voltaggio, molto simili a quelle dello stato di veglia. Il consumo di ossigeno del cervello, che è un parametro per misurare l'utilizzo di energia, è più alto durante il sonno REM che nel cervello sveglio. In questa fase del sonno i muscoli del nostro scheletro sono paralizzati (atonia), in quanto le attività dei motoneuroni sono inibite, quindi i comandi del cervello non arrivano a destinazione (ad eccezione dei muscoli dell'orecchio interno e di quelli che muovono gli occhi che sono molto attivi).



NREM

REM

■ = least active

■ = most active

Durante le fasi di veglia prevalgono le attività dei neuroni orexinegici, catecolaminergici, dell'acetilcolina, dell'istamina e della serotonina. L'attività dei neuroni serotonergici diminuisce progressivamente andando dalla veglia alle fasi del sonno non REM e quindi a quelle del sonno REM durante il quale è minima, per poi risalire alla fine di questo. Il sistema GABAergico è il grande protagonista dell'induzione del sonno e del sonno non REM, la sua attività è inibita durante il sonno REM e naturalmente durante la veglia. I nuclei acetilcolinergici sono maggiormente coinvolti durante il sonno REM, specie nella sua fase iniziale, mentre nella fase terminale prevale l'attività dei nuclei noradrenergici. Entrambi quest'ultimi sistemi neurotrasmettitoriali sono inibiti durante la fase del sonno non REM.

Sistema nervoso e sonno

Neuroni GABAergici
Melatonina
(Induttori del sonno)

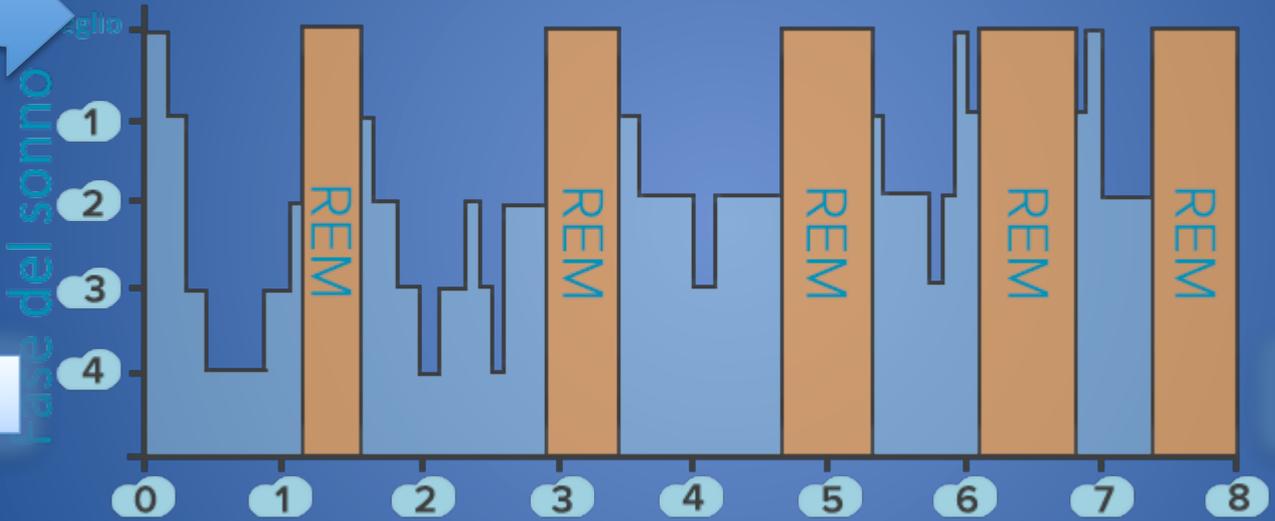


nonREM
SWS

REM

Nuclei VLPO
Adenosina +

Fasi di sonno profondo



VEGLIA

VEGLIA

Ore di sonno

NU.Acetil.

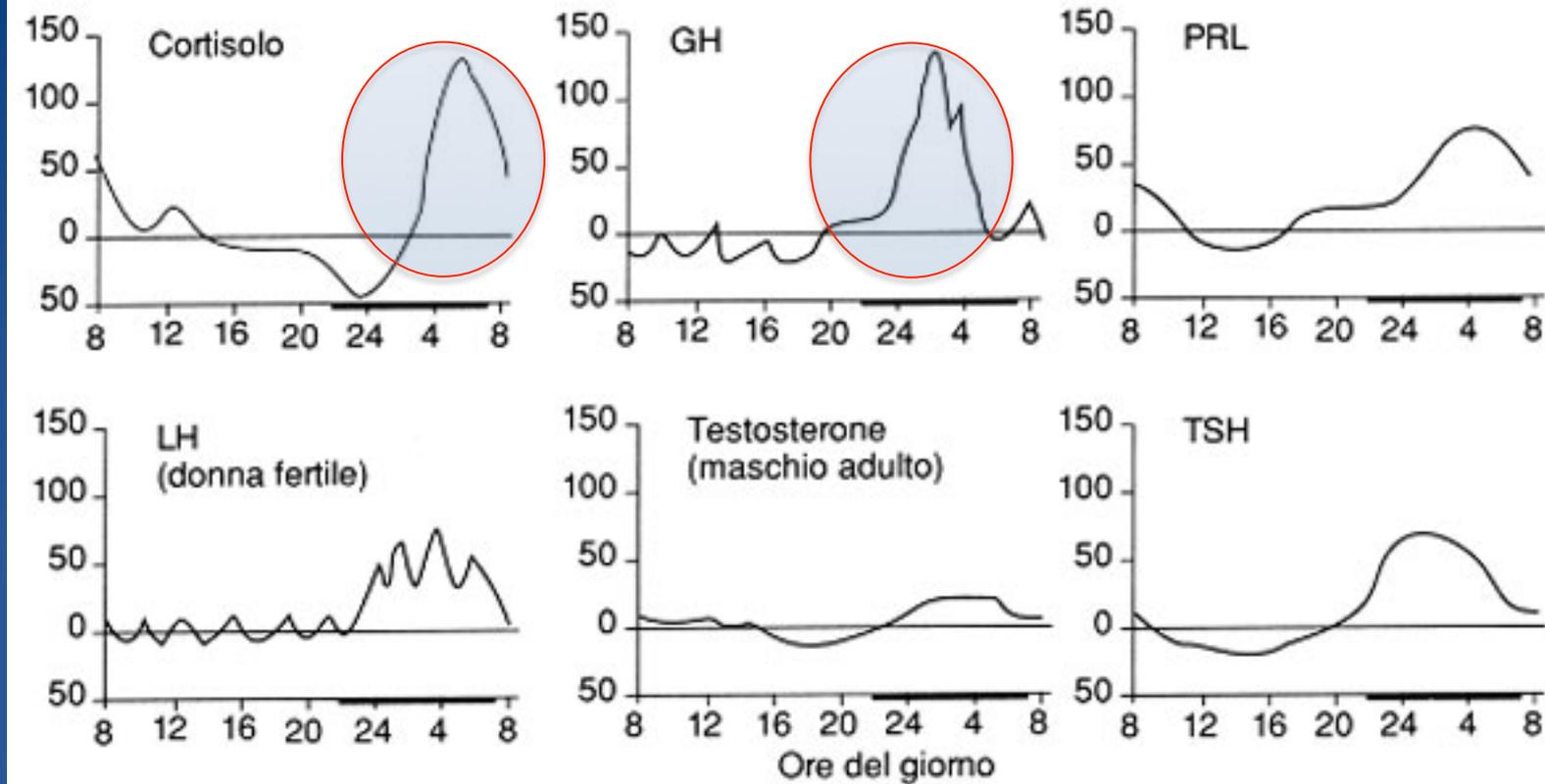
NU.Norad.

Neuroni orexinergici
Neuroni Catecolaminergici
Acetilcolina
Istamina
Serotonina



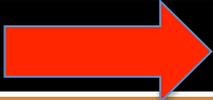
Naturalmente anche il sistema endocrino ed il sonno interagiscono reciprocamente. Durante le diverse fasi del sonno vengono liberati molteplici ormoni, che a loro volta influenzano il sonno nei suoi vari aspetti: il tempo di induzione, l'alternanza REM-NREM, il livello di profondità, la continuità e la durata.

Sistema endocrino e sonno

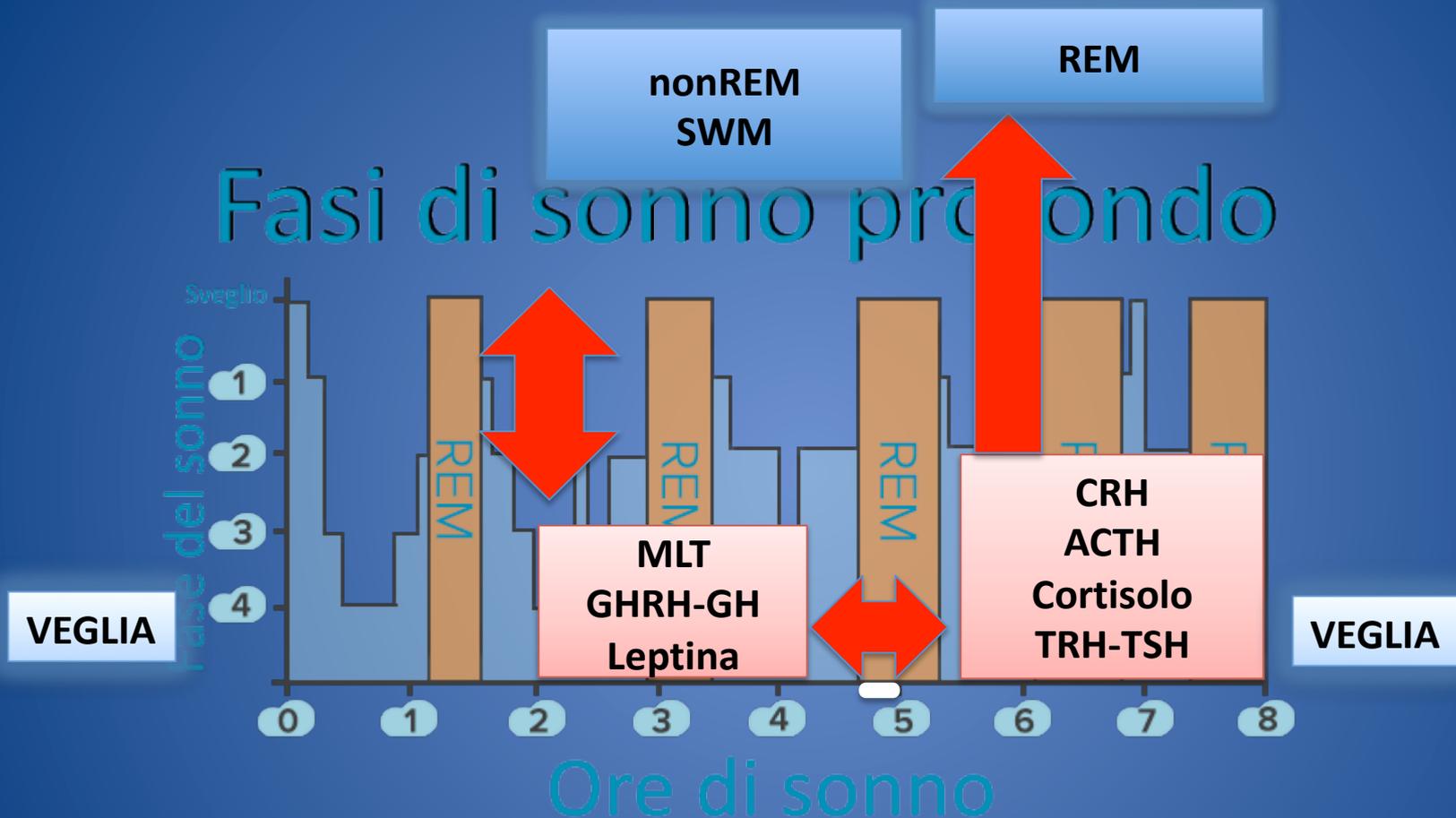


Nel sonno vengono rilasciati molti ormoni a circadianità prevalentemente notturna: tra questi la melatonina, il GH, la leptina (con zenit nella prima parte della notte con prevalenza di fasi NREM), mentre nella seconda parte della notte (dominata dal sonno REM) vengono rilasciati gli ormoni della veglia, come quelli dell'asse CRH-ACTH-CORTISOLO e gli ormoni tiroidei

Different Hormones are produced mainly during Sleep

Hormones		Sleep
Melatonin		1 PART
Ghrh-GH		1 PART SWS
Leptin		1 PART
GHRELIN		1 PART SWS
Testosterone		1-2 PART
Prolactin		MIDDLE – 2 PART
TH1 - Cytokines		1 PART
TH2 – TH17 Cytochines		2 PART
CRH-ACTH-Cort-SOMATOSTATIN		2 PART –MORNING HOURS

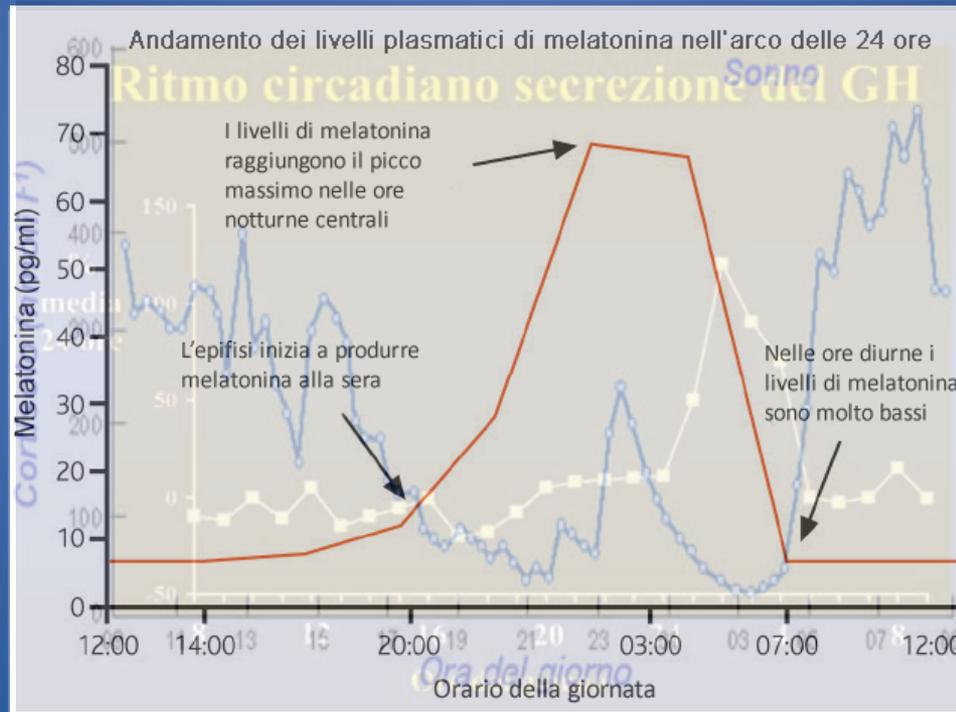
Fasi di sonno profondo



L'asse ormonale GHRH-GH e melatonina predomina nella prima parte della notte e si alterna nelle sue funzioni con l'asse CRH-ACTH-CORTISOLO, che è maggiormente espresso insieme all'asse TSH-TRH nella seconda parte della notte e durante la prima parte del giorno.

La melatonina, neuroormone prodotto dalla ghiandola pineale durante la notte con uno zenit tra le 2 e le 4: è il grande regolatore dei ritmi circadiani, protagonista dell'induzione del sonno (riduce il tempo di addormentamento) mediante effetti diretti sulle aree sonnogeniche ed effetti indiretti mediati dalla riduzione della temperatura corporea, dall'azione positiva sul sistema del GABA, sul parasimpatico e di inibizione del simpatico e del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori

Il cortisolo, l'ormone dello stress e della veglia per eccellenza, favorisce i risvegli notturni, la frammentazione e la superficializzazione del sonno (stimola le fasi del sonno 1-2 nonREM, mentre inibisce le fasi del sonno lento o SWS) e riduce il tempo totale dedicato al sonno.



Altro grande protagonista della fase del sonno ad onde lente da cui viene stimolato (SWS-fasi 3-4 del sonno non REM) è l'ormone della crescita (GH). L'ormone a sua volta potenzia la fase del SWS ed in parte la fase REM a discapito della fase non REM del sonno così detto superficiale (fasi 1-2 del sonno nonREM)

Il sistema immunitario beneficia degli effetti del sonno, che regola la circadiana alternanza tra *immunità cellulo-mediata TH1, umorale TH2 (che si inibiscono a vicenda) e la TH17.*

La TH1 (infezione intra-cellulari virali, patologie neoplastiche) si sviluppa prevalentemente nella **prima parte** della notte (in cui è maggiormente prevalente il sonno NREM nelle fasi 3-4) ed è stimolata dagli ormoni GH e melatonina.

Quella TH2 (infezioni extra-cellulari parassitarie) si espleta prevalentemente durante la **parte finale** della notte e durante le ore diurne e viene stimolata dal cortisolo e dalla vit.D.

Il ramo TH17 (infezione extra-cellulari fungine e batteriche) secernente l'IL6 svolge la propria attività specialmente nella **primissima parte** della notte (attivato dall'induzione del sonno e dalle fasi non REM del sonno superficiale) e nella **seconda parte** del sonno (stimolato dalla fase REM) mentre presenta una minima attività nella fase del sonno SWS ed all'alba (inibito dal picco di cortisolo).

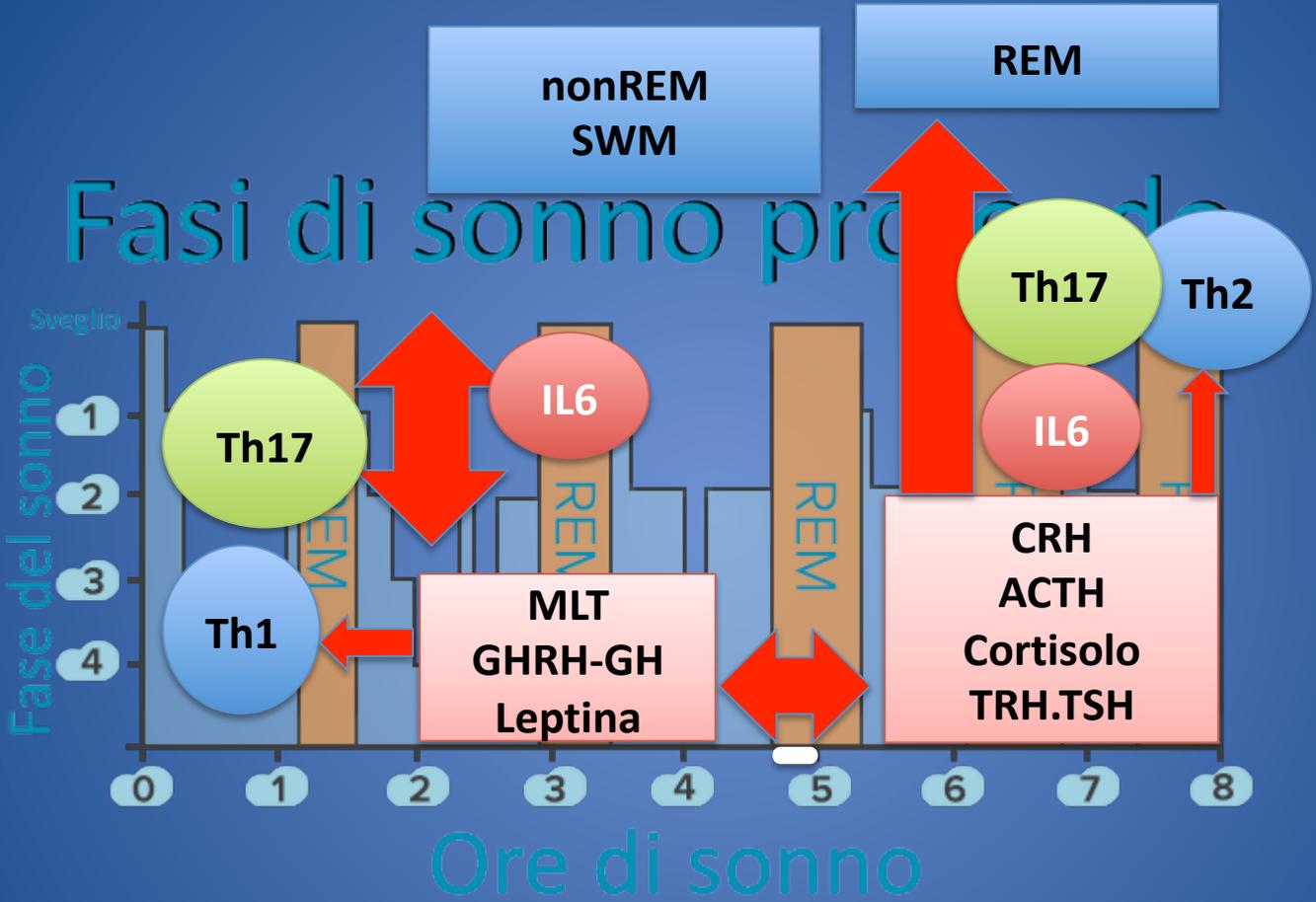
Sistema immunitario e sonno

Il sonno risente degli effetti fisiologici del sistema immunitario, in quanto le citochine *pro-infiammatorie* svolgono effetti ipno-inducenti, mentre quelle *anti-infiammatorie* esercitano effetti opposti. Tra le varie citochine, una delle più studiate in relazione alle sue interazioni con le fasi del sonno, è l'**IL6**.

L'IL6 segue un ritmo circadiano di tipo bifasico, con due nadir intorno alle 9 ed alle 21 e due zenit intorno alle 4 ed alle 19. La citochina viene inibita dal sonno profondo NREM (FASI 3-4), mentre viene stimolata dall'induzione del sonno, dalle fasi superficiali del sonno NREM (FASI 1-2) e soprattutto dal sonno REM (per effetto delle catecolamine).

Immunology	Sleep	Hormones
TH1	1 PART (3/4 Phase)	GH Melatonine
TH2	2 PART -MORNING HOURS	Cort. – Vit D
TH17	1 PART – 2PART	
IL6	+ NREM Phase 1-2 – NREM Phase 3-4 + REM	+ Catecolamine - Cort

Sistema immunitario e sonno





ORCHESTRA PNEI

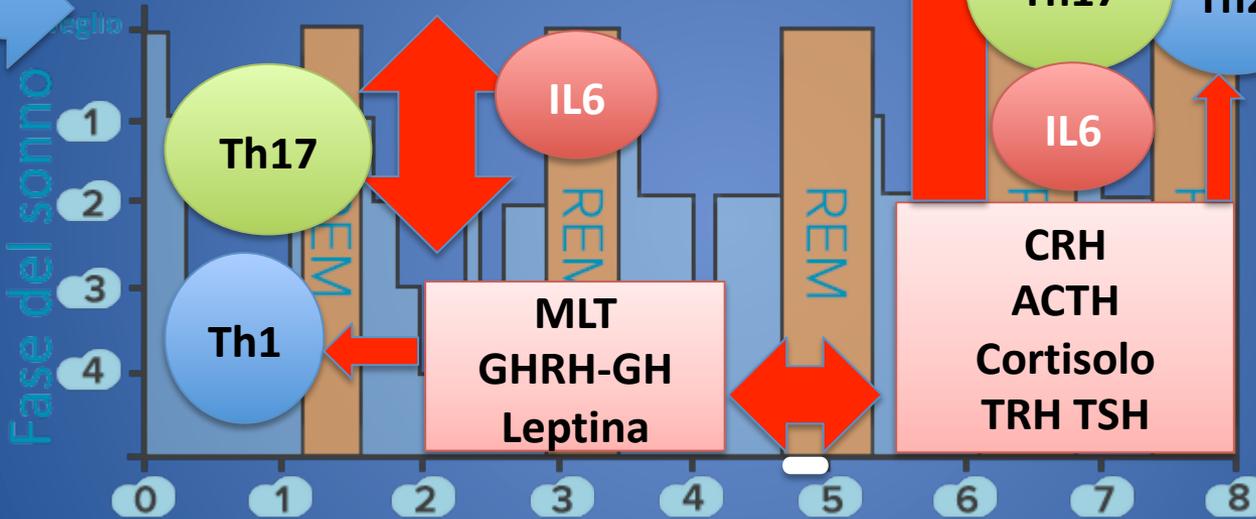
Neuroni GABAergici
Melatonina
(Induttori del sonno)



nonREM
SWM

REM

Fasi di sonno prodotte



Neuroni orexinergici
Neuroni Catecolaminergici
Acetilcolina
Istamina
Serotonina



NU.Acetil.

NU.Norad.



Dell'orchestra PNEI fino ad adesso abbiamo parlato delle partiture dei singoli gruppi di strumenti con il SN "direttore d'orchestra", ma qual è l'effetto finale della sinfonia?



L'aumento notturno di ormoni come il GH, la PRL, la leptina, è una strategia dell'organismo volta a fronteggiare meccanismi fisiologici che richiedono un grande dispendio di energia (quali accrescimento, riparazione muscolare, risposta immunitaria, proliferazione cellulare).

Questi sistemi (es. quello del GHRH-GH) hanno il sopravvento nel sonno profondo non REM e contribuiscono ai meccanismi di riparazione, mentre nel sonno REM prendono il sopravvento sistemi di allerta allo stress, di attività (CRH-Cortisolo, TRH-TSH). Gli ormoni secreti hanno varie attività immunomodulatorie, favorendo sia i TH1 che i TH2 e TH17.

Il sistema immunitario citotossico prevale nelle ore di veglia e nel sonno REM, mentre il sistema immunitario pro-infiammatorio prevale nelle fase di sonno profondo o NREM. Una delle ipotesi proposte per spiegare questo, prende in considerazione il fatto che l'infiammazione provoca una grande quantità di stress ossidativo e la presenza di melatonina durante i periodi di sonno potrebbe contrastare attivamente la produzione di radicali liberi durante questo periodo.

Grazie della pazienza