UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

Correlati neurali dell'esperienza che definiamo "sogno". Un affondo in letteratura per esplorare un'ipotesi funzionale.

Neural correlates of the experience we call "dream". A lunge in the literature to explore a functional hypothesis.

Relatore

Professore

Nicola Cellini

Laureando

Fabio Dalla Costa

Matricola n° 2055474

Anno accademico 2024/2025

INDICE

INTRODUZIONE **5**

CAPITOLO 1 – IL SONNO **7**

1.1 DEFINIZIONE 7
1.2 METODI DI INDAGINE SUL SONNO 7
1.2.1 Polisonnografia *8*
1.2.2 Attigrafia *10*
1.2.3 Strumenti di valutazioni soggettive del sonno *13*
1.3 NEUROFISIOLOGIA DEL SONNO 17
1.3.1 Stadio 1 (N1) *18*
1.3.2 Stadio 2 (N2) *18*
1.3.3 Stadio 3 e 4 (N3) *19*
1.3.4 Sonno REM *20*
1.3.5 Struttura delle fasi del sonno *20*
1.4 CORRELATI NEURALI DEL SONNO 22
1.4.1 Sistema Reticolare Attivante Ascendente *22*
1.4.2 Sistema Ipotalamico del Sonno *23*
1.4.3 Flip-flop Switch tra ARAS e HSS *23*
1.4.4 Sistema generatore del sonno REM *24*
1.4.5 Nucleo Soprachiasmatico *25*

CAPITOLO 2 – LE FUNZIONI DEL SONNO **27**

2.1 CORNICE TEORICA 27
2.2 APPRENDIMENTO E MEMORIA 28
2.3 RIPRISTINO DELL'ENERGIA CEREBRALE 30
2.4 SINTESI MACRO-MOLECOLARE 32
2.5 SISTEMA IMMUNITARIO 34
2.6 RIDUZIONE DEL CONSUMO CALORICO 36
2.7 DISINTOSSICAZIONE NEURALE 38

CAPITOLO 3 – I SOGNI **43**

3.1 EXCURSUS STORICO E METODI DI INDAGINE SUI SOGNI 43
3.2 NEUROFISIOLOGIA DEI SOGNI 45
3.3 FUNZIONI DEI SOGNI 50
3.3.1 Funzione mnestica *51*
3.3.2 Funzione di elaborazione emozionale *55*
3.3.3 Funzione evolutiva *57*

DISCUSSIONE **61**

BIBLIOGRAFIA **65**

INTRODUZIONE

Il tema dell'utilità del sonno è ancora controverso e dibattuto. A cosa serve? Ha (solo) prerogative universali od ogni individuo ha le proprie peculiarità dipendenti dalle esperienze più o meno recenti nel tempo? I sogni hanno un'utilità anch'essi? Come si generano e perché? Queste sono alcune domande che mi hanno spinto ad indagare sul sonno e, nello specifico di questa rassegna, sulla funzionalità dei sogni.

I sogni (e il sonno in generale) hanno sempre affascinato e influenzato la mente e i discorsi di persone e artisti, da opere teatrali come nella commedia di Shakespeare "La tempesta" del 1611 ("Siamo fatti della stessa sostanza dei sogni, e nello spazio e nel tempo di un sogno è raccolta la nostra breve vita"), a teorie psicologiche come nell'opera di Freud "L'interpretazione dei sogni" (1899), fino a più recenti composizioni: *"...e nel silenzio delle notti, con gli occhi stanchi e l'animo gioioso, percepire che anche il sonno è vita e non riposo..."* e *"Penso che un sogno così non ritorni mai più, mi dipingevo le mani e la faccia di blu, poi d'improvviso venivo dal vento rapito, e incominciavo a volare nel cielo infinito… Ma tutti i sogni nell'alba svaniscon perché, quando tramonta la luna li porta con sé…"* citando rispettivamente Giorgio Gaber ("Quando sarò capace di amare") e Domenico Modugno ("Nel blu di pinto di blu").

Riportando un'esperienza personale, un giorno, nel periodo in cui studiavo per preparare un esame e organizzavo le idee per elaborare la mia tesi, mi sono svegliato nel cuore della notte con la sensazione che la fisiologia e le reazioni biologiche alle esperienze esterne ed interne (antecedenti e, quindi, causali) portassero a generare immagini, pensieri e storie "assurde", irreali, atemporali, a-fisiche (conseguenti) durante il periodo di sonno. Questo mi è successo probabilmente perché ero condizionato dalla recente fase di preparazione all'esame di Psicologia del Pensiero e del Ragionamento in cui ho imparato che il sonno aiuterebbe il *problem solving* creativo (Sio et al, 2013), portando alla luce come nella storia ci furono casi eclatanti di creatività e innovazione: l'ispirazione per il riff di *"I'Can't Get No"* venne in mente a Keith Richards dei Rolling Stones durante il sonno e Mendeleev riporta di avere letteralmente "sognato" la sua tavola periodica degli elementi, per citare due esempi.

Con l'idea di valutare questa mia sensazione "creativa" ho cercato degli studi che supportassero o falsificassero questa mia teoria proveniente da un mio ragionamento induttivo notturno.

Svegliarsi e dirsi: "che bel sogno che ho fatto!" e girarsi dall'altra parte con la speranza di farne uno simile o continuare lo stesso. Come è spiegabile da un punto di vista fisiologico e neurale? Cosa ci fa provare quella sensazione che ci fa dire che il sogno è stato bello, piacevole, seppur col senno di poi (valutandolo da sveglio) non è stato poi così aggraziato o particolarmente positivo? Così di primo acchito viene da rispondere che probabilmente abbiamo avuto in circolo nel nostro sistema fisiologico delle sostanze (ormoni, neurotrasmettitori, ecc.) che ci hanno fatto "stare bene", che ci hanno fatto provare delle sensazioni ed emozioni piacevoli. Ma la domanda successiva è: per quale motivo avevamo in circolo quelle sostanze? Si pone il dubbio che i sogni siano stati generati da queste sostanze o, in qualche modo viceversa, se i sogni siano stati generati da altro e che abbiano poi influito sulla generazione delle stesse.

Un'ipotesi è che ci siano più parti del cervello che generano sensazioni (di olfatto, tatto, udito, visioni, ecc.) in una sorta di livelli che si intrecciano e si fondono a creare, appunto, l'irrazionalità di un sogno, e che salgono alla coscienza (se così si può definire) nella percezione onirica (Hobson, 2009). Forse la causa sta nelle esperienze pregresse durante lo stato di veglia e/o in ciò che è stato introdotto nel corpo (cibo, aria, vibrazioni, ecc.) e presenti in qualche maniera e forma nelle varie aree cerebrali?

Con i seguenti capitoli si analizza la letteratura presente per portare elementi utili in ottica di risposte alle domande poc'anzi elencate.

Nel primo capitolo si entra nel merito di cos'è il sonno, come si definisce, le metodologie di indagine e come è stato descritto in letteratura.

Nel secondo capitolo si effettua un affondo ulteriore sul sonno, ovverosia ci si addentra sulle funzioni del sonno, che con molta probabilità si possono considerare molteplici essendo che ne sono state teorizzate e supportate scientificamente più di una.

Nel terzo capitolo i sogni saranno l'oggetto di disamina e della ricerca effettuata nella letteratura presente per spiegare cosa si intende e da cosa e come sarebbero generati, per poi presentare lo stato dell'arte riguardante le funzioni dei sogni e quali teorie sono state spese e valide scientificamente. A seguito, si portano delle considerazioni conclusive sull'argomento nella parte finale dell'elaborato.

CAPITOLO 1

–

IL SONNO

1.1 Definizione

Come possiamo definire il “sonno”? La Treccani definisce il sostantivo, dal latino sŏmnus, come uno stato e periodo di riposo fisico-psichico dell’uomo e degli animali, caratterizzato dalla sospensione totale o parziale della coscienza e della volontà e accompagnato da sensibili modificazioni funzionali (diminuzione del metabolismo energetico, riduzione del tono muscolare, della frequenza del polso e del respiro, della pressione arteriosa, ecc.), di fondamentale importanza nel ristoro dell’organismo. (…). Desiderio, bisogno di dormire; lo stato fisico-psichico che di ciò è conseguenza e indizio… (…). Stato di quiete, di riposo e silenzio, derivante dalla cessazione di ogni attività e di ogni forma di vita esteriore (…); anche per indicare o simboleggiare la cessazione totale della vita fisica.

Il sonno, se con iniziale generalmente maiuscola, si intende una personificazione del sonno, rappresentata in vari modi nella letteratura e nell’arte delle varie epoche: un giovane nudo e alato nell’antica Grecia, un fanciullo vestito di cappuccio e mantello in età romana, una persona dormiente nell’arte cristiana e, dal 16° sec., anche un genietto alato (Treccani). Nei secoli passati il sonno è stato impersonificato con Morfeo (gr. *Μορφεύς*): nella mitologia greca, divinità dei sogni. È uno dei mille figli di Ipno (il Sonno); alato, compare in forme umane agli uomini addormentati.

1.2 Metodi di indagine sul sonno

Ad oggi, per lo studio del sonno sono disponibili varie tecniche, da autoreferenziali a più oggettive. Le tecniche auto-referenziali consistono in questionari che possono essere somministrati in specifici momenti nell’arco della giornata a seconda dell’obiettivo per cui sono stati costruiti, in alternativa possono essere anche auto-somministrati (Gehrman et al., 2002). Le tecniche oggettive riguardano la rilevazione di vari parametri elettrofisiologici

durante lo stato di sonno o, nel caso per esempio dell'attigrafia, della giornata intera (*Ibidem*). Nei prossimi paragrafi si descrivono i metodi più utilizzati come la polisonnografia, l'attigrafia e i questionari.

1.2.1 Polisonnografia

La polisonnografia (PSG) è un esame non invasivo composto da più indicatori. È un metodo che indaga su molteplici parametri del corpo e del cervello permettendo di trasporre in dati un quadro generale dell'attività fisiologica (Bloch, 1997). Gli strumenti principali sono l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettrooculogramma (EOG) e l'elettromiogramma (EMG); altresì, per completare il quadro, si utilizzano l'elettrocardiogramma (ECG) e strumenti che rilevano la respirazione (flusso d'aria e sforzo respiratorio) e la pressione arteriosa. Da questi strumenti si ricavano i fattori discriminanti per la stadiazione del sonno ossia che consentono la divisione in 5 stadi (veglia, N1, N2, N3, REM) del ritmo circadiano sonno-veglia (Geyer et al., 2009), descritti successivamente nel paragrafo inerente alla neurofisiologia del sonno.

La procedura raccomandata per la PSG consiste in un monitoraggio completo per registrare le fasi del sonno, il flusso d'aria, lo sforzo respiratorio, la frequenza e il ritmo cardiaco, la saturazione di ossigeno, i movimenti degli arti e la posizione del corpo (Rundo e Downey, 2019). Questi parametri si rilevano applicando degli elettrodi sul cranio secondo il Sistema Internazionale 10-20 (Jasper, 1958), riportato in Figura 1.1. Attraverso questi elettrodi si possono recuperare informazioni riguardanti l'attività elettrica cerebrale e la presenza (o assenza) di contrazioni muscolari, comprese quelle oculari, e possono essere utilizzati per valutare alcuni eventi respiratori (Berry et al., 2017).

Per il flusso d'aria e lo sforzo respiratorio, due sensori qualitativi rilevano le variazioni di temperatura del respiro inspirato rispetto a quello espirato, le riduzioni del flusso d'aria ≥ 90%, ossia le apnee, le variazioni di pressione durante l'inspirazione e l'espirazione e le riduzioni del flusso d'aria ≥ 30% ossia le ipopnee (Heitman et al., 2002; Redline et al., 2007).

Inoltre, due sensori a cintura per la pletismografia a induttanza respiratoria vengono utilizzati per determinare lo sforzo respiratorio qualitativo nel torace e nell'addome: questi sensori sono utilizzati per determinare i diversi tipi di eventi respiratori, tra cui le apnee ostruttive, le ipopnee ostruttive e le apnee centrali. Non inclusa di routine, la manometria esofagea può essere utilizzata per rilevare quantitativamente l'aumento dello sforzo respiratorio dovuto alla resistenza delle vie aeree superiori, per evidenziare i risvegli correlati

allo sforzo respiratorio che non soddisfano i criteri di punteggio per le ipopnee o le apnee (Rundo e Downey, 2019).

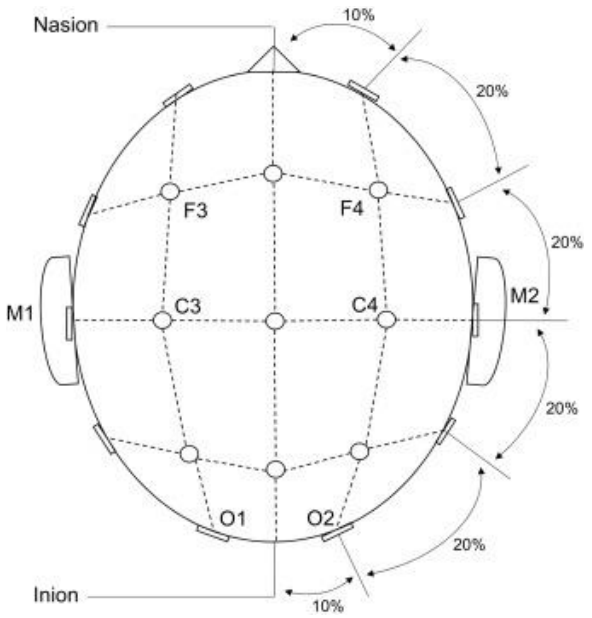

Figura 1.1: Illustrazione del posizionamento degli elettrodi per le derivazioni raccomandate per l'EEG durante la PSG. Sistema Internazionale 10-20 (Jasper, 1958). (Immagine estratta da Rundo e Downey, 2019)

L'ECG prevede il posizionamento di elettrodi sul tronco per monitorare la frequenza e il ritmo cardiaco e, seppur con una singola derivazione, la tachicardia a complessi larghi o stretti, la fibrillazione atriale, il blocco cardiaco significativo e la tachicardia o la bradicardia sostenute sono generalmente facilmente riconoscibili (Rundo e Downey, 2019).

La saturazione dell'ossigeno è ottenuta tramite pulsossimetria ed è utilizzata per aiutare a classificare le ipopnee quando c'è almeno una desaturazione di ossigeno del 3% o del 4% (Berry et al., 2017).

Per l'EMG degli arti, gli elettrodi vengono posizionati sui muscoli tibiali anteriori destro e sinistro per rilevarne il movimento (Rundo e Downey, 2019).

La posizione corporea viene documentata in laboratorio dal tecnico mediante conferma video o utilizzando un monitor collegato al paziente. La registrazione della posizione del corpo è importante nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno, poiché gli eventi respiratori tendono a essere più evidenti durante il sonno supino (McEvoy et al., 1986; Oksenberg et al., 2000).

Seppur non di routine per la PSG, in laboratorio possono essere utilizzate delle misure opzionali che includono il calcolo dei livelli di anidride carbonica per valutare l'ipoventilazione durante il sonno (Sateia, 2014; Boing e Randerath, 2015), un set completo di elettrodi EEG aggiunto agli elettrodi PSG richiesti per valutare eventuali crisi epilettiche legate al sonno (Aldrich e Jahnke, 1991) e ulteriori elettrodi EMG posizionati sui muscoli estensori lunghi delle dita destro e sinistro degli avambracci per identificare la fase REM senza atonia in pazienti sospettati di avere un disturbo del comportamento nel sonno REM o altre parasonnie con movimenti degli arti (Rundo e Downey, 2019).

Attraverso l'esame polisonnografico, è possibile determinare in modo oggettivo variabili del sonno, come la durata del sonno, i marcatori dell'insorgenza del sonno, l'offset del sonno, la latenza del sonno, il numero di risvegli notturni, il tempo di veglia dopo l'inizio del sonno (WASO, dall'inglese *Wake After Sleep Onset*), l'efficienza del sonno e il tempo totale trascorso a letto, oltre, naturalmente, alla determinazione delle fasi alternate durante un episodio di sonno, che culmina nella costruzione dell'ipnogramma (Berry et al., 2017).

Per raggiungere questo obiettivo, la PSG richiede l'elaborazione di molteplici segnali, sia elettrici (ad esempio, l'EEG) che meccanici (ad esempio, la respirazione), che forniscono informazioni sufficienti per aiutare l'analisi effettuata da un professionista formato e certificato. Tuttavia, la PSG non è esente da problemi, soprattutto perché viene comunemente eseguita al di fuori del domicilio del paziente (nel laboratorio del sonno); genera un relativo disagio a causa del numero di elementi collegati al paziente durante la raccolta dei dati; ha costo elevato e necessita di professionisti formati e certificati (Leocadio-Miguel e Fontenele-Araújo, 2021).

È in questo scenario che si inserisce la proposta originale dell'actigrafia (descritta nel paragrafo successivo), che si offre come alternativa a basso costo, meno ingombrante della PSG, con la possibilità di raccogliere più giorni e notti nel reale scenario di sonno dell'individuo, essendo essenziale sia per il monitoraggio a lungo termine dei pazienti sia per lo screening di ampi gruppi di persone (Ancoli-Israel et al., 2015).

1.2.2 Attigrafia

L'attigrafia è una tecnica non invasiva di registrazione del movimento generalmente con strumenti simili all'orologio da polso per misurare il ritmo sonno/veglia, l'attività fisica e i parametri circadiani (Fekedulegn et al., 2020). Per il corretto funzionamento di questa tecnica è fondamentale la compliance di chi sceglie di partecipare a ricerche che la

utilizzano e, pertanto, sceglie di indossare lo strumento attigrafico per più giorni all'esterno del laboratorio (*Ibidem*). Al loro interno i braccialetti presentano dei sensori specifici per i cambiamenti di gravità. Tali accelerometri sono costituiti da elementi piezoelettrici sistemati su uno o tre assi e, in modelli recenti, è incluso anche il giroscopio per misurare le rotazioni (De Zambotti et al., 2024). La loro funzione è di convertire le variazioni di pressione dovute all'accelerazione, ossia ai movimenti corporei, in segnali elettrici espressi in Volt. In alcuni modelli di actigrafo sono contenuti anche dei sensori per la temperatura e per la presenza o assenza di luce. Seppur con un costo relativamente limitato, possono disporre di memorie interne che arrivano a registrazioni fino a 3-4 mesi e con un software di scoring incorporato (*Ibidem*).

Gli accelerometri indossabili, utili per l'indagine del sonno, hanno origini negli anni '90 del secolo scorso quando ci furono i primi studi che hanno visto l'utilizzo di questi strumenti innovativi ed economici rispetto alla PSG. La tecnica si è sviluppata negli anni seguenti e ora si può considerare non solo un mero sostituto della PSG: si presenta come uno strumento interessante per le pratiche di riabilitazione e terapia fisica, nello scenario di malattie e patologie neurologiche che compromettono l'espressione del movimento e la locomozione, oltre che come strumento per esplorare problemi di sonno, compromissione del movimento e dolore concomitanti (Leocadio-Miguel & Fontenele-Araújo, 2021). Ha la prerogativa, inoltre, di poter registrare sequenze temporali lunghe e in ambienti ecologici; nel 1972, Foster e collaboratori descrissero uno dei primi sistemi per il monitoraggio continuo dell'attività locomotoria, sottolineando che questa modalità di raccolta dei dati non avrebbe interferito con la normale vita dei volontari: importanti distinzioni rispetto ai vincoli del già affermato *gold standard* per lo studio del sonno, la polisonnografia di laboratorio (Leocadio-Miguel e Fontenele-Araújo, 2021).

Partendo dal presupposto che il ciclo sonno-veglia può essere dedotto attraverso l'analisi del ritmo di 24 ore dell'attività locomotoria, o ritmo circadiano di riposo-attività, negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi strumenti analitici per descrivere meglio questo ritmo e a metà degli anni 2000 il gruppo del professor Van Someren, dell'Istituto olandese di neuroscienze, ha proposto un approccio conosciuto come metodo non parametrico di analisi del ritmo di attività a riposo (Van Someren, 2000). Questa forma di analisi considera il formato reale del ritmo, che quotidianamente presenta un'improvvisa alternanza tra le fasi di attività di alto livello e di basso livello, legate rispettivamente alla veglia e al sonno. Ciò ha consentito un progresso senza precedenti nella capacità di elaborazione dell'actigrafia, soprattutto perché le variabili che vengono estratte con questo metodo si avvicinano

maggiormente al segnale del ritmo riposo-attività e del ciclo sonno-veglia (van Someren et al., 1996). Secondo la recente proposta di Gonçalves et al. (2015) possiamo addirittura accedere, attraverso un'analisi non parametrica del ritmo di riposo-attività, a indicatori delle componenti circadiane e omeostatiche che controllano il ciclo sonno-veglia, misurando rispettivamente la stabilità del ritmo nell'arco dei giorni, ossia la stabilità inter-giornaliera (*Inter-daily Stability*), e il grado di frammentazione durante la giornata, ossia la variazione intra-giornaliera (*Intra-daily Variability*) (Gonçalves et al., 2015).

Delineati i vantaggi rispetto alla PSG, tuttavia, è possibile misurare ed estrarre le variabili del sonno utilizzando l'attigrafia? Questa è una domanda che ha guidato gli sforzi di diversi gruppi di ricerca. Kripke e collaboratori descrissero, ancora nel 1978, che l'attigrafia sarebbe stata in grado di stimare, con un accordo vicino al 90% con la polisonnografia, il tempo totale di sonno, il tempo di veglia dopo l'inizio dell'episodio di sonno, l'insorgenza del sonno e, in misura minore, la latenza del sonno (Kripke et al., 1978). Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi algoritmi, appositamente studiati per convalidare l'attigrafia rispetto alla PSG in popolazioni diverse, dai giovani adulti (91% di accordo con la PSG) alle donne in post-menopausa (85% di accordo con la PSG) (Jean-Louis et al., 2001).

Con tutti i vantaggi descritti dell'attigrafia, rimane la difficoltà di stimare le caratteristiche del sonno umano. Pertanto, si prevede che vi siano dei limiti alle sue prestazioni, per esempio presenta una bassa specificità, ovvero una difficoltà nell'identificare le epoche di veglia durante il sonno (Boe et al., 2019). Ciò rappresenta la difficoltà di differenziare il riposo con relativa immobilità da un vero e proprio episodio di sonno. Pertanto, si tende a sovrastimare il tempo totale di sonno e a sottostimare il tempo di veglia dopo l'inizio dell'episodio di sonno, oltre a una chiara difficoltà nell'identificare l'inizio del sonno, soprattutto in presenza di un aumento della latenza del sonno, come comunemente osservato nei pazienti affetti da insonnia. Al di fuori del laboratorio del sonno, è ancora difficile specificare l'esatto intervallo di tempo in cui l'individuo è a letto, elemento essenziale per il calcolo della latenza del sonno e dell'efficienza del sonno (rapporto tra tempo totale di sonno e tempo totale a letto, *Sleep Efficiency*). A questo scopo, diversi algoritmi utilizzano informazioni aggiuntive, come l'input del paziente stesso, attraverso un pulsante evento, che indica l'entrata e l'uscita dal letto, nonché canali di segnale aggiuntivi, come il canale di esposizione alla luce (Fekedulegn et al., 2020). Una ulteriore limitazione, finora non superata, è l'impossibilità di stimare le fasi del sonno, nonostante gli sforzi di diversi gruppi di ricerca (Winnebeck et al., 2018).

L’attigrafia deve essere considerata come uno strumento ad ampio spettro che può essere utilizzato anche come complemento per la salute del sonno. Un ruolo interessante è quello della percezione errata del sonno, in cui l'attogramma (esempio in Figura 1.2) può essere adottato per chiarire, direttamente al paziente, il pattern del ciclo sonno-veglia. Questo approccio è utile anche per l'educazione al sonno e come strumento di follow-up negli interventi (Leocadio-Miguel e Fontenele-Araújo, 2021).

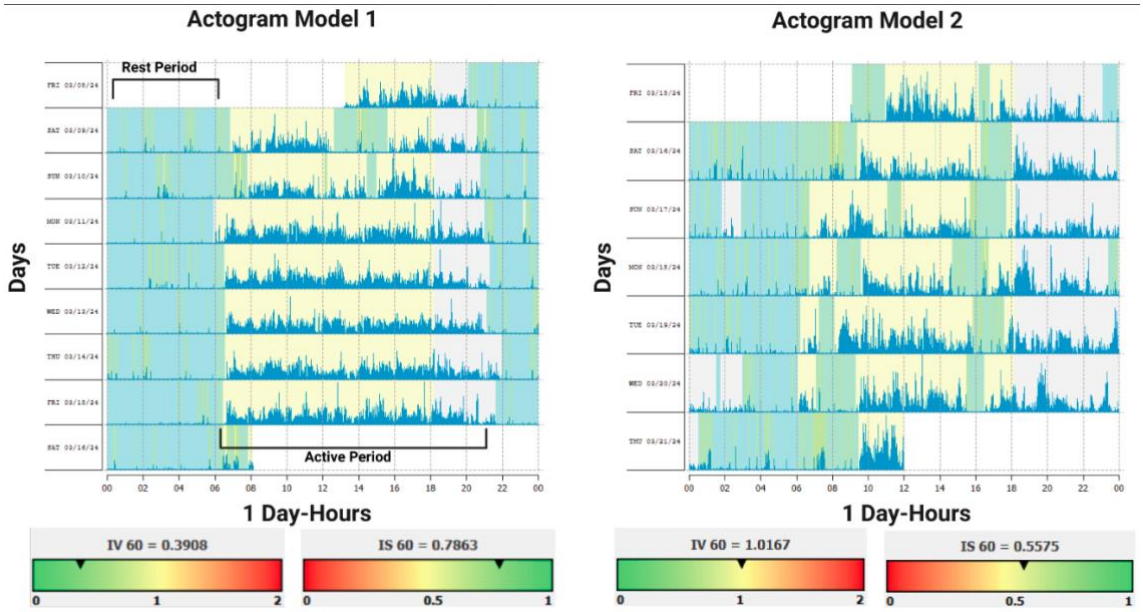

Figura 1.2: Due modelli di attogrammi**.** I rettangoli azzurri rappresentano il periodo di riposo, mentre i segnali blu rappresentano il periodo attivo. Il modello 1 mostra un pattern circadiano di riposo-attività che presenta i livelli previsti di frammentazione (IV), stabilità (IS) e ampiezza. Il modello 2 mostra un'elevata frammentazione (IV) del modello di attività circadiana a riposo, con periodi di inattività durante il giorno e/o periodi di attività durante la notte. Inoltre, la stabilità (IS) del ritmo di riposo-attività durante il periodo giornaliero è bassa rispetto all'orario di sonno e di veglia. Abbreviazioni: Variabilità inter-quotidiana (IV); Stabilità intra-quotidiana (IS). (Immagine estratta da Henríquez-Beltrán et al. 2024).

1.2.3 Strumenti di valutazioni soggettive del sonno

In letteratura sono annoverati, oltre alla PSG e attigrafia, altri strumenti per indagare il sonno e sono fondamentalmente tipologie in auto- ed etero-valutazione. Tra questi, i principali sono i questionari di autovalutazione, i diari del sonno e le interviste o colloqui.

Il ruolo centrale del sonno nella salute generale ha sottolineato la necessità di strumenti soggettivi affidabili e validati, oltre il metodo oggettivo polisonnografico, nella pratica medica moderna (Manzar et al., 2018). Sebbene questi rappresentino approcci diagnostici molto diversi, sono tuttavia complementari nella misura in cui gli strumenti soggettivi tengono conto delle manifestazioni psicologiche e comportamentali non valutate dalla PSG (Manzar et al., 2018). I questionari di autovalutazione come il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, Buysse et al., 1989) hanno un ruolo importante nella valutazione della salute del sonno sia in ambito clinico che di ricerca (Mollayeva et al., 2016).

Gli strumenti di auto-valutazione, o self-report, possono presentarsi in forma retrospettica in cui si chiede di stimare come è stato il proprio sonno in un determinato periodo, raccogliendo informazioni su orari, durata, soddisfazione, ecc., oppure in forma prospettica, raccogliendo informazioni compilando un diario giornaliero per diversi giorni/settimane prima di coricarsi e al risveglio (Cudney, 2022). Il primo metodo ha vantaggi come la facilità di somministrazione, costa pochissimo e permette di raggiungere tantissime persone in un determinato momento, ma d'altro canto possono verificarsi distorsioni nel ricordo o nel "riporto" (come, per esempio, l'orario) e il dato può pertanto essere poco preciso (*Ibidem*). Con il secondo metodo i dati possono essere più accurati in quanto immediatamente riportati, facili da rappresentare graficamente e permettono di monitorare i cambiamenti quotidiani seppur siano poco standardizzati e necessitino di compliance costante (*Ibidem*). Pertanto, i questionari hanno chiari vantaggi essendo rapidi da somministrare, economici e poco invasivi ma al contempo sono poco sensibili, gli item possono essere interpretati erroneamente, rilevano i sintomi ma non ne identificano la causa, le stime dei tempi di sonno sono approssimative e non sono in grado di descrivere la struttura del sonno. A seguito di tutto ciò, i dati ricavati da questi strumenti riguardano esclusivamente una valutazione soggettiva della qualità e della durata del sonno, la sonnolenza e le conseguenze di disturbi del sonno in periodi diurni e la presenza o meno di sintomi. I questionari si prestano ad essere un ottimo strumento per le ricerche ma non per la diagnosi di disturbi del sonno come le apnee, la narcolessia e i disturbi del movimento, seppur, per esempio, il *Berlin questionnaire (*Netzer et al., 1999*) e lo STOP-Bang Questionnaire (*Chung et al., 2008*)* sono strumenti affidabili per lo screening dell'apnea ostruttiva del sonno tra i pazienti delle cliniche del sonno (Amra et al., 2018).

I questionari generici più utilizzati come screening per i disturbi del sonno sono il PSQI, precedentemente citato, e lo *Sleep Disorders Questionnaire* (SDQ, Violani et al., 2004).

Il PSQI è lo strumento di valutazione della salute del sonno più utilizzato sia in ambito clinico che non clinico (Manzar et al., 2018). L'articolo originale di Buysse e collaboratori del 1989 che descrive l'indice ha avuto, dal 26-06-2015, 1545, 7863, 4962 e 4554 citazioni rispettivamente su PMC, Google Scholar, ResearchGate e Web of Science. È anche il questionario sul sonno probabilmente più tradotto. Il PSQI consiste in 24 domande o item da valutare (0-3 per 20 item, mentre 4 item sono a risposta aperta), 19 dei quali sono auto-riportati e 5 richiedono un feedback secondario da parte di un compagno di stanza o di letto. Solo gli item auto-riportati (15 con punteggio 0-3 e 4 a risposta aperta) sono utilizzati per la valutazione quantitativa della qualità del sonno percepita dal paziente. Anche gli item a risposta aperta sono stati classificati come valori categoriali strutturati (classificati da 0 a 3) in base alla gamma di valori riportati dal paziente. Questi 19 item auto-riferiti vengono utilizzati per generare punteggi categorici che rappresentano le 7 componenti del PSQI. I punteggi dei singoli componenti valutano ciascuno una specifica caratteristica del sonno. Infine, i punteggi di ogni componente vengono sommati per ottenere un punteggio totale, definito anche punteggio globale (intervallo: da 0 a 21). Questo punteggio fornisce un'efficace sintesi dell'esperienza e della qualità del sonno dell'intervistato nell'ultimo mese (Buysse et al., 1989).

Mollayeva et al. (2016) hanno condotto una meta-analisi e hanno riscontrato una forte evidenza dell'affidabilità e della validità del PSQI. Inoltre, la meta-analisi ha rivelato un'evidenza moderatamente positiva per la validità strutturale del questionario in una varietà di campioni. Il PSQI è risultato avere una validità discriminante e, sebbene alcuni studi abbiano mostrato debolezze metodologiche a questo proposito, la sua validità convergente e divergente è stata generalmente confermata (Manzar et al., 2018).

Il secondo questionario citato nella presente descrizione degli strumenti di valutazioni soggettivi del sonno è l’SDQ. Si tratta di un breve questionario self-report sull'insonnia con 18 domande su diversi problemi del sonno e ulteriori cinque sulle abitudini, che consente una rapida valutazione dell'insonnia in base ai criteri del DSM-IV e dell'ICSD-R. L'SDQ è stato sviluppato per fornire uno strumento rapido e valido sia per il pre-screening di soggetti che lamentano insonnia sia per studi epidemiologici basati su definizioni standardizzate di questo disturbo del sonno (Violani et al., 2004).

Le classificazioni dell'SDQ hanno una buona validità convergente con i punteggi globali della qualità del sonno del PSQI e le classificazioni degli studenti che lamentano o non lamentano problemi di insonnia hanno una sensibilità del 95% e una specificità

dell'87%. I risultati indicano che il questionario SDQ è uno strumento valido, basato su carta e matita, per lo screening dell'insonnia (Violani et al., 2004).

L'SDQ viene presentato al rispondente come un questionario progettato per aiutare a decidere se ha effettivamente un problema di sonno abbastanza grave da dover consultare un medico (Violani et al., 2004). Il primo gruppo di domande chiede al soggetto di valutare se ha avuto disturbi del sonno nell'ultimo mese. Le prime tre domande di questo gruppo riguardano i sintomi dell'insonnia. Le altre domande indagano la presenza di eccessiva sonnolenza; apnea notturna e parasonnie. Una successiva serie di domande indaga la durata, la frequenza e le conseguenze del problema, ed è utilizzata per valutare la gravità dei disturbi del sonno riferiti. L'ultima domanda riguarda eventuali problemi di russamento (Violani et al., 2004).

Per rilevare l'insonnia, la durata del problema deve essere riferita come superiore a un mese, presente almeno due notti alla settimana e devono essere riportate conseguenze negative nel funzionamento sociale e/o lavorativo e/o cognitivo diurno (Violani et al., 2004). A fini epidemiologici e di screening, l'SDQ consente di classificare i soggetti in tre categorie principali: soggetti che non lamentano alcun disturbo del sonno (ND); soggetti che riferiscono la presenza di problemi di insonnia senza soddisfare i criteri del DSM-IV e dell'ISD-R (SC) e soggetti i cui sintomi soddisfano i criteri del DSM-IV e dell'ICSD-R per l'insonnia (Violani et al., 2004).

In letteratura è presente un ulteriore strumento molto simile al SDQ proposto da Violani, quand'anche con lo stesso nome ma con item differenti e descritto nelle righe che seguono.

Lo scopo dell'originale di questo strumento, chiamato anch'esso *Sleep Disorders Questionnaire* (SDQ), era quello di fornire uno strumento self-report per valutare il rischio di avere uno dei diversi disturbi del sonno (Biard et al., 2024). È stato sviluppato tra il 1983 e il 1994 da Douglass e colleghi (1994) dell'Università di Stanford a partire dal loro precedente *Sleep Questionnaire and Assessment of Wakefulness* (SQAW) (Miles, 1982). Quest'ultimo era stato difficile da usare clinicamente a causa della sua grande lunghezza, con oltre 800 item, e dei suoi numerosi set di risposte. L'SDQ ha mantenuto solo 175 dei suoi item, che sono stati raggruppati, semplificati, riformulati e tutti modificati in scale Likert a 5 punti. L'indice di massa corporea è stato aggiunto come 176° item, da inserire da parte del medico.

Gli item dell'SDQ sono stati ritenuti di adeguata validità di fronte alla valutazione di tre specialisti del sonno di Stanford e sono stati convalidati rispetto alle diagnosi polisonnografiche in un'analisi canonica della funzione discriminante su 519 pazienti

(Douglass et al., 1994). Ne sono risultate quattro sottoscale caratteristiche dei pazienti con disturbi del sonno comuni (nome della sottoscala tra parentesi): narcolessia (NAR), apnea notturna (SA), disturbo periodico del movimento degli arti (PLM) e disturbi del sonno dovuti a malattie psichiatriche (PSY) (Biard et al., 2024).

Concentrandosi sulla diagnosi, l'SDQ si è differenziato da scale come il PSQI (Buysse et al., 1989), che si concentrano sulle descrizioni soggettive del sonno che si correlano maggiormente con questionari psicologici sull'umore e sull'ansia. Un altro obiettivo dell'SDQ è stato l'identificazione dei disturbi del sonno in comorbilità con altre diagnosi mediche e psichiatriche (Biard et al., 2024).

Con l'estrazione dei migliori item dal questionario SQAW e la loro successiva riformulazione nell'SDQ si assicura una maggiore percentuale di completamento (Douglass et al., 1994).

1.3 Neurofisiologia del sonno

Indagando sul sonno con i vari strumenti che si sono avuti a disposizione, e che si sono evoluti nel tempo, riportati nel capitolo precedente, si può affermare che il sonno ha una struttura tipica negli esseri umani: questa struttura può essere divisa in due macrostrutture e come spartiacque si utilizza il movimento oculare (Peever e Fuller, 2017). Si può notare, infatti, che ci sono periodi di sonno in cui ci sono movimenti degli occhi rapidi e in altri no e pertanto questi periodi sono stati denominati rispettivamente REM, descritto per la prima volta da Aserinsky e Kleitman nel 1953 (Aserinsky e Kleitman, 1953), e N-REM (Le Bon, 2020). Gli acronimi stanno per *"Rapid Eyes Movement"* e *"Non Rapid Eyes Movement"* e non si differenziano solo per la peculiare attività dei nervi e muscoli oculari. Il sonno NREM a sua volta può essere suddiviso ulteriormente in periodi che si distinguono grazie ad altre caratteristiche, osservabili dall'EEG (Le Bon, 2020).

Questi periodi si chiamano stadi del sonno e già dai primordi dello studio del sonno ne sono stati evidenziati quattro (*Rechtschaffen e Kales, 1968)*; *l'American Academy of Sleep Medicine* nel 2007 ha modificato le linee guida e il terzo e il quarto sono stati accorpati per non incorrere in fraintendimenti e confusione nel riportare i dati nei vari studi a livello internazionale, essendo che le differenze possono essere minime (Silber et al., 2007). Il primo studioso ad evidenziare le caratteristiche delle onde cerebrali, le quali di lì a poco si sarebbero utilizzate per separare gli stadi e delinearne i confini, fu Hans Bergen tra il 1924 e il 1929 in concomitanza con lo sviluppo dell'EEG. Egli notò delle differenze nell'attività

cerebrale tra sonno e veglia. Pochi anni dopo, nel 1937, Loomis, Harvey e Hobart identificarono cinque fasi del sonno con l'EEG: onde alfa, a bassa tensione, fusi del sonno, fusi più onde casuali e onde casuali (Loomis et al., 1937).

Riportati accenni storici e autori che hanno permesso la rappresentazione odierna dell'architettura del sonno, si hanno le basi per descriverla e descrivere quindi la successione temporale delle fasi del sonno. Al giorno d'oggi si enumerano quattro stadi, oltre alla veglia, che si distinguono per caratteristiche fisiologiche specifiche: N1 (o stadio 1), N2 (o stadio 2), N3 (o sonno ad onde lente, *Slow Wave Sleep* che incorpora gli stadi 3 e 4) e il sonno REM (Le Bon, 2020).

1.3.1 Stadio 1 (N1)

Lo stadio N1 si caratterizza per un tracciato EEG in cui scompare l'attività delle onde alfa e aumenta l'attività delle onde theta, questo indica che dalla veglia si è passati al sonno. Si possono osservare dei movimenti oculari lenti, il tono muscolare diminuisce e in alcuni casi si possono osservare le mioclonie ipniche, ossia delle contrazioni fasiche muscolari involontarie a volte intense e con allucinazioni ipnagogiche (Crunelli et al., 2018). In percentuale N1 occupa una minima parte del sonno, ossia dal 2% al 5%, e si nota solo con il passaggio dalla veglia al sonno nel primo ciclo e nei successivi dalla fase REM alle SWS e non viceversa (Le Bon, 2020). Se ne può notare un sensibile aumento in soggetti ultra-sessantacinquenni per i quali aumentano i risvegli notturni e quindi hanno un sonno più leggero (Jaqua et al., 2022). In generale anche verso i 30 anni se ne può osservare un lieve aumento (*Ibidem*).

1.3.2 Stadio 2 (N2)

Nello stadio N2 le onde rilevate dall'EEG rallentano ulteriormente e si possono osservare i "complessi K", che sono onde bi-tri fasiche molto ampie, e i "fusi del sonno", ossia una successione di onde a frequenza variabile di bassa ampiezza che dall'output grafico sembrano "affusolate", e da qui il nome; non sono più presenti i movimenti oculari (Patel et al., 2024). Questo stadio caratterizzato dai due fenomeni precedentemente descritti ha altrettante potenziali funzioni. I complessi K avrebbero la funzione di mantenere lo stato di sonno interferendo con la potenziale reazione corticale a stimoli esterni, come possono

essere i rumori di fondo (es. auto in strada, passanti, chiacchiericci nella stanza a fianco, grilli ecc.), e la inibiscono (*Ibidem*). Continuando con l'esempio del senso dell'udito, ma potrebbe valere anche per gli altri sensi, mentre rumori abituali o estremamente lievi vengono soppressi permettendo il sonno, suoni acuti o non abituali sono interpretati dal cervello come pericolosi e i complessi K in questo caso facilitano il risveglio (Parrino e Vaudano, 2018). In definitiva si tratta di una peculiarità evolutiva e adattiva umana e non solo, che permette di interpretare gli stimoli esterni durante lo stadio 2 in assenza di coscienza per non svegliarsi al minimo disturbo, ma per tornare in uno stato di veglia se il suono, l'odore, il tocco o anche il gusto sono eccessivi e ritenuti pericolosi e degni di attenzione vigile; invero, sono anche definiti *"standing sentinel"* (*Ibidem*). N2, rimanendo costante di durata per tutta la notte, è presente in una porzione che va dal 45% al 55% delle ore dormite e ne occupa, pertanto, la maggior parte (Patel et al., 2024).

I fusi del sonno avrebbero dal loro canto una funzione di consolidamento di funzioni cognitive, nello specifico consoliderebbero la memoria e, come i complessi K, proteggerebbero il sonno. L'area cerebrale in cui si attivano è il reticolo talamo-corticale e in questa fase si possono osservare fusi lenti (9-12,5 Hz) che sono predominanti in aree frontali e fusi veloci (12,5-16 Hz) predominanti in aree parietali (*Ibidem*).

1.3.3 Stadio 3 e 4 (N3)

Lo stadio 3 e 4, come precedentemente accennato, sono incorporati entrambi nella fase N3 dell'architettura del sonno (Silber et al., 2007). Questa fase si chiama anche Slow Wave Sleep per la sua peculiarità di onde che si osservano con L'EEG. Queste onde, infatti, in prevalenza onde delta, sono lente e ampie e "nascondono" i complessi K e fusi del sonno seppur presenti (Patel et al., 2024). Questa fase di sonno profondo è caratterizzata da una evidente difficoltà a svegliarsi in quanto c'è alta sincronizzazione dei neuroni e non è immediato passare alla desincronizzazione tipica della veglia, il consumo metabolico raggiunge il minimo e, in concomitanza, viene secreta la somatotropina o GH (*Growth Hormone*) che favorisce la riparazione dei tessuti promuovendo l'accrescimento e la divisione mitotica delle cellule (Gohil e Eugster, 2019). Il talamo è fondamentale in questa fase: filtra le informazioni sensoriali in maniera che siano ininfluenti a livello corticale (es. i complessi K) e regola le onde lente depolarizzando e iperpolarizzando contemporaneamente moltissimi neuroni (Timofeev et al., 2012). Le onde lente, che sono nella banda del delta si possono dividere in due categorie a seconda delle loro

caratteristiche. Quelle di tipo 1 sono molto ampie, si osservano su tutto lo scalpo, sono di origine talamo-frontale sincronizzano aree sottocorticali e corticali e si possono osservare nella prima parte della notte. Invece le onde lente di tipo 2 sono poco ampie, sono presenti in poche aree dello scalpo hanno origine corticale e sincronizzano aree corticali fra loro (Patel et al., 2024). Come precedentemente riportato, N1 aumenta negli ultrasessantacinquenni e questo è a discapito del sonno ad onde lente, caratteristico della terza fase NREM che diminuisce sensibilmente con l'avanzare dell'età (Jaqua et al., 2022).

1.3.4 Sonno REM

La quarta fase dell'architettura del sonno è la fase REM che si differenzia dalle precedenti fasi non REM per molteplici motivi. È chiamato anche "sonno paradosso" (Juvet, 1962) in quanto si osserva un'attività cerebrale molto simile alla veglia, desincronizzata, ma in un corpo paralizzato. I complessi K e i fusi del sonno spariscono completamente. Oltre a questo, l'EEG mostra una prevalenza di onde Theta, treni di onde Alfa e una bassa attività Beta. Il tono muscolare è quasi nullo ed è facile svegliarsi da questo stato. Su tutte si osserva una caratteristica che dà il nome alla fase: movimenti oculari rapidi, fasici, che hanno momenti in di pausa per poi riprendere. Il consumo metabolico torna elevato e si è osservato maggiore che in veglia. I regolatori di temperatura del talamo sono inattivi e pertanto è possibile, per esempio, svegliarsi sudati anche se fa freddo. Si nota anche una mancanza di regolarità nella respirazione, nel battito cardiaco e nella pressione arteriosa (Peever e Fuller, 2017).

1.3.5 Struttura delle fasi del sonno

Queste fasi appena descritte si susseguono temporalmente nell'ordine in cui sono riportate; infatti, la prima fase nell'addormentamento è la N1 per poi passare alla N2 e la N3. Dalla N3 per giungere alla fase REM si notano, con l'EEG, fusi del sonno e complessi K che contemplano il passaggio quindi per N2 (Placidi e Romigi, 2004). Generalmente si può osservare già prima della seconda ora di sonno una breve fase REM e questo delimita il primo ciclo di sonno di durata circa 90 minuti; ne seguono altri, dai quattro ai sei. I passaggi tra le fasi NREM si scandiscono regolarmente lasciando sempre più tempo alla fase REM durante le 8 ore di sonno regolare e sempre meno soprattutto al SWS caratterizzato da onde

delta (N3). Questo sta a significare che il sonno diventa sempre più leggero fino al risveglio (*Ibidem*).

Prendendo come riferimento soggetti sani e specificando ulteriormente, l'EEG permette di evidenziare un continuum di attività cerebrale nell'arco delle 24 ore che si ripete similmente e ciclicamente tra veglia e sonno. La veglia e lo stadio REM sono caratterizzati da attività desincronizzata dei neuroni, mentre gli stadi più profondi a onde lente da un'attività delle scariche dei neuroni sincronizzata. Nella veglia si notano cicli di onde beta (estremamente rapide, desincronizzate, irregolari e di ridotta ampiezza, contraddistinte da 15-20 cicli al secondo) mentre un individuo è impegnato in compiti cognitivi intensi e vigile; le onde beta sono alternate da onde alfa (rispetto alle beta sono più lente, sincronizzate, regolari con una frequenza di 9-12 cicli al secondo) seguendo ritmi ultradiani di 90-120 minuti. Il sonno, similmente, è organizzato in cicli di 80-120 minuti che si susseguono tra una fase di veglia o REM, la fase N1, poi la N2, poi la N3 per poi ritornare a N2 e una ulteriore fase REM o un breve risveglio, anche senza coscienza per cambiare posizione (*Ibidem*).

L'estensione degli stadi si modifica nei vari cicli notturni: con il passare delle ore il sonno REM, quasi assente inizialmente, aumenta di durata prendendo il posto del N3, prevalente nei primi due o tre cicli e che gradualmente scompare. Le informazioni riportate fin qui riguardano il sonno di soggetti nella norma, sani e adulti. Da questo standard l'ipnogramma può oscillare in molteplici variazioni soprattutto a seconda dell'età della persona. I neonati dormono quasi tutto il tempo, che appropriato per l'età fino ai 3 mesi risulta essere da 11 a 19 ore al giorno. Con i mesi e con gli anni le ore diminuiscono fino a ridursi in un anziano dalle 5 alle 9. Oltre all'età si possono riscontrare altre cause di cambiamento (*Ibidem*). In Figura 1.3 si riporta un esempio di ipnogramma tipico di giovani adulti sani.

Un ipnogramma di un individuo con insonnia, apnee notturne, narcolessia, altri disturbi del sonno o disturbi psichiatrici come la depressione, infatti, potrebbe essere molto differente se confrontato con lo stesso strumento grafico riferito ad un individuo "normale": ci possono essere molte intrusioni della veglia anche di lunga durata e gli stadi molto più confusionari e disorganizzati (*Ibidem*).

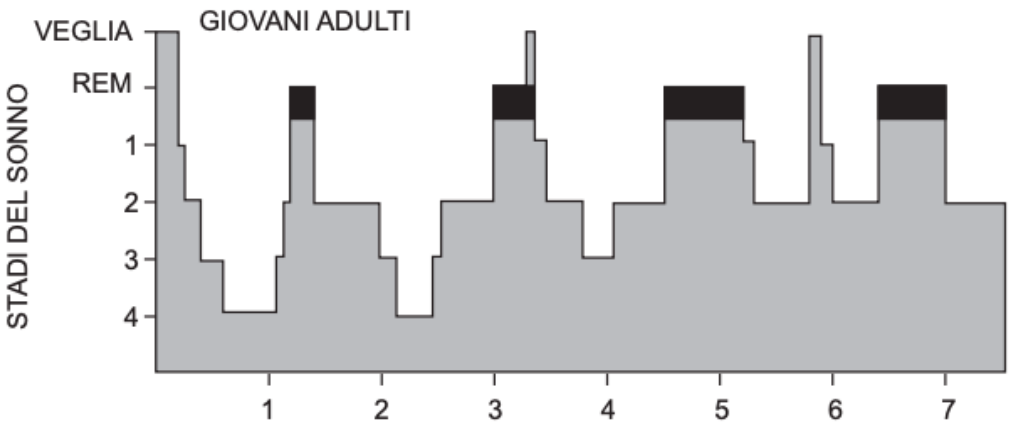

Figura 1.3: immagine di un ipnogramma estratta dal libro “Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi” di Placidi e Romigi, 2004.

1.4 Correlati neurali del sonno

In letteratura sono ben documentate, in numerosi studi, le aree cerebrali che influisco alla generazione e disattivazione del sonno. Principalmente sono quattro: il Sistema Reticolare Attivante Ascendente (ARAS) che promuove la veglia (Magoun, 1958), il Sistema Ipotalamico del Sonno (HSS) che riduce l’eccitabilità neuronale (Szymusiak e McGinty, 2008), il Sistema generatore del sonno REM (Luppi et al., 2024) e il Nucleo Soprachiasmatico che regola i tre sistemi precedenti e i ritmi circadiani (Wurts e Edgar, 2000).

1.4.1 Sistema Reticolare Attivante Ascendente

Il Sistema Reticolare Attivante Ascendente, in inglese *Ascendent Reticular Activating System* da cui l’acronimo ARAS, è localizzato nella formazione reticolare dell’ipotalamo. Dobbiamo la scoperta della peculiare funzione dell’area, che garantisce lo stato di attivazione e che stimolandola induce un aumento di scariche dei neuroni talamici e corticali, al fisiologo statunitense Horace Magoun nel 1958 (1958). Ad oggi, questo sistema di attivazione glutammatergico è stato osservato e descritto in dettaglio e presumibilmente, è responsabile della comparsa della reazione di eccitazione dell'elettroencefalogramma

(EEG) e del mantenimento della neocorteccia nello stato di depolarizzazione tonica durante la veglia e il sonno REM (Kovalzon, 2016).

L'ARAS è composto da diversi circuiti neuronali che collegano il tronco encefalico alla corteccia. Queste connessioni neuronali hanno origine principalmente nella formazione reticolare del tronco encefalico e proiettano alla corteccia cerebrale attraverso connessioni sinaptiche del talamo (Yeo et al., 2013). I neuroni di quest'area cerebrale sono molto attivi in veglia. Nel ponte e prosencefalo basale sono in prevalenza colinergici (acetilcolina, ACh) e attivi anche nel REM. Nel *locus coeruleus* del ponte sono in prevalenza noradrenergici (noradrenalina, NA; altro nome della norepinefrina, NE) che sono poco attivi in NREM e totalmente inattivi in REM. Nel nucleo del rafe del ponte la prevalenza è serotoninergica (serotonina, 5-HT) e anch'essi sono poco attivi in NREM e inattivi in REM. Nell'ipotalamo laterale il neurotrasmettitore prevalente, e attivo esclusivamente in veglia, è l'ipocretina (o orexina) e nel nucleo tuberomamillare dell'ipotalamo è l'istamina, anch'essa attiva solamente nello stato di veglia (Kovalzon, 2016).

1.4.2 Sistema Ipotalamico del Sonno

Il Sistema Ipotalamico del Sonno, in inglese *Hypotalamic Sleep Sistem* da cui l'acronico HSS, trova localizzazione nell'area preottica ventrolaterale dell'ipotalamo (VLPO) in cui sono presenti neuroni GABAergici e a base di galanina. Evidenze anatomiche e funzionali supportano l'ipotesi che i neuroni GABAergici nel nucleo preottico mediano (MnPN) e nell'area preottica ventrolaterale (VLPO) esercitino un controllo inibitorio sui sistemi monoaminergici e sul sistema dell'ipocretina dell'ARAS durante il sonno (Szymusiak e McGinty, 2008). Questi neurotrasmettitori interagiscono con i neuroni del sistema attivante e ne inibiscono l'attività portando ad una riduzione dell'attività corticale (Kovalzon, 2016). Se l'area è lesionata, può avere delle conseguenze sulla quantità di sonno NREM, REM, sui ritmi circadiani di temperatura corporea e di insonnia (Lu et al., 2000).

1.4.3 Flip-flop Switch tra *ARAS* e *HSS*

I due sistemi, l'ARAS e l'HSS, a seguito di quanto scritto, promuovono la veglia e il sonno prevalendo l'uno sull'altro, in maniera alternata durante il ciclo sonno-veglia in una sorta di altalena. Questo sistema di inibizione continua è chiamato *Flip-flop Switch,*

vicariando il nome spesso usato in campo dell'ingegneria e dell'informatica. L'analogia del circuito *flip-flop* è tratta, infatti, dall'ingegneria elettronica e fornisce un quadro per il funzionamento di due circuiti cerebrali che si influenzano reciprocamente, ovvero il circuito del risveglio e il circuito che induce il sonno ed è gestito dalle precedentemente citate aree cerebrali quali il *locus coeruleus*, il nucleo tuberomamillare, il nucleo del rafe e l'ipotalamo laterale attive per quanto riguarda l'attività di inibizione di VLPO. Viceversa, durante il sonno il VLPO inibisce tramite GABA e galanina sia l'ARAS che i neuroni orexinergici (Bhatt, 2013). Bhatt nel 2013 suggerisce che l'ARAS e l'HSS, dunque definibili "interruttori *flip-flop*", reciprocamente inibitori, siano un meccanismo evolutivamente conservato per promuovere un rapido e completo passaggio di stato tra veglia e sonno (Bhatt, 2013).

1.4.4 Sistema generatore del sonno REM

Il Sistema generatore del sonno REM è stato osservato e, dunque, si colloca nella parte dorsale del ponte, nel nucleo del tegmento peduncolopontino e nel tegmento dorsolaterale. Questa rete neuronale, che ne controlla l'insorgenza e il mantenimento, si attivano durante il sonno REM grazie alla propria composizione di neuroni colinergici (ACh), da qui l'appellativo di REM-ON (Luppi et al., 2024). Tale insieme di aree cerebrali viene inattivato durante la veglia e NREM dai neuroni della zona grigia periacqueduttale ventrolaterale (vlPAG) e il tegmento laterale del ponte (LPT) che attivano noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT), in questo caso l'appellativo dell'insieme costituito da tali aree con questa funzione è REM-OFF (Lu et al, 2006).

Questa regione è responsabile dell'iperpolarizzazione dei motoneuroni di cui se ne osservano gli effetti durante questa fase del sonno nell'atonia muscolare tipica (Luppi et al., 2024). In sintesi, il REM è indotto da un generatore del tronco encefalico controllato da strutture del proencefalo coinvolte nel controllo autonomo (*Ibidem*). Infatti, già i risultati del ricercatore Jouvet indicavano che il tronco encefalico è necessario e sufficiente per generare il sonno REM (Jouvet, 1962). Tuttavia, i dati sperimentali accumulati nei successivi 60 anni indicano che i sistemi neuronali a monte del ponte modulano l'espressione del sonno REM, tra cui l'ipotalamo e, molto recentemente, l'amigdala e la corteccia (Luppi et al., 2024).

1.4.5 Nucleo Soprachiasmatico

Il Nucleo Soprachiasmatico (in inglese SupraChiasmatic Nucleus da cui l'acronimo SCN) è un piccolo nucleo dell'ipotalamo della zona paraventricolare. Si divide in due sezioni. Nella sezione ventrolaterale (vlSCN) sono presenti circa 20000 neuroni delle cellule gangliari fotosensibili non visive che hanno un collegamento diretto recettore-neurone (Buijs et al., 2021). La sezione dorsomediale (dmSCN) è composta da neuroni che si ritiene abbiano una attività costante nelle 24 ore, il che spiegherebbe il ritmo intrinseco indipendente dalla luce proveniente dalle afferenze retiniche (Mohawk e Takahashi, 2011). Le connessioni tra le due sezioni sono GABAergiche e l'attività del vlSCN inibirebbe nelle ore di buio il dmSCN (*Ibidem*).

Questo ritmo autosostenuto, proprio del SCN, funge da metronomo per le attività di tutte le altre aree ipotalamiche e cadenza i tempi di secrezione degli ormoni (in quanto hanno un momento preciso per la propria sintesi e produzione; per esempio, il GH nelle prime ore della notte e il cortisolo al risveglio) (La Fleur, 2003).

Il SCN, dunque, innerva il ponte e modula l'attività del Sistema Nervoso Centrale, si collega al nucleo genicolato laterale del talamo, e raggiunge anche la ghiandola pineale (o epifisi) ma indirettamente attraverso vie simpatiche (si ipotizza anche parasimpatiche) portando a secernere la melatonina, un ormone che indica al corpo che sta per arrivare buio, tramite recettori B1-adrenergici fotosensibili (Reuss, 2003).

Il nucleo soprachiasmatico è imprescindibile rispetto al normale funzionamento del ciclo sonno-veglia in quanto regola i ritmi circadiani e i tre sistemi descritti nei paragrafi precedenti (ARAS, HSS e il sistema generatore del sonno REM) fornendo tempi di attivazione/soppressione grazie a cicli di sintesi proteica a feedback negativo da parte di "*Clock-controlled genes*", dei geni che si esprimono regolando la lunghezza del periodo circadiano nei mammiferi. Per esempio, la luce attiva l'ARAS che inibisce l'HSS e viceversa il buio attiva l'HSS che inibisce l'ARAS; gestisce in ritmi di circa 90 minuti, l'attivazione e la soppressione del sistema generatore del REM (La Fleur, 2003).

CAPITOLO 2

–

LE FUNZIONI DEL SONNO

2.1 Cornice teorica

Nel corso dei millenni in cui l'essere umano ha tentato di comprendere la funzione del sonno, sono state spese innumerevoli teorie. Quelle più verosimili e nei migliori dei casi supportate da dati scientifici sono elencabili con più facilità. Queste teorie riguardano le peculiarità che sono divisibili in due macroaree: funzioni cognitive di ordine superiore e processi di pulizia e gestione del cervello in una sorta di *"housekeeping*" (Frank & Heller, 2019).

Il sonno necessariamente deve avere una, o più di una, funzione, altrimenti non si spiegherebbe il fatto che tutti gli animali dormano e sentiamo l'esigenza di dormire sempre più preponderante con il passare delle ore di veglia (Franks & Wisden, 2021). I correlati comportamentali e neuronali del sonno, tra cui l'inattività locomotoria, la postura specifica del corpo, l'alta soglia di reattività sensoriale e la diminuzione del tasso di accensione neuronale globale, sono condivisi da numerose specie animali, dagli insetti ai mammiferi (Campbell e Tobler 1984).

Riportando alcuni esempi sugli effetti della privazione del sonno, a breve termine, la privazione totale riduce le capacità cognitive e l'umore (Dijk & Landolt, 2019) e ventiquattro ore di veglia forzata hanno un effetto più negativo sulla capacità di guida rispetto al consumo del limite legale di alcol (Lowrie & Brownlow, 2020). Questo porta alla luce come le funzioni del sonno, quali esse siano, sono vitali e di supporto per l'essere umano e non solo.

Nei paragrafi seguenti si elencano e si descrivono le principali teorie più accreditate sulle funzionalità dei sogni tenendo conto di e applicando le distinzioni portate da Frank & Heller (2019).

2.2 Apprendimento e memoria

Le ipotesi di funzioni cognitive di ordine superiore prese in considerazione da Frank e Heller nel 2019 sono meccanismi essenziali di apprendimento e memoria e di plasticità sinaptica, che, come fanno notare gli stessi autori, non si tratta di ipotesi che si escludono a vicenda. Ciascuna si concentra su aspetti meccanici specifici del sonno e i processi cognitivi di ordine superiore probabilmente coinvolgono componenti di tutti questi meccanismi (Frank e Heller, 2019).

Ormai da molto tempo si conosce che l'area cerebrale essenziale per la funzione mnestica nell'essere umano è l'ippocampo ed è stato anche riportato che la privazione totale del sonno riduce la proliferazione cellulare nell'ippocampo (Guzman-Marin et al. 2003). Quest'ultimo effetto non sembra essere semplicemente dovuto allo stress che accompagna la privazione del sonno, poiché persiste anche quando gli ormoni dello stress vengono bloccati (Mueller et al. 2008).

Nel 1997 Plihal e Born progettarono uno studio nel quale evidenziarono come le differenti fasi del sonno influenzassero differenti tipi di memoria. Nello specifico, con il paradigma "split night" svegliando i partecipanti a metà notte per sottoporli a dei test, oltre ai test somministrati appena svegliati di mattina a seguito di apprendimento prima di dormire, evidenziarono come il sonno della prima parte della notte (NREM a onde lente) favorisse l'apprendimento per la memoria dichiarativa e il sonno della seconda parte della notte (REM) favorisse invece maggiormente la memoria procedurale (Plihal e Born, 1997).

L'importanza del sonno per l'apprendimento e la memoria è stata abbondantemente documentata negli animali e nell'uomo (Stickgold, 2005) e praticamente tutti noi possiamo testimoniarlo attraverso l'esperienza personale. Negli ultimi anni sono stati sempre più chiariti i meccanismi neurofisiologici alla base della codifica dell'esperienza e del suo consolidamento nella memoria a lungo termine (*Ibidem*).

Lo studio pionieristico di Wilson e McNaughton (1994) ha dimostrato nei ratti che gli assembramenti di "place cells" dell'ippocampo, che si attivano in relazione a posizioni specifiche in un labirinto, ripetono i loro schemi di attivazione quando i ratti si trovano nel successivo sonno NREM, nello stesso ordine di acquisizione ma in una compressione temporale. Infatti, si attivano più velocemente di quando è stata esperita la sequenza spaziale con una velocità dalle 6 alle 20 volte superiore a quella della stessa sequenza spaziale esperita attivamente (Davidson et al. 2009). Queste osservazioni hanno portato gli autori a ipotizzare che l'immagazzinamento iniziale della memoria degli eventi avviene attraverso una rapida modificazione sinaptica, principalmente all'interno dell'ippocampo.

Durante il successivo sonno a onde lente, la modificazione sinaptica all'interno dell'ippocampo stesso viene soppressa e gli stati neuronali codificati all'interno dell'ippocampo vengono “riprodotti” come parte di un processo di consolidamento attraverso il quale le informazioni ippocampali vengono gradualmente trasferite alla neocorteccia, dove giorno dopo giorno le informazioni si consoliderebbero a livello sistemico. Questi risultati originali sono stati ben riassunti da Mehta (2007). Questi eventi di ripetizione sono associati a specifiche onde elettrofisiologiche registrati nell'ippocampo chiamati "*sharp-wave ripples*" (Lee e Wilson 2002). Queste increspature sono onde di 100-200 Hz generate dall'attività neuronale locale e il loro rilevamento denota la presenza di neuroni altamente attivi nelle vicinanze. Pertanto, le sequenze di *replay* contenute nelle ondulazioni a onde acute sembrano codificare spazialmente e temporalmente le informazioni nella memoria a breve termine (Frank e Heller, 2019).

Queste onde sono incluse, insieme ad oscillazioni lente di origine corticale con frequenze comprese tra i 0,5 e 1 Hz e i fusi del sonno di origine talamica con frequenze comprese tra gli 11 e i 15 Hz, in un modello teorico di consolidamento mnestico a lungo termine denominato “*Active System Consolidation Model*” (Brodt et al., 2023) riportato in Figura 2.1. Le oscillazioni lente e ampie avrebbero origine dalla corteccia anteriore e aree subcorticali da cui si propagherebbero per tutta la corteccia fino a raggiungere aree subcorticali come talamo e ippocampo. Questo tipo di onde porterebbe il messaggio all’ippocampo di cosa riattivare, ossia quale engramma. I fusi del sonno, il terzo elemento della teoria, di origine talamo-corticale stimolati da input della corteccia, si differenziano in fusi lenti a livello frontale e fusi veloci a livello parietale. Attraversando la corteccia con andamento postero-anteriore, trasporterebbero al loro interno le *Sharp Waves Ripples* per riattivare i corrispettivi circuiti neurali e consolidando le informazioni in neocorteccia, dove sono più accessibili e modificabili (*Ibidem*).

Esistono *replay* ippocampali di esperienze di veglia anche durante il sonno REM (Louie e Wilson 2001; Poe et al. 2000), con la principale differenza che i *replay* REM avvengono senza compressione e la scarica dei neuroni coincide con i picchi del ritmo theta. Una caratteristica interessante del *replay* REM nella regione dorsale dell'ippocampo è che l'accensione dei neuroni associati a vecchi ricordi già consolidati nella neocorteccia è ritardata in modo da coincidere con i picchi del ritmo theta, un momento coerente con l'indebolimento di quelle sinapsi familiari nell'ippocampo (Huerta e Lisman 1996), forse per riciclare le sinapsi in modo che possano essere libere di codificare nuovi ricordi nella veglia successiva (Poe et al. 2000).

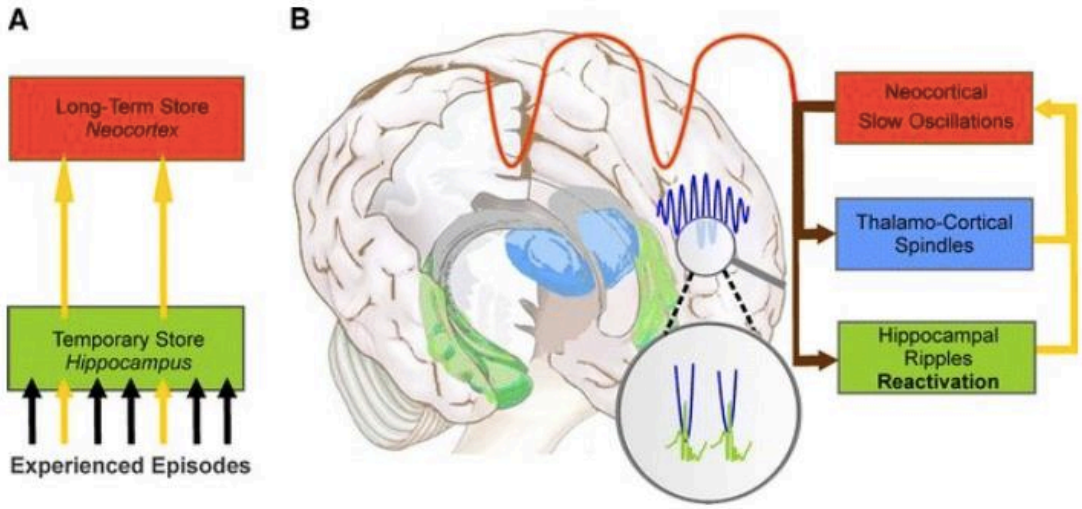

Figura 2.1: *"Active System Consolidation Model"* durante il sonno. **A**: Durante il sonno a onde lente i ricordi appena codificati in un archivio temporaneo (ad esempio l'ippocampo nel sistema di memoria dichiarativa) vengono riattivati per essere ridistribuiti nell'archivio a lungo termine (ad esempio la neocorteccia). **B**: Il consolidamento del sistema durante il sonno ad onde lente si basa su un dialogo tra la neocorteccia e l'ippocampo sotto il controllo *top-down* delle oscillazioni lente neocorticali (rosso). Le fasi di depolarizzazione verso l'alto delle oscillazioni lente guidano la riattivazione ripetuta delle rappresentazioni di memoria dell'ippocampo insieme alle *sharp-wave ripples* (verde) nell'ippocampo e ai fusi talamo-corticali (blu). Questa spinta sincrona consente la formazione di eventi in cui le *sharp-wave ripples* e le relative informazioni di memoria riattivate si annidano in singole depressioni di un fuso (mostrato in scala maggiore); nella versione in bianco e nero della figura, il rosso, il verde e il blu corrispondono al grigio scuro, medio e chiaro. (Immagine e descrizione estratte da Born e Wilhelm, 2012).

2.3 Ripristino dell'energia cerebrale

Sebbene il sonno sia stato studiato per decenni, la domanda fondamentale sul perché abbiamo bisogno di dormire è ancora senza risposta. Più specificamente, le funzioni fisiologiche svolte dal sonno rimangono elusive. Tra le ipotesi formulate vi è la necessità del sonno per ristabilire le riserve energetiche cerebrali che sono state alterate durante la veglia (Petit et al., 2015).

Il ripristino dell'energia cerebrale è una funzione del sonno assodata da anni e il ruolo chiave lo svolge uno specifico polimero ramificato che è la forma di immagazzinamento del glucosio nei mammiferi (Benington e Heller, 1995). A livello molecolare lo stato di sonno ripristina il livello delle scorte di glicogeno (ATP, descritto in Figura 2.2) del cervello, che rappresenta la principale riserva di energia (*Ibidem*). Al contempo si dissipa l'adenosina accumulata durante la veglia, la sostanza derivante dal consumo energetico della fonte ATP, responsabile della "stanchezza" percepita (*Ibidem*).

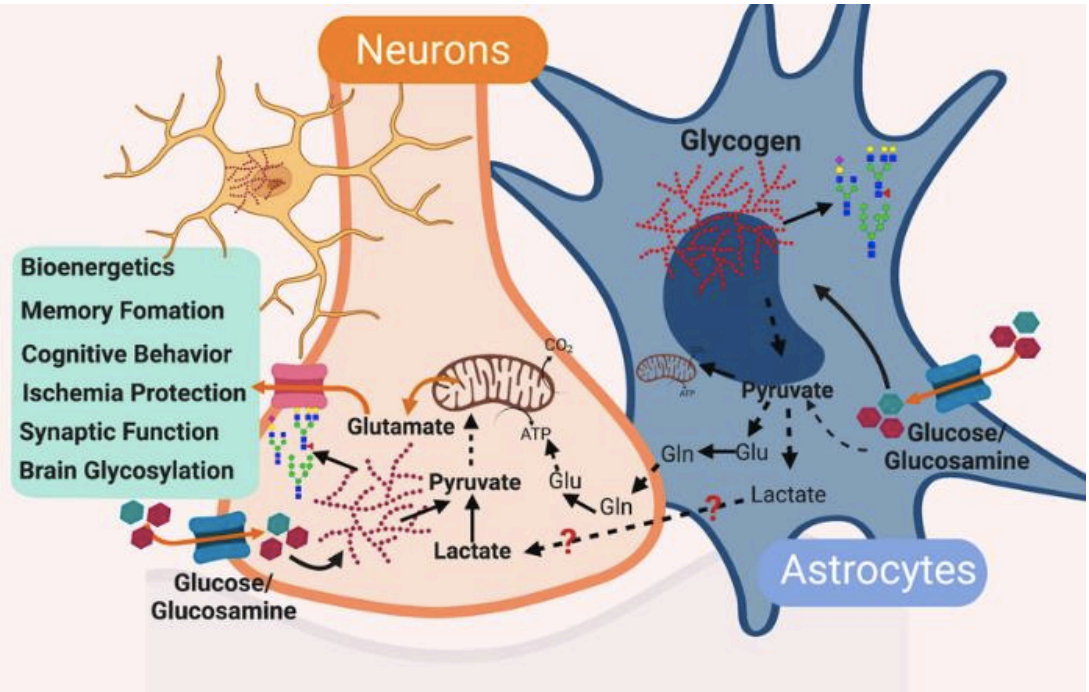

Figura 2.2: Il lavoro di Magistretti e Allaman (2015) ha dimostrato una relazione tra glicogeno e lattato, suggerendo che gli astrociti degradano il glicogeno per produrre lattato per le richieste energetiche dei neuroni. Il glicogeno è una componente critica del metabolismo cerebrale e supporta direttamente le funzioni neuronali e astrocitarie. Inoltre, il glicogeno si trova anche nella microglia, supportando il metabolismo energetico cerebrale, ma esistono controversie sui meccanismi sottostanti e sull'accoppiamento energetico tra neuroni e astrociti. (acronimi: ATP, adenosina trifosfato; gln, glutammina; Glu, glutammato). (Immagine estratta da Markussen et al., 2023)

È stato dimostrato, in effetti, che le riserve di glicogeno vengono consumate in caso di mancato rifornimento energetico e una forte evidenza suggerisce che la mobilitazione del glicogeno è strettamente accoppiata all'attività neuronale e potrebbe fornire substrati energetici aggiuntivi ai neuroni durante il periodo di attività (Petit et al., 2015). Petit e collaboratori nel 2015 portano, però, alcune osservazioni che seppur non invalidando l'ipotesi energetica del sonno, indicano che i meccanismi cellulari sottostanti sono più complessi di quanto ipotizzato da Benington e Heller (*Ibidem*). Ad esempio, i livelli di glicogeno durante il ciclo sonno-veglia sono guidati da segnali fisiologici diversi e quindi appaiono più come un marcatore-integratore dello stato energetico del cervello che come un regolatore diretto dell'omeostasi del sonno (*Ibidem*).

Entrando nel particolare, l'adenosina si lega ai recettori A1 e questa azione aumenterebbe, collegamento dopo collegamento, la sonnolenza (Frank e Heller, 2018). L'uso diffuso e secolare di caffeina e teofillina, antagonisti del recettore dell'adenosina A1,

per promuovere la veglia ha preannunciato la dimostrazione scientifica che gli agonisti del recettore dell'adenosina A1 promuovono il sonno (Radulovacki et al. 1984; Benington et al. 1995). Agendo attraverso i recettori dell'adenosina A1 presenti nel talamo e nella corteccia, l'adenosina promuove un aumento della conduttanza del K+ (potassio), l'iperpolarizzazione e la disattivazione dei canali del Ca++ (calcio del metabolismo umano) a bassa soglia, che sono alla base dell'impulso sincronizzato che produce le onde lente nell'EEG corticale (Frank e Heller, 2018).

La principale riserva energetica cerebrale, dunque il glicogeno, si esaurisce a livello regionale durante la veglia, con conseguenti deficit energetici transitori locali e rilascio di adenosina. Il rilascio di adenosina promuove il sonno NREM con aumento dell'attività di sonno a onde lente durante il quale le riserve di glicogeno vengono ripristinate (*Ibidem*). L'ipotesi è stata supportata da uno studio sui ratti che ha dimostrato che la privazione del sonno esaurisce il glicogeno cerebrale e il sonno di recupero ripristina il glicogeno cerebrale (Kong et al. 2002).

2.4 Sintesi macro-molecolare

È consuetudine riferirsi ad una buona notte di sonno come "sonno ristoratore", ma non sappiamo cosa venga ripristinato (Frank e Heller, 2018). La concettualizzazione più diffusa di una funzione ristoratrice del sonno nella letteratura è il Processo S, basato sulla variazione dell'espressione dell'attività a onde lente (*Slow Wave Activity*) dell'EEG in funzione della durata della veglia precedente e del sonno successivo (Borbely e Achermann 1992). Il sonno può anche svolgere un ruolo ristoratore, promuovendo la sintesi di proteine, peptidi o lipidi necessari per la normale funzione di veglia (Frank e Heller, 2018).

In particolare, è il sonno NREM che storicamente è considerato lo stato di sonno "ristoratore" (Benington e Heller 1995). Sebbene tutt'altro che conclusivi, diversi risultati supportano questa ipotesi. La quantità di sonno NREM è positivamente correlata alla sintesi proteica cerebrale nei ratti adulti, nelle scimmie e nel feto ovino (Ramm e Smith 1990; Nakanishi et al. 1997; Czikk et al. 2003; Vazquez et al. 2008). Nei gatti e nei roditori, il sonno NREM promuove la sintesi di numerose proteine sinaptiche e neurotrofine (Seibt et al. 2012; Vecsey et al. 2012; Tudor et al. 2016).

Studi molecolari dimostrano che il sonno di recupero dopo la deprivazione totale del sonno aumenta l'espressione corticale e midollare di geni che potrebbero svolgere un ruolo nella biogenesi proteica nel reticolo endoplasmatico (Terao et al. 2003). Risultati

complementari sono stati riportati dopo sei ore di deprivazione totale del sonno nei topi, che inducono eventi cellulari che riducono la sintesi proteica (Naidoo et al. 2005).

Il sonno permetterebbe anche una rigenerazione delle cellule staminali, cellule multipotenti in grado di generare la maggior parte dei tipi cellulari del sistema nervoso centrale (neuroni, astrociti e oligodendrociti) e in grado di trasformarsi in cellule adatte a ripristinare il tessuto biologico in una sorta di riparazione delle ferite e danni provocati in veglia (Elkhenany et al., 2018).

Le prove della sintesi di macromolecole nel sonno REM non sono altrettanto chiare, circoscrivendo alla fase NREM questa specifica funzionalità (Frank e Heller, 2018). Tuttavia, è stato dimostrato che la privazione del sonno REM riduce profondamente l'attività della chinasi legata al segnale extracellulare. Quest'ultima agisce in sinergia con il target della rapamicina nei mammiferi per attivare la sintesi proteica nei neuroni (Dumoulin et al. 2015; Dumoulin et al. 2015). Inoltre, studi su neuroni corticali in coltura dimostrano che condizioni che simulano l'ambiente biochimico presente nel sonno REM possono portare a impulsi di sintesi proteica (Soulé et al. 2012).

È interessante notare che gli oligodendrociti (cellule gliali che producono la mielina schematizzate in Figura 2.3) proliferano durante il sonno REM, suggerendo che la mielinizzazione possa essere promossa da questo stato di sonno (Bellesi et al. 2013). L'espressione genica cerebrale cambia significativamente tra il sonno e la veglia e gli mRNA legati alla veglia e al sonno appartengono a diverse categorie funzionali (Cirelli, 2009). Diversi trascritti espressi a livelli più elevati durante il sonno sono coinvolti nella sintesi/mantenimento delle membrane in generale e della mielina in particolare (Cirelli et al., 2004; Mongrain et al., 2010).

La proliferazione delle cellule precursori degli oligodendrociti (*Oligodendrocyte Precursor Cells - OPC*), responsabili della formazione di nuova mielina sia nel cervello adulto lesionato che in quello sano, raddoppia durante il sonno e correla positivamente con il tempo trascorso nel sonno REM (Bellesi et al. 2013). Il glutammato rilasciato dai neuroni, attraverso le sinapsi neurone-*OPC*, può inibire la proliferazione delle *OPC* e influenzare la loro differenziazione in oligodendrociti formanti mielina. Poiché la trasmissione glutammatergica è maggiore durante la veglia che durante il sonno, il sonno e la veglia possono influenzare oligodendrociti e *OPC* (*Ibidem*).

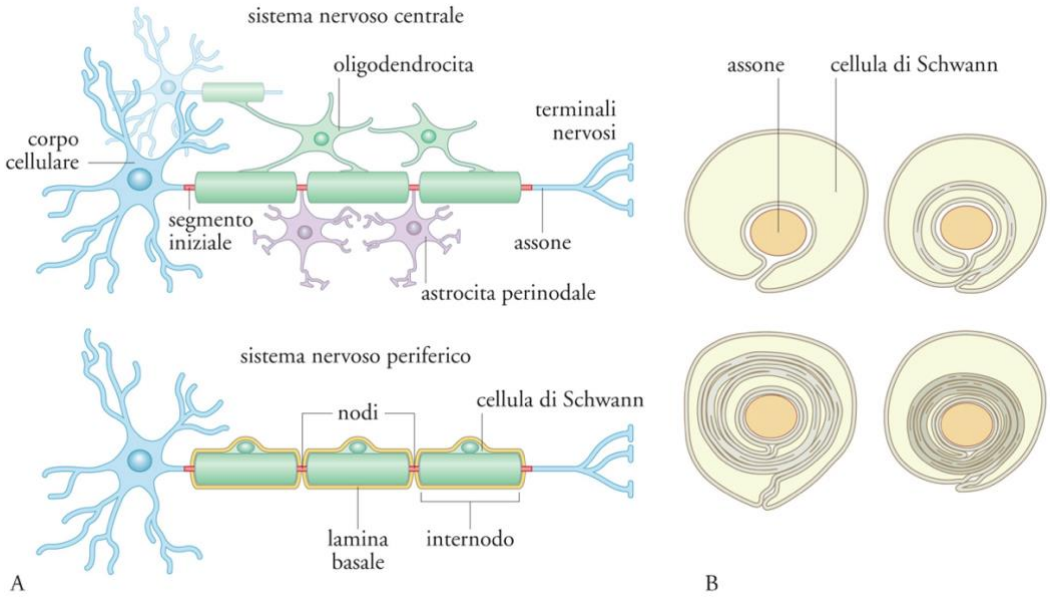

Figura 2.3: La mielina è un rivestimento discontinuo isolante che permette alle fibre nervose mieliniche di condurre il potenziale d'azione a velocità molto superiori alle fibre sprovviste di tale rivestimento. La mielina è formata da sottili prolungamenti citoplasmatici, provenienti dalle cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico o dagli oligodendrociti nel sistema nervoso centrale, che si avvolgono a spirale attorno all'assone, formando manicotti di lunghezza variabile tra 30 e 1000 μm (in media 100 volte più lunghi del diametro dell'assone. (Estratto da treccani.it)

2.5 Sistema immunitario

Un'analisi degli studi condotti finora rivela che esiste una forte correlazione tra la qualità del sonno e la risposta immunitaria. La privazione del sonno indebolisce il sistema immunitario: diminuisce la produzione di anticorpi, il numero e l'attività delle cellule NK (globuli bianchi che uccidono le cellule infettate da virus e tumorali), nonché la produzione di interleuchina 2 che è una proteina della famiglia delle citochine, la quale interviene nel processo di crescita delle cellule del sistema immunitario; inoltre induce un aumento della circolazione di proteine pro-infiammatorie (Rico-Rosillo e Vega-Robledo, 2018). La mancanza di sonno o i disturbi del sonno sono direttamente correlati alle malattie cardiovascolari, al diabete, al sovrappeso, all'obesità, allo stress, agli incidenti e, soprattutto, alle disfunzioni immunitarie e neurocognitive (*Ibidem*).

Il ruolo del sonno nel mantenimento e nel funzionamento del sistema immunitario non è stato ancora chiarito completamente. Come riportato da Rico-Rosillo e Vega-Robledo (2018), altri studi hanno dimostrato che la privazione del sonno può avere effetti importanti sulla funzione immunitaria, sui livelli ematici, citochine e marcatori dell'infiammazione,

riducendo anche la funzione delle cellule NK, Linfociti T e monociti (Irwin et al., 2006). Ciò è coerente con le prove accumulate negli ultimi anni, che dimostrano che il sonno aumenta le difese immunitarie (Besedovsky et al., 2012) attraverso diversi meccanismi, tra cui l'aumento della memoria immunologica e le funzioni pro-infiammatorie e attivanti che si sviluppano durante questo periodo (Rico-Rosillo e Vega-Robledo, 2018).

Tutto questo è inoltre supportato da uno studio di Straub e collaboratori che nel 2010 pone un altro tassello a favore della teoria secondo la quale l'attivazione immunitaria, la sintesi proteica e la proliferazione cellulare, così come l'apporto energetico e i cambiamenti endocrini che si verificano durante il sonno, aiutano a mantenere il sistema immunitario in buone condizioni (Straub et al., 2010).

In esperimenti con animali infettati, è stato dimostrato che la mortalità diminuisce se dormono completamente dopo l'infezione, mentre la privazione del sonno porta alla sepsi o addirittura alla morte (Everson, 1993). Si può affermare, pertanto, che il sonno è essenziale per l'omeostasi del corpo (Rico-Rosillo e Vega-Robledo, 2018).

Nelle precedenti righe è stato assodato, o per lo meno apportato dati a favore della teoria, che il sonno e il sistema circadiano sono potenti regolatori dei processi immunologici. Alla base di questa influenza c'è una comunicazione bidirezionale tra il sistema nervoso centrale e quello immunitario, mediata da segnali condivisi (neurotrasmettitori, ormoni e citochine) e dall'innervazione diretta del sistema immunitario da parte del sistema nervoso autonomo (Besedovsky et al., 2012). Molte funzioni immunitarie mostrano ritmi importanti in sincronia con il regolare ciclo sonno-veglia di 24 ore, riflettendo le azioni sinergiche del sonno e del sistema circadiano su questi parametri (*Ibidem*).

L'insieme di questi risultati riportati da Besedovsky e collaboratori (2012) indica un ruolo specifico del sonno notturno nella formazione della memoria immunologica. Questo ruolo sembra essere associato in particolare allo stadio del sonno a onde lente, presenti prevalente durante le prime ore della notte, e al sistema endocrino caratterizzato da alti livelli di ormone della crescita (GH) e prolattina e da basse concentrazioni di cortisolo e catecolamine (*Ibidem*). Nello specifico, infatti, il sonno può modificare la funzione del sistema immunitario inducendo cambiamenti nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e nel sistema nervoso simpatico. A sua volta il ritmo circadiano di ormoni come il cortisolo e l'adrenalina, che diminuiscono durante la notte, favorisce diverse attività del sistema immunitario (*Ibidem*).

Pertanto, l'ambiente endocrino durante il sonno iniziale probabilmente promuove l'avvio di risposte immunitarie che alla fine supportano la formazione di memorie

immunologiche di lunga durata. La riduzione prolungata del sonno e la risposta allo stress che la accompagna provocano una persistente produzione aspecifica di citochine pro-infiammatorie, meglio descritta come infiammazione cronica di basso grado, e producono anche immunodeficienza, che hanno entrambi effetti dannosi sulla salute (*Ibidem*).

Prove sorprendentemente forti portano a dire, quindi, che il sonno migliora i processi immunitari, ma è utile evidenziare che la comunicazione tra le reti di regolazione del sonno nel sistema nervoso centrale e le cellule e i tessuti del sistema immunitario sia fondamentalmente bidirezionale (*Ibidem*).

2.6 Riduzione del consumo calorico

Un'altra caratteristica che porta con sé lo stato di sonno, la quale può essere annoverata tra le sue funzioni, è la riduzione del consumo calorico (Buchsbaum et al., 2001). Si può notare che durante le prime ore di sonno, quindi durante la fase prevalente di NREM, il tasso metabolico dell'intero organismo è inferiore al tasso metabolico di veglia e di riposo. Di pari passo si riduce l'uso energetico che ha probabilmente un valore adattivo di risparmio energetico, con un effettivo abbassamento della temperatura corporea e cerebrale. Nelle ore finali del ciclo notturno di sonno, in cui prevale la fase REM, tuttavia, il consumo metabolico è estremamente elevato superandone addirittura i livelli della veglia, principalmente nel REM fasico (*Ibidem*). Infatti, rispetto al sonno REM, il sonno NREM è stato associato a tassi metabolici significativamente più bassi nelle regioni temporali e occipitali, nonché nel talamo (*Ibidem*). Questi dati indicano una diminuzione metabolica globale nel sonno NREM e una maggiore attività in tutto il cingolato, nel lobo frontale e nel talamo durante il sonno REM rispetto sia al sonno NREM sia alla veglia (*Ibidem*).

La durata del sonno non è correlata alle dimensioni del cervello o alle capacità cognitive. Piuttosto, la durata del sonno nelle diverse specie è associata alla loro nicchia ecologica e alle loro esigenze alimentari, il che indica un ruolo dell'equilibrio sonno-veglia nell'acquisizione del cibo e nella conservazione dell'energia. La temperatura cerebrale scende rispetto ai livelli di veglia durante il sonno NREM e aumenta durante il sonno REM. La durata media giornaliera del sonno REM negli omeotermi è negativamente correlata alla temperatura media corporea e cerebrale: la maggiore quantità di sonno REM si riscontra nei mammiferi ovipari (monotremi), in quantità moderate nei mammiferi marsupiali, in quantità inferiori nei mammiferi placentati e in quantità più basse negli uccelli. La fase REM

del sonno potrebbe quindi svolgere un ruolo chiave nella regolazione della temperatura e del metabolismo del cervello durante il sonno e nel favorire il risveglio vigile (Siegel, 2022).

Poiché il dispendio energetico diminuisce durante l'inattività, ad esempio durante il letargo, l'estivazione (vale a dire lunghi periodi di dormienza durante un periodo caldo o secco) e il sonno, questi stati aumentano l'idoneità evolutiva. Ad esempio, alcune specie di colibrì manifestano torpore notturno, uno stato di notevole riduzione della temperatura corporea che si verifica dopo che l'animale si addormenta. La temperatura corporea può scendere da 41 °C fino a 4 °C durante il torpore in diverse specie di colibrì andini (Wolf et al., 2020). Il torpore notturno è stato interpretato come un adattamento per risparmiare energia (Wolf et al., 2020). Nei mammiferi, la temperatura corporea e il dispendio energetico diminuiscono durante il sonno (Schmidt, 2014) e l'acquisizione di energia richiede il risveglio (Siegel, 2022).

La temperatura cerebrale durante il sonno NREM è inferiore a quella durante la veglia, ma durante il sonno REM sale fino a raggiungere la temperatura cerebrale della veglia (Parmeggiani, 2007). Durante il sonno REM, l'attività neuronale del tronco encefalico aumenta notevolmente (Siegel, 2022).

Questi dati suggeriscono nel complesso che la fase REM del sonno ha un ruolo termoregolatore per il cervello, che è attivato dalla diminuzione della temperatura del tronco encefalico durante il sonno NREM e cessa quando viene raggiunta la temperatura desiderata, in un ciclo ripetuto. Si può riscontrare negli animali decerebrati che sono in grado, infatti, di regolare la propria temperatura corporea, la temperatura del corpo e del cervello (inclusa quella del tronco encefalico) che cala drasticamente quando viene rimosso il riscaldamento esterno, nonostante l'attivazione della fase REM del sonno. Per questo motivo la fase REM del sonno è pressoché continua in questo tipo di animali (Wehr, 1992).

Nei mammiferi intatti (vale a dire mammiferi senza lesioni o disconnessioni cerebrali), la fase REM del sonno viene normalmente innescata dopo la fase NREM del sonno, il che impedisce alla temperatura cerebrale di scendere molto al di sotto della temperatura necessaria per una veglia vigile al momento del risveglio. Questo fenomeno è in linea con il noto aumento della fase REM del sonno verso la fine del ciclo del sonno umano (Carskadon e Dement, 2011) in un momento in cui la temperatura ambientale e corporea è generalmente bassa e il risveglio è imminente. La riduzione della temperatura corporea durante il sonno NREM fornisce un importante beneficio energetico, poiché una grande percentuale del nostro consumo energetico a riposo viene utilizzata per mantenere la temperatura corporea e cerebrale (Schmidt, 2014). I periodi di sonno REM seguono in

genere i periodi di sonno NREM, costituiti da un ciclo di raffreddamento del cervello durante il sonno NREM seguito dal riscaldamento del cervello e da un aumento correlato del tasso metabolico cerebrale (Parmeggiani, 2007) che rappresentano condizioni ottimali, appunto, per un risveglio vigile.

La termoregolazione corporea viene mantenuta durante il sonno NREM, anche se a una temperatura inferiore rispetto alla veglia. Durante la fase REM del sonno, la temperatura cerebrale aumenta rispetto a quella registrata durante il sonno non REM, ma il tono muscolare e la termoregolazione del corpo diminuiscono notevolmente. La temperatura corporea aumenta o diminuisce a seconda della temperatura ambientale (Parmeggiani, 2003). Questa combinazione di cambiamenti termoregolatori che si verificano durante il sonno REM svolge tre funzioni. Innanzitutto, riscaldando il cervello lo si mantiene metabolicamente funzionale e in grado di risvegliarsi rapidamente. In secondo luogo, ridurre o eliminare l'attività dei muscoli del corpo consente di risparmiare energia. In terzo luogo, la riduzione del tono muscolare impedisce i comportamenti che innescano i sogni generati dall'attivazione pontina durante il sonno REM (Jouvet e Delorme, 1965).

2.7 Disintossicazione neurale

La funzione di ripristino omeostatico del sonno può comportare la sostituzione di qualcosa che si è esaurito, come nell'ipotesi energetica descritta precedentemente, oppure può comportare l'eliminazione di qualcosa che si è accumulato oltre un livello desiderabile e potenzialmente dannoso (Frank e Heller, 2018). L'eliminazione dei prodotti di scarto del metabolismo è al centro di un'ipotesi relativamente nuova sulla funzione del sonno: l'ipotesi della *clearance* glinfatica (Xie et al. 2013). Il termine glinfatico è stato introdotto nel 2012 in una descrizione del sistema cerebrale per lo scambio di liquido cerebrospinale (*Cerebral Spinal Fluid*), liquido interstiziale (*InterStitial Fluid*) e sangue, come rappresentato schematicamente in Figura 2.4. In sintesi, le prove supportano un modello in cui il CSF subaracnoideo entra nel cervello attraverso gli spazi perivascolari attorno alle arterie ramificate all'interno del cervello (Frank e Heller, 2018).

L'ipotesi glinfatica per l'eliminazione dei rifiuti metabolici cerebrali, pertanto, prevede che ci sia un flusso di liquido cerebrospinale dallo spazio subaracnoideo al cervello lungo gli spazi periarteriosi attorno alle arterie e alle arteriole. Le acquaporine presenti nelle parti terminali degli astrociti che rivestono i vasi sanguigni consentono all'acqua e ai piccoli soluti molecolari di entrare negli astrociti e, dalle loro estensioni, nel liquido interstiziale (*ISF*) del

parenchima cerebrale. L'*ISF*, insieme ai rifiuti metabolici e alle tossine, lascia il parenchima attraverso gli spazi perivascolari attorno alle venule e alle vene. Questo drenaggio dell'*ISF* porta con sé prodotti di scarto del metabolismo cerebrale come beta-amiloide, proteine solubili, lipidi, ioni e piccole molecole come il lattato (Lundgaard et al. 2016).

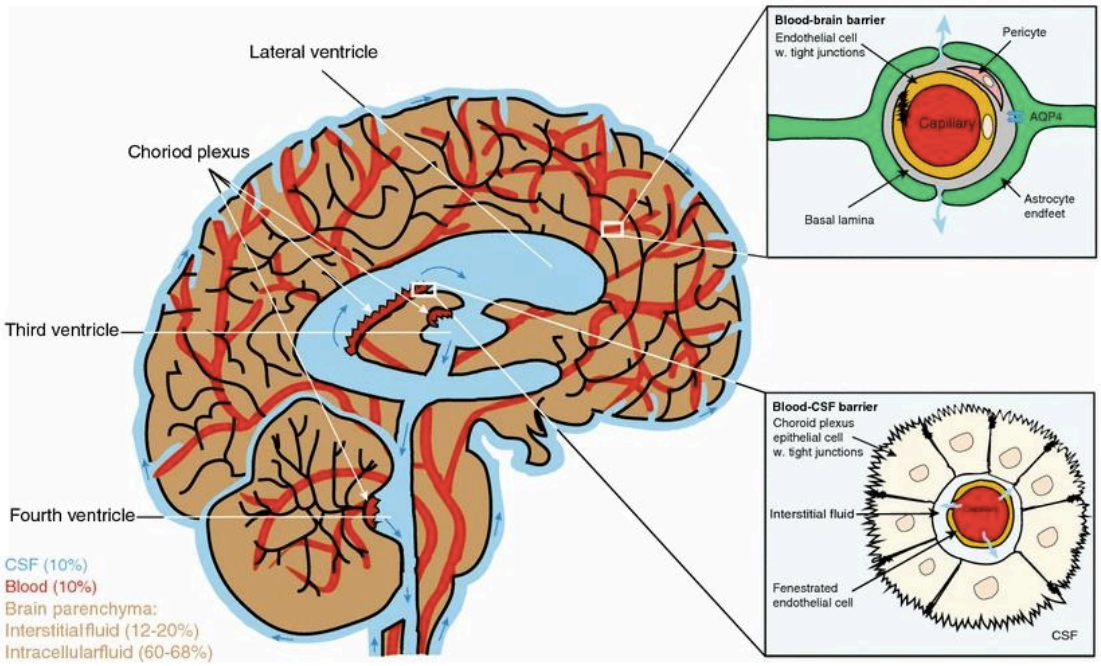

Figura 2.4: Rappresentazione schematica dei compartimenti fluidi e delle barriere del cervello. I compartimenti fluidi del cervello sono costituiti dal fluido intracellulare (*IntraCellular Fluid*) (60-68%), dal fluido interstiziale (*InterStitial Fluid*) (noto anche come fluido extracellulare) (12-20%), dal sangue (10%) e dal fluido cerebrospinale (*CerebroSpinal Fluid*) (10%). Il sangue è separato dal *CSF* e dal *ISF* rispettivamente dalla barriera ematoencefalica (*Blood Brain Barrier*) e dalla barriera emato-*CSF*. Le giunzioni strette tra le cellule endoteliali del sangue costituiscono la BBB, limitando il libero movimento delle macromolecole dal sangue al parenchima cerebrale. Il fluido e i soluti si diffondono nel parenchima cerebrale dallo spazio perivascolare situato tra le cellule endoteliali e le estremità astrocitarie che esprimono il canale dell'aquaporina. La barriera emato-*CSF* è formata da giunzioni strette tra le cellule epiteliali del plesso coroideo. Le macromolecole provenienti dal sangue possono muoversi liberamente tra le cellule endoteliali fenestrate verso il fluido interstiziale, ma sono limitate dalle giunzioni strette delle cellule epiteliali del plesso corioideo, che pertanto sono ritenute le principali componenti del *CSF*. (Immagine e didascalia estratte da Jessen et al. 2015).

Il collegamento tra il sistema glinfatico poc'anzi descritto e il sonno deriva dall'osservazione che gli spazi perivascolari e, di conseguenza, il flusso che li attraversa si espandono notevolmente, raggiungendo un aumento fino al 60%, durante il sonno rispetto alla veglia come rappresentato in Figura 2.5, facilitando il flusso di *ISF* attraverso il parenchima cerebrale. Il volume dell'interstizio e, di conseguenza, il flusso di ISF sembrano

essere controllati da almeno un neuromodulatore, elevato durante la veglia e basso durante il sonno: la noradrenalina (Xie et al. 2013).

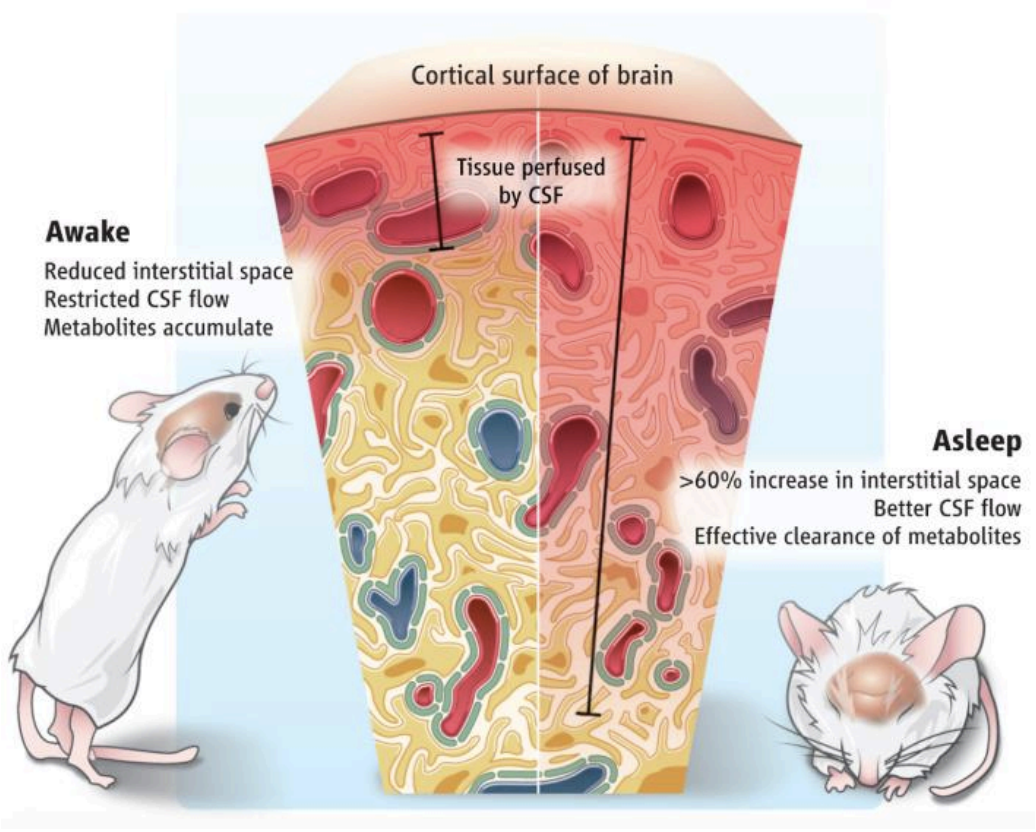

Figura 2.5: Variazione di volume: lo spazio extracellulare (interstiziale) nella corteccia del cervello di topo, attraverso il quale si muove il liquido cerebrospinale, aumenta dal 14% nell'animale sveglio al 23% nell'animale addormentato, un aumento che consente una più rapida eliminazione dei prodotti di scarto del metabolismo e delle tossine. Le terapie potrebbero potenzialmente sfruttare questa dinamica per eliminare i fattori associati a condizioni come l'epilessia, l'emicrania e l'insonnia. (Immagine e didascalia estratte da Herculano-Houzel, 2013).

L'ipotesi della *clearance* glinfatica per la funzione del sonno ha possibili connessioni con l'ipotesi del ripristino dell'energia cerebrale discussa nel paragrafo precedente. Per l'energia il cervello dipende dal glucosio e dal suo prodotto di degradazione, il lattato, e gli astrociti mediano il trasporto di questi substrati energetici ai neuroni. Il glucosio viene trasferito agli astrociti dal sangue che poi trasportano il glucosio all'*ISF* e, quindi, ai neuroni. Inoltre, gli astrociti sintetizzano anche il glucosio in glicogeno attraverso una serie di passaggi controllati enzimaticamente, tra cui in particolare la glicogeno sintasi. Il glicogeno astrocitario è un'importante riserva energetica ad attivazione rapida che produce molecole

di lattato che possono lasciare l'astrocita e costituire una fonte di energia per i neuroni (Falkowska et al. 2015).

L'elevato fabbisogno energetico delle attivazioni neurali durante la veglia fa leva sulle riserve di glicogeno degli astrociti, causando un aumento dei livelli di lattato nell'*ISF*, e, in effetti, studi hanno dimostrato livelli di lattato nel cervello più elevati durante la veglia rispetto al sonno (Lundgaard et al. 2016). Inoltre, le attivazioni neuronali sono associate ad aumenti transitori della glicolisi, con conseguente contributo neuronale di lattato all'ISF (Prichard et al. 1991). Pertanto, l'eliminazione del lattato dal cervello correlata al sonno è una potenziale funzione del sistema glinfatico (Lundgaard et al. 2016) e tale funzione di eliminazione potrebbe riguardare anche molti altri componenti dell'ISF (Frank e Heller, 2018).

I cambiamenti dipendenti dallo stato nel lattato seguono da vicino l'attività EEG e il lattato è considerato il miglior biomarcatore metabolico del ciclo sonno-veglia, insieme alla noradrenalina e al glicogeno (Naylor et al., 2012).

Il sistema glinfatico, attivato dal sonno naturale o dall'anestesia, eliminerebbe letteralmente il lattato in eccesso dal cervello, con conseguente aumento transitorio del lattato nei linfonodi cervicali vicini. L'attivazione della *clearance* glinfatica che si verifica quando i topi svegli passano al sonno o all'anestesia è correlata alla *clearance* del lattato, supportando quindi la conclusione che il sistema glinfatico contribuisce alla rapida riduzione del lattato cerebrale (Lundgaard et al., 2016)

In conclusione, si porta un'ulteriore informazione che riguarda studi recenti, i quali mostrano che il lattato rilasciato dagli astrociti aumenta l'attività del locus coeruleus e quindi aumenta la spinta noradrenergica (*Ibidem*).

CAPITOLO 3

–

I SOGNI

3.1 Excursus storico e metodi di indagine sui sogni

Sognare è un’esperienza mentale con determinate caratteristiche percettive, comune ma misteriosa, ed è un fenomeno cognitivo involontario sperimentato dagli individui, umani e non solo, durante il sonno. L’interesse per i sogni risale a tempi antichi, affascinando l'umanità per millenni, spesso visti come messaggi provenienti dal divino o dal subconscio (Mutti et al., 2024). Antiche civiltà, come gli Egizi e i Greci, cercavano un significato nei sogni, considerandoli presagi eloquenti. Questa peculiarità si può riscontrare nello scrittore del II secolo d.C., Artemidoro di Daldi, e il suo libro diviso in cinque parti sulla classificazione tassonomica dei sogni che costituisce la più ampia raccolta di interpretazioni divinatorie dei sogni pervenutaci dall'antichità greco-romana. Come per le più ampie tradizioni mediterranee riguardanti i sogni premonitori, Greci e Romani li intendevano comunemente come fenomeni con origini esterne al sognatore, ad esempio, la visita di una divinità (Scott, 2024).

Secoli più tardi, hanno guadagnato importanza terapeutica grazie alla psicoanalisi all'inizio del XX secolo, ma la ricerca scientifica a riguardo ha acquisito slancio solo con la scoperta della fase REM del sonno negli anni '50 (Mutti et al., 2024) da parte di Aserinsky e Kleitman (1953), come precedentemente riportato nel paragrafo 1.3. Infatti, l'esplorazione scientifica dei sogni dovette attendere la fine del XIX e l'inizio del XX secolo, quando contributi significativi furono forniti da psicoanalisti come Sigmund Freud e Carl Jung. "L'interpretazione dei sogni" di Freud (1900) suggerì che i sogni fossero espressione di desideri repressi, mentre Jung enfatizzò l'influenza degli archetipi e dell'inconscio collettivo (Freud e Brill, 1913). Lo sviluppo dell'EEG negli anni '50 ha rivoluzionato lo studio dei sogni consentendo l'osservazione dell'attività cerebrale durante il sonno. Con la scoperta della fase REM, Nathaniel Kleitman ed Eugene Aserinsky ebbero l’intuizione di ipotizzare e testare che questa fase del sonno portasse a sogni vividi (Aserinsky e Kleitman, 1953).

Ricerche successive indicarono che i sogni potevano verificarsi anche durante il sonno NREM, mettendo in discussione l'idea iniziale che i sogni fossero un'esclusiva del

sonno REM (Nielsen, 2000). Infatti, Nielsen riporta che il sogno è comune nel sonno NREM, ma Il verificarsi del sogno in due stati comportamentali con tracciati EEG globalmente diversi ha messo in discussione la comprensione dei correlati neurali del sogno e inizialmente sono state proposte diverse spiegazioni per questo paradosso, tra cui ipotizzare che l'attività cerebrale non rifletta adeguatamente la coscienza (Cavallero et al., 1992) o che il sonno REM occulto nel sonno NREM potrebbe spiegare il sogno in questa fase (Nielsen, 2000). Rispetto ai sogni in fase REM, i sogni in fase NREM sono generalmente più brevi, meno vividi, più concettuali, meno bizzarri, meno emozionali, più soggetti al controllo volontario e più legati a preoccupazioni del momento (Hobson et al., 2000). Tuttavia, i risvegli notturni in fase NREM possono dare origine a resoconti onirici indistinguibili da quelli registrati durante la fase REM (Siclari et al., 2020). Utile precisare che il contenuto del sogno, d'altra parte, è particolarmente probabile che venga ricordato quando i microrisvegli precedono il risveglio (Siclari et al., 2018).

Altresì, i sogni e il sognare sono stati argomenti di ricerca filosofica fin dall'antichità. Come notoriamente suggerito da Cartesio, i sogni rappresentano una minaccia per la conoscenza perché sembra impossibile escludere, in un dato momento, che si stia sognando. Dal XX secolo, l'interesse è stato anche rivolto verso questioni legate alla filosofia della mente. Cosa significa esattamente che i sogni sono esperienze coscienti durante il sonno? I sogni hanno una durata o sono il prodotto di un'inserzione mnemonica istantanea al momento del risveglio? I sogni dovrebbero essere descritti come allucinazioni o illusioni che si verificano durante il sonno, o dovrebbero piuttosto essere descritti come esperienze immaginative? (Windt, 2013). Interessante il lavoro di Windt (2013) che pone attenzione a questioni provenienti da diverse aree della filosofia e ai recenti lavori filosofici sul sogno che ha assunto un carattere spiccatamente interdisciplinare con riferimenti alla letteratura scientifica pertinente che ha influenzato il dibattito filosofico, e viceversa (*Ibidem*).

È utile riportare però, che i risultati di Siclari e collaboratori (2017) forniscono un'ulteriore prova che i resoconti dei sogni riflettono un'esperienza cosciente durante il sonno piuttosto che confabulazioni al risveglio.

Seppur lo scetticismo riguardo al resoconto dei sogni sia stato molto dibattuto in ambito filosofico, nella ricerca scientifica rimane lo strumento principe utilizzato in abbinata, però, alla polisonnografia (Scarpelli et al., 2022). Il contorno elettrofisiologico che precede il racconto del sogno al risveglio è un fattore cruciale che influenza il successivo ricordo (*Ibidem*). In effetti, diversi studi forniscono prove convincenti dell'esistenza di specifici meccanismi cerebrali che ne predicono il ricordo (Siclari et al., 2017), ma molti interrogativi

sono ancora al centro del dibattito. Altre modalità per indagare sulla esperienza dei sogni sono i diari (Schredl, 2002). Ogni mattina, appena svegli, si riportano le storie esperite quella notte che sovvengono in mente, ma con questo metodo la frequenza di ricordo è inferiore al metodo dei risvegli seriali notturni (Siclari et al., 2013).

Inoltre, nella ricerca per raccogliere dati sull'attività onirica, si utilizzano i questionari in quanto sono facili da somministrare ma di controparte sono poco precisi, in quanto anche in questo caso, se non risvegliati nel momento in cui si stanno esperendo, i sogni difficilmente si recuperano dalla memoria. In questo caso ci sono in letteratura dati riguardanti la presenza (o meno), con differenze individuali significative, di un elevato livello di ACh che permetterebbe l'attivazione di diverse aree corticali e ippocampali, facilitando il recupero delle informazioni (Becchetti e Amadeo, 2016). Un basso livello di noradrenalina, invece, renderebbe difficile la plasticità sinaptica a lungo termine, favorendo l'oblio dell'attività onirica (*Ibidem*).

3.2 Neurofisiologia dei sogni

Diversi studi hanno tentato di identificare le basi neurobiologiche dell'esperienza onirica attraverso neuroimaging (Maquet et al., 1996), tecniche elettrofisiologiche (Marzano et al., 2011; Siclari et al., 2017) e un approccio neuropsicologico (Solms, 1997, 2000). Inoltre, diversi studi hanno cercato di identificarne le basi neurobiologiche, tuttavia, alcune questioni sono ancora al centro del dibattito (Scarpelli et al., 2022). Scarpelli e collaboratori (2022) riassumono le principali questioni aperte riguardanti lo studio neuroscientifico del sogno; in buona parte le loro ricerche si sono concentrate sulle specifiche caratteristiche cerebrali funzionali o strutturali che predicono l'esperienza onirica, evidenziando che possono presentarsi determinate caratteristiche elettrofisiologiche per avere un ricordo più ricco al risveglio indotto in fase di raccolta dati (*Ibidem*).

La produzione onirica è una forma di attività mentale del sonno che appare strettamente correlata ai processi di memoria e di elaborazione cognitiva (Mangiaruga et al., 2018). A questo proposito, alcune ricerche hanno evidenziato che le caratteristiche del sogno rispecchiano lo sviluppo dei processi cognitivi (*Ibidem*).

Gli studi moderni sui sogni, inizialmente, hanno portato a una visione apparentemente chiara dei correlati neurali del sogno (Aserinsky e Kleitman, 1953) portando ad ipotizzare che l'EEG attivato, ad alta frequenza e simile alla veglia (Moruzzi e Magoun, 1949), del sonno REM fosse associato alla presenza di esperienze oniriche e l'attività a

bassa frequenza del sonno NREM all'assenza di sogni. Tuttavia, studi successivi hanno dimostrato che fino al 70% dei risvegli in sonno NREM riporta esperienze oniriche (Stickgold et al., 2001). Pertanto, se si sperimenta o meno qualcosa durante il sonno non può essere determinato semplicemente valutando il proprio stato comportamentale sulla base delle caratteristiche EEG tradizionali o dei correlati di neuroimaging (Maquet, 2000).

Recenti progressi nell'EEG ad alta densità e nel neuroimaging hanno permesso l'identificazione di specifici modelli di attività cerebrale associati a varie caratteristiche del sogno. Questi studi hanno delineato modelli di attività cerebrale simili associati ai sogni REM e NREM (Siclari et al., 2017), nonché attivazioni localizzate specifiche del contenuto del sogno simili a quelle osservate nella percezione in veglia per i volti, per l'ambientazione spaziale del sogno, per il linguaggio, per i pensieri, per la paura e per il movimento (Dresler et al., 2011; Perogamvros et al., 2017; Siclari et al., 2017; Sterpenich et al., 2020). Coerentemente con ciò, è stato scoperto che specifici contenuti del sogno durante il sonno REM di un soggetto (come pensieri, percezioni, volti, luoghi, movimenti e linguaggio) erano associati a un aumento dell'attività EEG ad alta frequenza in specifiche aree corticali, che corrispondevano strettamente a quelle impegnate durante la percezione in veglia degli stessi contenuti (Siclari et al., 2017). Infatti, si ritiene che l'immaginazione onirica derivi dall'attivazione di rappresentazioni corticali sensoriali durante il sonno, sebbene l'esatta natura di questi meccanismi rimanga incerta (Ilic et al., 2023).

Portando un esempio ulteriore che avvalori questa idea, in esperimenti che comprendevano oltre mille risvegli per valutare i sogni, questi sono stati combinati con registrazioni EEG ad alta densità allo scopo di identificare cambiamenti localizzati nell'attività cerebrale correlati ai sogni. Questi studi hanno scoperto che sia i sogni in fase REM che quelli in fase NREM erano associati ad attivazioni regionali delle regioni corticali posteriori (Siclari et al., 2017), in effetti l'attivazione delle cortecce temporo-occipitali posteriori durante il sonno REM è in linea con la natura visiva dei sogni. Di fatto, ad oggi, le unità neurali essenziali della mente onirica non sono state ancora completamente delineate. Ciononostante, i risultati di diversi studi sembrano implicare le regioni cerebrali posteriori, rappresentate nella Figura 3.1, come essenziali in questo processo (Siclari et al., 2017; Siclari et al., 2020).

I risultati attuali risolvono questi paradossi dimostrando che sia nel sonno REM che in quello NREM, il sogno e, più in generale, l'esperienza cosciente durante il sonno richiedono un'attivazione localizzata di una “zona calda posteriore”, indipendentemente dall'EEG nel resto della corteccia. Questo spiega perché il sogno può verificarsi in due stati

comportamentali che differiscono radicalmente in termini di tracciati EEG globali (Siclari et al., 2017).

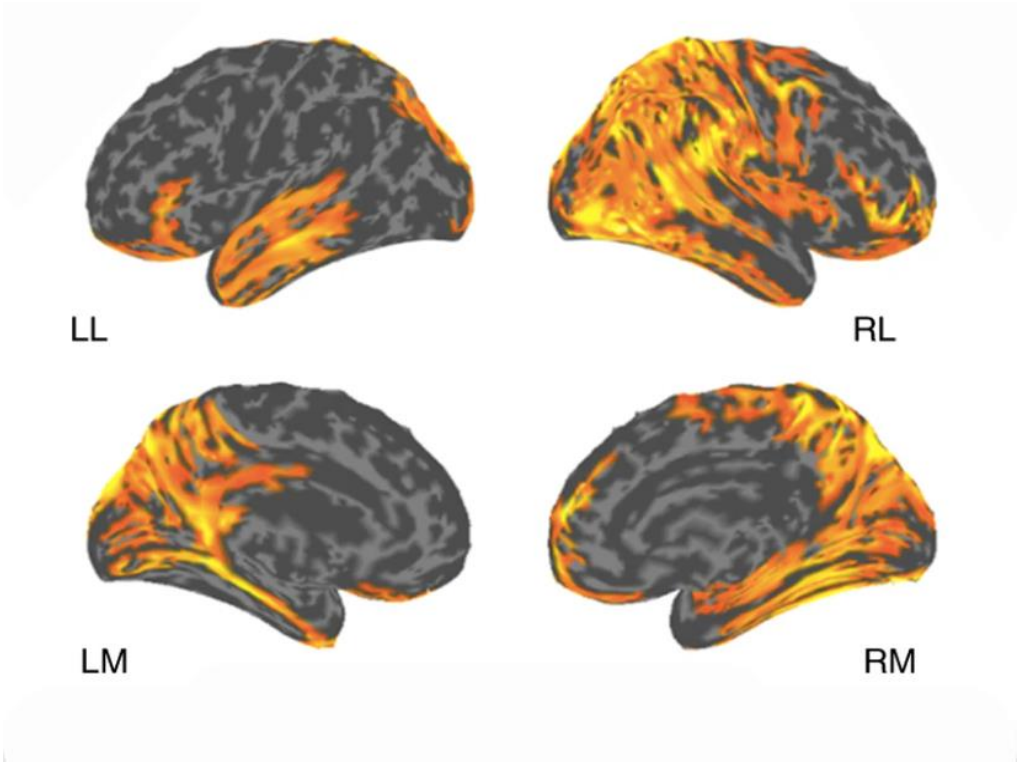

Figura 3.1: Nei tre esperimenti riportati nello studio di Siclari e collaboratori (2017) si evidenzia una zona calda parieto-occipitale come correlato neurale del sogno. Quando questa zona calda posteriore mostrava una diminuzione dell'attività EEG a bassa frequenza i soggetti riferivano al risveglio di aver effettivamente avuto esperienze oniriche. Al contrario, quando l'attività EEG a bassa frequenza aumentava nella stessa area, i soggetti riferivano di essere stati incoscienti. Questo risultato era valido sia che i soggetti si trovassero nella fase NREM che in quella REM, indipendentemente dall'attività EEG dominante sulle altre regioni corticali. La *"Dreaming Experience"* ha mostrato un rapporto di potenza ad alta frequenza (18-25 Hz) / bassa frequenza (0,5-4,5 Hz) più elevato rispetto alla *"Non Experience"* in regioni corticali che includono la corteccia occipitale bilaterale, parietale mediale e laterale, temporale mediale e frontale inferiore. (LL, vista laterale sinistra; RL, vista laterale destra; LM, vista mediale sinistra; RM, vista mediale destra). (Immagine e didascalia tratte e adattate da Siclari et al. 2017).

D'altra parte, studi di neuroimaging funzionale hanno rilevato modelli di attività cerebrale regionali tipici del sonno REM, come una ridotta attività di alcune aree della corteccia prefrontale, che potrebbe spiegare la natura bizzarra e illogica dei sogni, in quanto sono aree dedicate al controllo, utili a dare coerenza e significato. Inoltre, si è ipotizzato che un'aumentata attività nel sistema limbico, in particolare nell'amigdala, sia alla base dell'intensità emotiva dei sogni (Schwartz e Maquet, 2002); si è potuto osservare, infatti, che durante il sonno REM, si registra un aumento dell'attività e del flusso sanguigno nelle regioni

limbiche e paralimbiche, inclusi i complessi amigdaloidei, la formazione ippocampale e la corteccia cingolata anteriore (*Ibidem*) in quanto è noto che i modelli regionali di flusso ematico cerebrale e metabolismo del glucosio differiscono tra il sonno REM e gli stati di veglia (Ibidem). Inoltre, è stato suggerito che le regioni sottocorticali possano contribuire al processo di sogno (Hasegawa et al., 2020). Ad esempio, è noto che gli individui con lesioni bilaterali dei gangli della base presentano una ridotta frequenza di resoconti di sogni e una qualità dei sogni inferiore (Leu-Semenescu et al., 2013). Più recentemente, anche il ruolo dell'ippocampo nella generazione dei sogni ha riacquistato interesse (Spano et al., 2020). I risultati di diversi studi suggeriscono che la formazione dell'ippocampo possa essere coinvolta nella formazione dei sogni integrando i ricordi e costruendo nuovi scenari immaginari (Kumar et al., 2020; Tsunematsu et al., 2020). Questi processi potrebbero anche comportare la simulazione di potenziali eventi futuri, contribuendo così alla generazione dei sogni.

Inoltre, in linea con quanto detto, la cessazione del sogno è stata registrata a seguito di lesioni nella corteccia parietale inferiore e occipitale (Solms, 2000). I correlati regionali del sogno offrono una potenziale spiegazione del perché le esperienze oniriche possano verificarsi in due stati comportamentali con firme EEG globalmente diverse: sognare può effettivamente essere possibile finché alcune aree rimangono attivate localmente, indipendentemente dall'attività cerebrale nel resto della corteccia (Mutti et al., 2024). Questi risultati hanno aperto la possibilità, come riportato anche nelle righe precedenti, che la presenza di sogni sia nella fase REM che in quella NREM possa essere collegata a variazioni locali dell'attività cerebrale (*Ibidem*).

Oltre alle aree sensoriali principalmente visive, la “zona calda posteriore” comprende in modo prominente il precuneo, la corteccia cingolata posteriore e la corteccia retrospleniale: aree sulla superficie mediale del cervello la cui stimolazione elettrica può indurre la sensazione di trovarsi "in un mondo parallelo" (Balestrini et al., 2016) o di essere disconnessi dall'ambiente in uno "stato onirico" (Herbet et al., 2014).

Nel lavoro di Siclari e colleghi, la “zona calda posteriore” è stata evidenziata anche dal contrasto tra l'assenza di esperienza onirica e le esperienze oniriche senza ricordo di contenuti specifici dell'esperienza. Questa scoperta suggerisce ulteriormente che l'attivazione di questa “zona calda posteriore” fosse un indicatore delle esperienze stesse, piuttosto che del ricordo delle esperienze (Siclari et al., 2017).

In linea con questi risultati, sia gli studi sulle lesioni che i risultati di *neuroimaging* indicano che specifici contenuti delle esperienze sono supportati da aree corticali posteriori (Christophel et al., 2012).

In aggiunta alle differenze nell'attività EEG a bassa frequenza nella “zona calda posteriore”, è stato scoperto che questa regione mostrava anche un aumento dell'attività ad alta frequenza quando i soggetti riferivano esperienze oniriche durante il sonno (Siclari et al., 2017). L'attività ad alta frequenza riflette solitamente un aumento dell'attività neuronale (Steriade et al., 1996). Un'interpretazione plausibile di questo risultato è che, finché la “zona calda posteriore” non si trova in una modalità a bassa frequenza che impedisce le esperienze, i contenuti specifici delle esperienze durante il sogno sono dettati da quali specifici gruppi di neuroni si attivano con maggiore intensità e quali no, proprio come nella veglia (Siclari et al., 2017).

Sviluppi scientifici hanno offerto nuovi approcci per studiare i correlati neurali del sogno. Diversi filoni di ricerca hanno indicato che il sonno, anziché influenzare il cervello in modo omogeneo, si verifica ed è regolato localmente, in funzione dell'esperienza pregressa e della plasticità (Nir et al., 2011), e che in una varietà di condizioni fisiologiche e patologiche, modelli di attività simili alla veglia e al sonno possono coesistere in differenti regioni cerebrali (Siclari e Tononi, 2017).

Studi che hanno valutato specifici elementi neurofisiologici relativi al sogno nel sonno NREM hanno rivelato che è probabile che i sogni vengano segnalati immediatamente dopo i complessi K (Siclari et al., 2018), quando i fusi sono rapidi (*Ibidem*) e quando le onde delta sono piccole, soprattutto nelle regioni corticali posteriori.

Per concludere questo paragrafo, nelle seguenti righe si riportano le scoperte sui correlati neurali dei sogni lucidi, quel tipo di sogni in cui l’individuo esperisce un controllo e può manipolarne i contenuti. È stata dimostrata in soggetti con frequenti sogni lucidi un'alterata connettività funzionale delle cortecce prefrontale anteriore e temporo-parietale, che coinvolge la segnalazione colinergica (Baird et al., 2019). Analogamente, i soggetti con una maggiore frequenza di sogni lucidi presentavano una maggiore attivazione nelle aree cerebrali coinvolte nella consapevolezza autoriflessiva, sia durante la veglia a riposo che durante il sonno, negli studi di neuroimaging (Siclari et al., 2020). I sogni in cui un individuo ha un certo grado di controllo sul contenuto del sogno possono reclutare, quindi, aree aggiuntive della corteccia fronto-parietale (Voss et al., 2009). In effetti, anche in altri studi è stato riscontrato che l'attivazione delle regioni anteriori durante il sonno NREM è stata collegata ad un ricordo ottimale dei sogni (Siclari et al., 2018).

3.3 Funzioni dei sogni

Una delle prime teorie sul sogno, la cosiddetta ipotesi di attivazione-sintesi, inizialmente proposta da Hobson e McCarley (1977), postulava che i sogni nascessero dal tentativo del cervello di sintetizzare l'attività neurale casuale durante il sonno in una narrazione coerente. Durante il sonno REM, le onde Ponto-Genicolo-Occipitali attivano il prosencefalo. Il prosencefalo cerca di dare un senso a questa attivazione casuale e sintetizza le immagini oniriche per adattarle agli schemi di stimolazione generati internamente (*Ibidem*). La teoria dell'Attivazione-Sintesi suggerisce che le immagini oniriche esperienziali stesse, il contenuto della coscienza, siano funzionalmente prive di scopo come i rumori emessi da un computer quando elabora le informazioni. Il livello fenomenico di organizzazione non è considerato biologicamente funzionale (*Ibidem*). Diverse teorie sostengono che il sogno sia un sottoprodotto casuale della fisiologia del sonno REM e che non svolga alcuna funzione naturale (Revonsuo, 2000). Le principali teorie neurocognitive sembrano aver abbandonato la speranza di identificare una qualsiasi funzione utile per il sogno. Sembrano, invece, insinuare che sogniamo senza alcun motivo particolare e che il sogno è un epifenomeno biologico. La coscienza del sogno è vista come una sorta di rumore casuale generato dal cervello addormentato, solo gli eventi neurofisiologici associati al sogno e al sonno REM sono considerati biologicamente funzionali (*Ibidem*). Anche per Hobson (1994) il sogno come esperienza dal vivido contenuto fenomenico è visto come una sorta di epifenomeno casuale che riflette semplicemente eventi completamente diversi che si verificano ad altri livelli di organizzazione, dove tali eventi possono svolgere utili funzioni neurobiologiche o mnemoniche. La stessa opinione è di Flanagan (1995) che nega esplicitamente che i sogni, in quanto esperienze coscienti, abbiano una qualsiasi funzione biologica.

Esistono, però, altri filoni di pensiero e ricerca che attribuiscono ai sogni delle funzioni specifiche. Solms (1997) ha difeso la visione originariamente proposta da Freud: la funzione del sogno è quella di proteggere il sonno. Freud pensava che la realizzazione del desiderio, e quindi canale di sfogo per l'istinto aggressivo e sessuale, fosse il punto fondamentale di tutti i sogni e tendeva a liquidare i sogni d'ansia e i sogni post-traumatici come casi eccezionali. Secondo Solms (1997), il processo onirico inizia quando stimoli esterni o endogeni attivano "i circuiti curiosità-interesse-aspettativa". Meccanismi inibitori impediscono all'"interesse appetitivo", suscitato dalla stimolazione, di portare all'attività motoria; pertanto, l'attività procede "regressivamente" verso le allucinazioni. Nei sogni d'ansia questo meccanismo di protezione del sonno fallisce. È chiaro che questa visione

non attribuisce alcuna funzione al contenuto specifico dei sogni: Solms considera i sogni semplicemente come bizzarre allucinazioni che i sistemi riflessivi frontali indeboliti scambiano per percezione reale (*Ibidem*).

Teorie psicologiche pongono l'enfasi sull'adattamento dell'individuo alla sua attuale vita da sveglio ossia che il sogno sia funzionale per l'individuo e in qualche modo lo aiuta ad affrontare le sue preoccupazioni quotidiane. Queste idee possono essere fatte risalire a Jung (1933), il quale sosteneva che il sogno aiutasse a mantenere l'equilibrio psichico dell'individuo. Similmente, Adler (1927) riteneva che il sogno svolgesse una funzione di problem-solving personale, ossia la funzione del sogno sarebbe quella di facilitare la soluzione a problemi. D'altro canto, secondo Revonsuo (2000), nelle sopracitate teorie sembrerebbe non vi siano prove convincenti che il sogno contribuisca causalmente alla risoluzione di problemi intellettuali o emotivi.

Nei paragrafi che seguono si elencano e si descrivono i principali filoni teorici che riguardano le funzioni dei sogni. Un filone ritiene che sognare aiuti la memorizzazione delle informazioni, un altro che aiuti la regolazione emotiva e un altro ancora che abbia avuto una funzione evolutiva.

3.3.1 Funzione mnestica

Dormendo, quando l'attenzione agli input sensoriali è minima, la mente continua a elaborare informazioni, utilizzando frammenti di memoria per creare le immagini, i pensieri e le narrazioni che comunemente chiamiamo "sogno". Lungi dall'essere una distrazione casuale o priva di significato, la cognizione spontanea durante gli stati di sonno e di veglia riposante sembra svolgere importanti funzioni legate all'elaborazione dei ricordi passati e alla pianificazione del futuro. Degli studi in neuroscienze suggeriscono una nuova concezione del sogno come parte di un continuum di elaborazione cognitiva adattiva che si verifica in tutta la gamma di stati mente/cervello (Wamsley e Stickgold, 2010).

Inoltre, durante il sonno, il processo di memorizzazione verrebbe facilitato in quanto è uno stato neurofisiologico ottimale essendo privo di nuovi input sensoriali, consentendo alle reti mnestiche di essere ripetutamente riattivate. Dopo la codifica, le tracce mnestiche di recente formazione vengono gradualmente stabilizzate e riorganizzate in una forma più permanente di archiviazione a lungo termine. Il processo di riattivazione e consolidamento della memoria nel cervello addormentato sembra influenzare l'esperienza cosciente durante

il sonno, contribuendo al contenuto onirico ricordato al risveglio (Wamsley, 2014). Si ipotizza che i sogni potrebbero essere un riflesso di questa elaborazione mnemonica durante il sonno; infatti, è noto da tempo che l'esperienza quotidiana influenzi il sogno. Anche prima della teoria psicoanalitica del sogno, i primi sperimentalisti postularono una connessione sistematica tra l'esperienza di veglia e il contenuto dei nostri sogni notturni (Maury, 1878). Ricerche recenti confermano che il contenuto del sogno rifletta in modo trasparente la memoria codificata di recente e scoperte del decennio scorso in psicologia e neuroscienze suggeriscono che la riattivazione delle reti mnemoniche durante il sonno favorisca il consolidamento, con studi sia sugli animali che sull'uomo che dimostrano che i modelli di attività cerebrale osservati per la prima volta durante l'apprendimento vengono successivamente "riprodotti" nel sonno. Insieme, questi dati suggeriscono che il sogno derivi, almeno in parte, dalla riattivazione e dal consolidamento della memoria nel cervello addormentato (Wamsley, 2014). Il consolidamento della memoria implica l'integrazione di molteplici esperienze e l'estrazione di generalità. Nei sogni, l'intersecarsi di frammenti di memoria in combinazioni nuove e talvolta bizzarre potrebbe riflettere questo processo adattivo (*Ibidem*). Negli anni ’90, Hobson (1994) suggerisce che il consolidamento della memoria e il collegamento delle rappresentazioni mnestiche con i programmi motori sia proprio la funzione del sogno.

Di contro, a volte si sostiene che i sogni non possano riflettere un processo adattivo di consolidamento della memoria perché non riescono a replicare fedelmente l'esperienza di veglia (Vertes, 2004). Vertes (2004), ad esempio, ha sostenuto l'ipotesi che il sonno abbia effettivamente un ruolo nel consolidamento della memoria, ma i sogni non riproducono le esperienze di veglia, nemmeno approssimativamente. Analogamente Hartmann (2010) sosteneva che il contenuto dei sogni è incompatibile con il consolidamento della memoria perché i resoconti dei sogni non riproducono in modo veridico l'esperienza di veglia.

Invero, i ricordi episodici vengono raramente o mai riprodotti nel sogno esattamente come si sono verificati. I sogni spesso incorporano solo frammenti isolati di un episodio di veglia, e questi possono essere intervallati da materiale di memoria remota e semantica (Wamsley, 2014). Ad esempio, sebbene Fosse e collaboratori (2003) abbiano riferito che più della metà dei sogni conteneva caratteristiche simili a un'esperienza recente, meno del 2% di questi conservava l'ambientazione, i personaggi, gli oggetti e le azioni originali della fonte di memoria di veglia.

Tutto questo ha avuto fondamento scientifico, ma stiamo imparando sempre di più che l'effetto del sonno sulla memoria non si limita a consolidare l'esperienza nella sua forma

originale. Piuttosto, il sonno trasforma le tracce mnestiche nel tempo, come per esempio per integrare le informazioni; infatti, l'attività dei fusi del sonno è stata associata a miglioramenti nella memoria procedurale e dichiarativa, integrando informazioni appena apprese con le conoscenze neocorticali preesistenti (Tamminen et al., 2010).

Anche la letteratura sulla riattivazione della memoria nei roditori supporta questa conclusione. Gli studi sulla loro memoria non dimostrano la riattivazione dell'esperienza nella sua forma originale: i modelli di attività correlati all'apprendimento vengono riattivati con un certo grado di distorsione in una sequenza che avviene su una scala temporale molto più rapida rispetto all'esperienza di veglia (Kudrimoti et al., 1999).

Al contrario, esistono prove indirette convincenti che gli eventi onirici si verificano sulla stessa scala temporale dell'esperienza di veglia in quanto è stato constatato da Dement e Wolpert (1958) che l'andamento temporale del sogno era paragonabile al tempo trascorso da svegli per quell'attività.

Questa discrepanza suggerisce che i processi cerebrali di consolidamento della memoria non possano essere strettamente identici a quelli che creano il sogno. Tuttavia, è possibile che la riattivazione della memoria influenzi il contenuto del sogno. Pertanto, è improbabile che la riattivazione della memoria, così come osservata nei roditori, sia il meccanismo neurale del sogno, ma potrebbe comunque contribuire in modo importante (Wamsley, 2014). La teoria di Wamsley (2014) non affermerebbe che ogni parte di ogni sogno possa essere spiegata come un processo legato alla memoria, ma solo che il consolidamento della memoria è una delle principali influenze sul sogno. Nuove intuizioni sulla neurobiologia della memoria hanno portato all'ipotesi che il sogno rifletta la riattivazione e il consolidamento della memoria nel cervello addormentato (*Ibidem*).

In senso più ampio, tutti i sogni sono certamente costruiti a partire da esperienze precedenti. L'apparizione di un perfetto sconosciuto in un sogno, ad esempio, si basa sulla conoscenza delle caratteristiche visive del volto umano e su schemi di comportamento umano tipico. Questa memoria semantica è stata generalizzata ed estratta nel corso della nostra vita sulla base di migliaia di esperienze passate individuali (*Ibidem*). In un certo senso, questa forma di memoria generalizzata può essere considerata il prodotto finale del consolidamento. Attraverso il consolidamento, le esperienze individuali vengono integrate al fine di estrarre elementi comuni (Baylor e Cavallero, 2001). I meccanismi cerebrali del sogno probabilmente non sono identici a quelli responsabili del consolidamento della memoria. Sebbene il contenuto dei sogni sia influenzato dal consolidamento della memoria, è possibile che non tutti gli elementi di ogni sogno siano correlati a questo processo. Se

l'esperienza cosciente durante il sonno fosse il risultato emergente dell'attività neurale distribuita in gran parte del cervello, ci si aspetterebbe che solo una parte di questa attività sia influenzata dall'attività dei sistemi di memoria (Wamsley, 2014).

Non è chiaro se il sogno di per sé abbia una funzione mnestica. Il sogno riflette il processo funzionale cerebrale di consolidamento della memoria, ma questo non significa che i sogni, di per sé, abbiano una funzione. Per spiegare se il sogno stesso possa essere descritto come avente una funzione sulla memoria, si dovrà prima giungere a una comprensione più completa di come la base cerebrale del consolidamento della memoria si sovrappone e interagisce al substrato neurale del sogno (Wamsley, 2014).

Le ricerche empiriche che cercano un legame tra il sogno e il consolidamento della memoria dipendente dal sonno si sono concentrate sulla verifica di un'associazione tra il sognare ciò che è stato appreso e il miglioramento delle prestazioni mnestiche per il materiale appreso. Il supporto empirico a questa ipotesi è contraddittorio, forse a causa delle sfide intrinseche presentate dalla natura dei sogni e delle incongruenze metodologiche (Bloxham e Horton, 2024).

Il sonno dà origine al sogno, proprio come la coscienza vigile produce sogni ad occhi aperti e pensieri, e ci sono anche numerose prove che suggeriscono che il sonno favorisca anche il consolidamento dei ricordi. Ciò che rimane incerto è come il sogno e il consolidamento della memoria si influenzino a vicenda. Il sogno potrebbe essere visto come un mediatore implicito nella relazione tra sonno e consolidamento della memoria (ovvero, i ricordi si consolidano proprio perché li sogniamo), oppure, come sostengono anche Bloxham e Horton (2024), i processi di consolidamento della memoria potrebbero essere una potenziale fonte del sogno e del contenuto del sogno (ovvero, sogniamo proprio perché i ricordi si consolidano durante il sonno).

Per portare addizionali elementi all’argomentazione di questo paragrafo, si riporta che è stata riscontrata una significativa associazione tra sogni e memoria per tutti i tipi di compiti di apprendimento studiati. La meta-analisi di Hudachek e Wamsley (2023) fornisce ulteriori prove del fatto che sognare un compito di apprendimento è associato a un miglioramento delle prestazioni mnemoniche, suggerendo che il contenuto dei sogni potrebbe essere un'indicazione di consolidamento mnemonico. Inoltre, gli autori riportano prove preliminari che la relazione tra sogni e memoria potrebbe essere più forte nel sonno NREM rispetto al REM. Potenzialmente, la relazione tra sogno e memoria potrebbe essere specifica per particolari sottofasi del sonno NREM. Sebbene la letteratura in questa meta-

analisi non contenga informazioni sufficienti per poter distinguere tra gli stadi N1, N2 e N3, questa potrebbe essere una direzione fruttuosa per la ricerca futura (*Ibidem*).

In conclusione, secondo alcuni autori, il sogno stesso faciliterebbe la plasticità sinaptica, seppur rimanga poco chiaro se il sogno contribuisca causalmente al consolidamento delle memorie (Plailly et al., 2019).

3.3.2 Funzione di elaborazione emozionale

Nel dominio delle emozioni, il sogno può avere un effetto di regolazione delle stesse (Cartwright et al., 2006) o, viceversa, possono sussistere esiti della regolazione emotiva durante la giornata sul sogno notturno (Wong e Yu, 2022).

È stato riscontrato un significativo effetto notturno del sonno su una scala che valuta la depressione sia in una notte di sonno completo che in una notte di risvegli REM per il ricordo dei sogni. I soggetti con punteggi bassi sulla scala mostravano una distribuzione piatta di emozioni positive e negative nei sogni, mentre quelli con umore depresso prima del sonno mostravano un andamento di diminuzione delle emozioni negative e aumento delle emozioni positive nei sogni riferiti da successivi periodi REM. Ciò suggerisce che il sogno possa moderare attivamente l'umore durante la notte nei soggetti normali (Cartwright et al., 1998).

In effetti si possono osservare dati di studi in cui il sonno REM avrebbe potuto avere una funzione sulla regolazione dell'umore. Quando soggetti normali venivano selettivamente privati del sonno REM per tutta la notte, è stato riscontrato un aumento della sensazione di ansia e irritabilità nei test (Clemes e Dement, 1967). Invece, in pazienti con depressione maggiore le differenze nel sonno sono state ampiamente documentate rispetto al sonno normale e includono una minore efficienza del sonno, una riduzione della durata del sonno a onde delta e una variazione nella distribuzione e nell'aumento dell'attività del sonno REM (Reynolds e Kupfer, 1987). Vogel e collaboratori (1975) hanno dimostrato un forte effetto benefico della perdita prolungata del sonno REM in un gruppo di pazienti depressi ospedalizzati. Molti pazienti mostrano un esordio precoce del sonno REM e un livello di attività dei movimenti oculari più elevato rispetto a quello osservato nei soggetti normali, suggerendo che il sonno REM abbia a che fare con le emozioni e l'umore (Cartwright et al., 1998). Questa ipotesi è in linea con la possibilità che il sonno REM e/o l'attività onirica regolino l'umore negativo durante la notte quando questo è a livelli normali,

ma che questo effetto si riduca in assenza di sonno REM (l'umore negativo può rimanere irrisolto alla fine del periodo di sonno e quindi influenzare l'umore al risveglio), o in presenza di depressione clinica (*Ibidem*). Cartwright (1998) suggerisce, pertanto, che forse il racconto dei sogni al risveglio dalla fase REM, piuttosto che la loro soppressione, ha avuto un effetto benefico sull'umore mattutino. Ciò è coerente con i risultati di studi precedenti in cui i racconti dei sogni venivano elicitati durante i risvegli con deprivazione REM (Cartwright e Monroe, 1968). E infatti, i Risultati di Cartwright (1998) suggeriscono che i primi sogni della notte sono influenzati dalla presenza di umore negativo presente prima di dormire. Il numero ridotto di questi nella seconda metà della notte potrebbe riflettere un processo psicologico di "elaborazione" dei sogni durante la notte, che porta a un ridotto livello di umore depresso dopo il sonno.

L'importanza del sonno REM (e dei sogni che si esperiscono in questo stato) per la regolazione emotiva, è riportato anche nello studio di Malinowski e Horton (2021); il contenuto dei sogni rifletterebbe le caratteristiche dei due tipi di sonno tipici uno della prima e uno della seconda parte della notte. Il sonno REM, in cui è più probabile che vi siano sogni più intensi emotivamente, personalmente importanti, bizzarri, metaforici e correlati al passato remoto, infatti, regolerebbe l'umore mentre quello NREM svolge altre funzioni cognitive come il consolidamento della memoria in quanto ha maggiori probabilità di raffigurare ricordi episodici. Nel loro studio, i sogni della tarda notte erano più importanti dal punto di vista emotivo, più orientati al tempo e più iperassociativi (il che può essere alla base della bizzarria di alcuni sogni) rispetto ai sogni della prima parte della notte. Queste differenze nel contenuto dei sogni possono essere alla base del contenuto mentale che accompagna i processi anche dell'elaborazione delle emozioni, specialmente, dunque, nel sonno REM (Malinowski e Horton, 2021).

Queste scoperte possono riflettere i processi di consolidamento e/o regolazione della memoria emotiva che si verificano durante il sonno REM (Rosales-Lagarde et al., 2012). Mentre alcune ricerche non sono riuscite a trovare un effetto dell'ora della notte sull'emotività del sogno (Fosse et al., 2001).

Pertanto, lo studio di Malinowski e Horton (2021) porta in luce come il contenuto del sogno aumenta in intensità emotiva e importanza personale in funzione del tempo trascorso dormendo, e più è presente il sogno di questo tipo in una notte di sonno, più il consolidamento della memoria emotiva, l'elaborazione delle emozioni e il pensiero creativo si intensifica.

In parallelo, lo studio di Wong e Yu (2022) ha fornito prove empiriche dell'effetto diretto e indiretto della regolazione emotiva disposizionale sul sogno. Di conseguenza, l'esperienza soggettiva del sogno potrebbe riflettere non solo le esperienze emotive della veglia, ma anche le strategie e le difficoltà di regolazione emotiva.

I risultati di uno studio recente (Conte et al., 2021) fanno risaltare come probabilmente tutto ciò è il risultato di due meccanismi paralleli: un processo generale di regolazione delle emozioni giorno-notte (con le emozioni negative prevalenti del giorno che vengono elaborate nel sonno e quindi ricompaiono nel sogno) e la soppressione specifica di alcune emozioni negative durante la veglia con conseguente rimbalzo nel sogno a scopo di regolazione, aggiungendo anche come ogni sogno potrebbe elaborare emozioni vissute il giorno prima, qualche giorno prima o durante intervalli di tempo più ampi, ad esempio, le ultime settimane.

3.3.3 Funzione evolutiva

Al contrario degli autori, riportati nell'introduzione del capitolo, che ritengono che il sogno sia solamente un epifenomeno dei residui di attivazione senza nessuna funzione effettiva, altri autori pongono il dubbio che se i sogni fossero davvero solo rumore, dovrebbero apparire molto più rumorosi e disorganizzati di quanto non siano in realtà. È improbabile che il rumore casuale nel sistema crei insiemi percettivi organizzati, e altrettanto improbabile che crei una buona sequenza di immagini e suoni, o una storia in assoluto (Revonsuo, 2000). Anche Foulkes (1985) sottolinea che i sogni sono organizzati in modo coerente e sequenzialmente. Il contenuto fenomenico momentaneo della coscienza onirica è comprensibile e conforme ai tipi di esperienze percettive multimodali che abbiamo durante la percezione da veglia. Questi contenuti fenomenici momentanei si aggregano uno dopo l'altro in modo da costituire storie narrative o episodi di esperienza temporalmente estesi, della stessa forma generale della nostra esperienza da veglia. Secondo Foulkes (1985), i sogni sono credibili analoghi multimodali del mondo, vissuti come vita: pertanto l'autore si domanda perché non dovremmo credere che sia reale.

Il cervello che sogna, insieme al resto dell'architettura cognitiva umana, ha una sua storia evolutiva e, senza comprendere come sia stata questa storia, può essere estremamente difficile capire cosa il cervello stia cercando di fare quando sogna (Revonsuo, 2000). Da un punto di vista della storia evolutiva, infatti, un'ipotesi di funzionalità applicata alle esperienze oniriche è quella di aver permesso l'adattamento all'ambiente che in passato

poteva rappresentare una minaccia per la sopravvivenza e, di conseguenza, per la riproduzione della specie (*Ibidem*).

In un articolo del secolo scorso, Snyder (1966) propose che, per quanto riguarda i mammiferi, il sonno potesse essere considerato una modalità di comportamento adattivo per creature che dovevano trascorrere la maggior parte del loro tempo nascoste: il sonno risparmia risorse metaboliche ed energetiche e contribuisce alla longevità; i primi mammiferi usavano il sonno per sopravvivere al successivo periodo di attività e alla possibile riproduzione con i costi più bassi possibile. La teoria di Snyder (1966) è che il contenuto del sogno, se possiede funzioni adattive oltre all'attivazione generale del sistema nervoso centrale, in qualche modo cerchi di anticipare la situazione specifica che l'individuo potrebbe effettivamente incontrare subito dopo aver fatto il sogno.

Negli anni successivi, Revonsuo (2000) suggerisce che il contesto evolutivo primario per considerare la possibile funzione adattiva della coscienza onirica è l'ambiente preistorico del Pleistocene in cui gli umani e i loro antenati vissero come cacciatori-raccoglitori per centinaia di migliaia di anni. Se la coscienza onirica fosse biologicamente funzionale, dovrebbe aver avuto un valore adattivo almeno in quell'ambiente originario, nelle condizioni in cui vivevano le popolazioni umane. Nell'ambiente ancestrale, infatti, la vita umana era breve e piena di minacce e qualsiasi vantaggio comportamentale nell'affrontare eventi altamente pericolosi avrebbe aumentato la probabilità di successo riproduttivo. Seppur abbia avuto un ruolo adattivo la coscienza onirica in quel contesto originale ormai lontano, al giorno d'oggi non vi è alcuna garanzia che il cervello onirico medio, di fronte a un ambiente completamente diverso da quello in cui si è evoluto, possa svolgere funzioni che riconosciamo come adattive nell'ambiente attuale (*Ibidem*). Il sogno sarebbe, pertanto, una simulazione organizzata del mondo percettivo, una realtà virtuale (Revonsuo, 1995).

Probabilmente, secondo uno studio di Revonsuo (2000), l'attivazione di un modello offline del mondo nel cervello umano ancestrale durante il sonno, che chiamiamo sogno, ha in qualche modo aumentato la probabilità di successo riproduttivo dell'individuo che viveva nell'ambiente naturale originale. Infatti, simulerebbe determinati tipi di eventi che hanno regolarmente e gravemente minacciato il successo riproduttivo dei nostri antenati, al fine di aumentare la probabilità che i corrispondenti eventi reali siano negoziati in modo efficiente e con successo (Revonsuo, 2000).

L'ipotesi che ha proposto afferma che la coscienza onirica è essenzialmente un meccanismo per simulare la percezione della minaccia e per provare risposte e comportamenti di evitamento della stessa, pertanto, l'esperienza onirica non sarebbe

casuale o disorganizzata; al contrario, costituisce una simulazione organizzata e selettiva del mondo percettivo, e questo sarebbe stato prezioso per lo sviluppo e il mantenimento delle capacità di evitare le minacce (*Ibidem*).

Un meccanismo di produzione onirica che tende a selezionare eventi minacciosi della veglia e a simularli ripetutamente in varie combinazioni sarebbe stato prezioso per lo sviluppo e il mantenimento delle capacità di evitare le minacce. Prove empiriche derivanti da contenuti onirici normativi, sogni infantili, sogni ricorrenti, incubi, sogni post-traumatici e sogni di cacciatori-raccoglitori indicano che i nostri meccanismi di produzione onirica sono in realtà specializzati nella simulazione di eventi minacciosi, supportando così l'ipotesi della simulazione della minaccia nella funzione del sogno (*Ibidem*).

Nel suo lavoro, Valli (2008) afferma che l'unica teoria che offra una spiegazione completa multilivello del sogno, ovvero una teoria che includa spiegazioni a livello costitutivo, eziologico e contestuale, è la Teoria della Simulazione della Minaccia di Revonsuo (2000).

DISCUSSIONE

Con questo mio elaborato vorrei portare alla luce come sia molto complicata, e dibattuta, la ricerca sulle funzionalità dei sogni, anche se, grazie ad una ricerca multidisciplinare, negli ultimi anni si sono avanzate varie teorie convincenti.

A seguito di quanto descritto nei capitoli che compongono questo testo, a mio parere si può considerare che sia più verosimile e aderente alla logica reale che i sogni abbiano una sorta di funzionalità di omeostasi. In effetti, molte delle teorie elencate in questi capitoli non escludono che il sogno abbia una funzione di omeostasi. Omeostasi intesa come una tensione del sogno verso una regolazione elettro-fisiologica neurale per riportare i parametri alla "normalità" a cui è abituato il cervello. Questa normalità può variare di giorno in giorno, esperienza in veglia dopo esperienza, e il sogno compenserebbe le "mancanze" della veglia per mantenere il cervello nelle condizioni abituali che, comunque, sono sempre in divenire.

Non sempre la regolazione è utile al benessere del cervello perché, come per l'esempio nel Disturbo Post Traumatico da Stress, l'individuo esperisce sogni ad occhi aperti e anche sogni nel sonno di immagini, suoni e vicende riguardanti il trauma subito, non portando all'oblio la "brutta" esperienza (come sarebbe utile per la sanità mentale dell'individuo), ma in una sorta di compensazione della mancanza di quelle emozioni "subite" con il trauma nel periodo successivo allo stesso, come per esempio nella situazione del ritorno a casa dei reduci di guerra (Hunter, 2022). Seppur questi incubi siano ricorrenti per diversi anni e possano essere esperiti anche a distanza di decenni dall'ultima apparizione (*Ibidem*), diversi modelli propongono che il sogno partecipi attivamente alla regolazione delle emozioni provate nei giorni precedenti (Eichenlaub et al., 2019), facilitando la risoluzione dei conflitti emotivi, potenziando i processi di estinzione della paura e depotenziando il tono affettivo inizialmente associato agli eventi della veglia (Conte et al., 2021).

Come riportato nell'introduzione del terzo capitolo, Hobson e McCarley (1977) presupponevano che i sogni fossero il frutto di un mero tentativo del cervello di sintetizzare (e dare coerenza a) le scariche neurali che accadono nel cervello dormiente in maniera fortuita, e, che per la teoria che si vorrebbe portare in luce con questo elaborato, sarebbe sì in parte e pressoché casuale, ma rispecchierebbe i residui delle attività accadute in veglia. Più forti sono state le scariche in veglia e perturbanti in più aree cerebrali, più il residuo di

attività in quelle aree sarebbe maggiore e che si attiverebbe durante il sonno, portando a sognare determinate sensazioni per compensarne la mancanza in veglia. Quindi, una determinata rete neurale (o più di una) sentirebbe il "bisogno" di manifestarsi se non riattivata in veglia come usualmente o prepotentemente in un breve momento (per esempio uno shock di paura) in tempi successi. I residui di origine esperienziale, finché non si prova la stessa esperienza, vanno scemando un po' alla volta, ma si innescano le rimanenze di attivazione e il cervello da un senso nei sogni a tutto questo miscuglio di scariche in eccedenza.

Studi su tentativi di stimolare e governare i sogni, per esempio con profumi e odori fatti annusare durante la fase di sonno, hanno avuto scarso successo, come riportano gli stessi autori che concludono che nei partecipanti giovani e sani, il valore pratico della stimolazione olfattiva con profumi preferiti autoselezionati per il potenziamento delle emozioni del sogno e della valenza affettiva fondamentale post-sonno è molto limitato (Martinec Nováková, et al., 2024). Provando ad interpretare questi risultati, questo accade perché presumibilmente le reti neurali non si condizionano durante il sonno, ma durante la veglia, e che se non esperito in veglia nei momenti prima del sonno, difficilmente durante il sonno si attivano, supportando l'idea riportata nelle righe precedenti.

Un dubbio si pone, quindi, se i sogni siano pertanto utili a riportare ad un livello stabile, nella "normalità dell'individuo", i valori fisiologici. Questo poiché si presuppone che nelle veglie precedenti siano mancate alcune sostanze (es. ormoni) al normale fabbisogno di cui il nostro cervello era abituato, in quanto era stato esposto nei mesi/anni precedenti; oppure un altro caso può essere quello che sia stato abituato attraverso esperienze forti e traumatiche seppur brevi ma che hanno condizionato la neurofisiologia cerebrale, modificandola.

Il sogno, dunque, compenserebbe le emozioni "mancanti"?

Non è chiaro se il sogno sia solo la rappresentazione dei residui di attivazione o se siano proprio i sogni, i cui input generativi sono partiti da specifiche aree cerebrali creati ad hoc dalle attivazioni, come constatato da Siclari e collaboratori (2017), a generare quelle emozioni e sensazioni "mancanti" che manterrebbero l'omeostasi giornaliera. I ricordi ripresi e generati dalle attivazioni casuali e residue provocherebbero quindi la natura bizzarra delle esperienze oniriche e, secondo Malinowski e Horton (2021), l'iperassociatività può esserne alla base in quanto può derivare dal legame di ricordi disparati e sconnessi (anche di molto tempo prima) unendoli in storie costruite con elementi della vita di chi sta sognando apparentemente non correlati.

Per evidenziare meglio il fatto che residui di scariche elettriche neurali, probabilmente in qualche caso registrate come memoria, si attivino e generino i sogni e che siano così surreali ad un esame di realtà, si riporta come anche la discussione di Domhoff (1993) sui sogni dei veterani del Vietnam in cui fornisce un'illustrazione di come le metafore dei sogni e l'iperassociatività siano concetti correlati. Decenni dopo il loro ritorno dalla guerra, i veterani hanno iniziato a sognare di nuovo quelle esperienze durante periodi di stress non correlato. Attualmente non è chiaro il motivo. Sono quindi necessari molti più lavori per generare una definizione comunemente accettata di "iperassociatività del sogno" e dei suoi componenti costitutivi (Malinowski e Horton, 2021).

Per concludere, si può asserire che ulteriori ricerche saranno necessarie per avere un quadro più chiaro a riguardo del dubbio ancestrale se il sogno abbia una propria funzionalità e quale sia questa sua peculiarità.

BIBLIOGRAFIA

Amra, B., Rahmati, B., Soltaninejad, F., & Feizi, A. (2018). Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: an updated systematic review. *Oman Medical Journal, 33*(3), 184-192.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, *118*(3062), 273-274.

Baylor, G. W. & Cavallero, C. (2001). Memory sources associated with REM and NREM dream reports throughout the night: a new look at the data*. Sleep, 24*(2), 165–70*.*

Baird, B., Mota-Rolim, S. A., & Dresler, M. (2019). The cognitive neuroscience of lucid dreaming. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 100*, 305–323.

Balestrini, S., Francione, S., Mai, R., Castana, L., Casaceli, G., Marino, D., Provinciali, L., Cardinale, F., & Tassi, L. (2016). Reply: The dorsal cingulate cortex as a critical gateway in the network supporting conscious awareness. *Brain, 139*(4), e23.

Becchetti, A. & Amadeo, A. (2016). Does the Glutamate Amplifies Noradrenergic Effects (GANE) model help explain why we fail to remember our dreams? Acetylcholine and norepinephrine balance in wakefulness and rapid-eye-movement (REM) sleep.

Bellesi, M., Pfister-Genskow, M., Maret, S., Keles, S., Tononi, G., & Cirelli, C. (2013). Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *Journal of Neuroscience, 33*(36), 14288–14300.

Benington, J. H., Kodali, S. K., & Heller, H. C. (1995). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain research, 692*(1), 79–85.

Benington, J. H. & Heller, H. C. (1995). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurobiology, 45*(4), 347–360.

Berry, R. M., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., & Vaughn, B. V. (2017*).* AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine, 13*(05), 665-666.

Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 463*, 121-137.

Bhatt, J. V. (2013). Flip flop model in basic medical sciences. *Therapeutic Delivery, 2*(5), 643–672.

Bloch, K. E. (1997). Polysomnography: a systematic review. *Sage Journals, 5*(4), 285-305.

Bloxham, A. & Horton, C. L. (2024). Enhancing and advancing the understanding and study of dreaming and memory consolidation: Reflections, challenges, theoretical clarity, and methodological considerations. *Consciousness and Cognition, 123,* 103719.

Borbely, A. A., & Achermann, P. (1992). Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of sleep research volume, 1*(2), 63–79.

Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research, 76*(2), 192-203.

Brodt, S., Inostroza, M., Niethard, N., & Born, J. (2023). Sleep - A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron, 111*(7), 1050-1075.

Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Wu, J., & Bunney, W. E. (2001). Positron emission tomography with deoxyglucose-F18 imaging of sleep. *Neuropsychopharmacology, 25*(5 Suppl), S50-6.

Buijs, R. M., Hurtado-Alvarado, G, & Soto-Tinoco, E. (2021). Vasopressin: An output signal from the suprachiasmatic nucleus to prepare physiology and behaviour for the resting phase. *Journal of Neuroendocrinology, 33*(7), e12998.

Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research, 28*(2), 193-213.

Carskadon, M.A., & Dement, W.C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine*, 5th edition, (pp 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.

Cartwright, R., & Monroe, L. (1968). Relation of dreaming and REM sleep: the effects of REM deprivation under two conditions. *Journal of Personality and Social Psychology, 10,* 69-74.

Cartwright, R., Luten, A., Young, M., Mercer, P., & Bears, M. (1998). Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: A study of normal volunteers. *Psychiatry Research, 81*, 1–8.

Cartwright, R., Agargun, M. Y., Kirkby, J., & Friedman, J. K., (2006). Relation of dreams to waking concerns. *Psychiatry Research, 141*, 261–270.

Cavallero, C., Cicogna, P., Natale, V., Occhionero, M., & Zito, A. (1992). Slow wave sleep dreaming. *Sleep, 15*, 562–566.

Christophel, T. B., Hebart, M. N. & Haynes, J. D. (2012). Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *Journal of Neuroscience, 32*, 12983–12989.

Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., Chung, S. A., Vairavanathan, S., Islam, I., Khajehdehi, A., & Shapiro, C. M. (2008). STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology, 108*, 812–821.

Cirelli, C. (2009). The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nature reviews neuroscience, 10*(8), 549–560.

Cirelli C., Gutierrez C. M., & Tononi G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron, 41*(1), 35-43

Clemes, S., & Dement, W. (1967). Effect of REM sleep deprivation on psychological functioning. *Journal of Nervous and Mental Disease, 144*, 488-491.

Conte, F., Cellini, N., De Rosa, O., Rescott, M. L., Malloggi, S., Giganti, F., & Ficca, G. (2021). The Effects of Sleep Quality on Dream and Waking Emotions. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(2), 431.

Crunelli, V., Lőrincz, M. L., Connelly, W. M., David, F., Hughes, S. W., Lambert, R. C., Leresche, N., & Errington, A. C. (2018). Dual function of thalamic low-vigilance state oscillations: rhythm-regulation and plasticity. *Nature Review Neuroscience, 19*(2), 107-118.

Cudney, L. E., Cudney, Frey, B. N., MD, McCabe, R. E., & Green, S. M. (2022). Investigating the relationship between objective measures of sleep and self-report sleep quality in healthy adults: a review. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 18*(3), 927-936.

Czikk, M. J., Sweeley, J. C., Homan, J. H., Milley, J. R., & Richardson, B. S. (2003). Cerebral leucine uptake and protein synthesis in the near-term ovine fetus: relation to fetal behavioral state. *American Journal of Physiology-Regulatory, 284*(1), 200-207.

Davidson, T. J., Kloosterman, F., & Wilson, M. A. (2009). Hippocampal replay of extended experience. *Neuron, 63*(4), 497–507.

Dement, W., & Wolpert E. A. (1958). The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. *Journal of experimental psychology, 55*(6), 543–553.

De Zambotti, M., Goldstein, C., Cook, J., Menghini, L., Altini, M., Cheng, P., & Robillard, R. (2024). State of the science and recommendations for using wearable technology in sleep and circadian research. *Sleep, 47*(4), zsad325.

Dresler, M., Koch, S. P., Wehrle, R., Spoormaker, V. I., Holsboer, F., Steiger, A., Sämann, P. G., Obrig, H., & Czisch, M. (2011). Dreamed movement elicits activation in the sensorimotor cortex. *Current Biology, 21*(21), 1833–1837.

Dumoulin Bridi, M. C., Aton, S. J., Seibt, J., Renouard, L., Coleman, T., & Frank, M. G., (2015). Rapid eye movement sleep promotes cortical plasticity in the developing brain. *Science Advances, 1*(6), e1500105.

Dumoulin Bridi, M. C., Aton, S. J., Watson, A. J., Renouard, L., Coleman, T., & Frank, M. G. (2015). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity during sleep consolidates cortical plasticity in vivo. *Cerebral Cortex, 25*(2), 507–515.

Eichenlaub, J. B., van Rijn, E., Phelan, M., Ryder, L., Gaskell, M. G., Lewis, P. A., Walker, M., & Blagrove, M. (2019). The nature of delayed dream incorporation ('dream-lag effect'): Personally significant events persist, but not major daily activities or concerns. *Journal of Sleep Research, 28*(1), e12697.

Elkhenany, H., AlOkda, A., El-Badawy, A., & El-Badri, N. (2018). Tissue regeneration: Impact of sleep on stem cell regenerative capacity. *Life sciences, 214*, 51-61.

Everson, C. A. (1993). Sustained sleep deprivation impairs host defense. *American Journal of Physiology, 265(*5 Pt 2), R1148-54.

Falkowska, A. Gutowska, I., Goschorska, M., Nowacki, P., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2015). Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *International journal of molecular sciences, 16*(11), 25959–25981.

Fekedulegn, D. (2020). Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Annals of Work Exposures and Health, 64*(4), 350–367.

Flanagan, O. (1995). Deconstructing dreams: The spandrels of sleep. *The Journal of Philosophy, 92*(1), 5-27.

Fosse, R., Stickgold, R., & Hobson, J. A. (2001). The mind in REM sleep: Reports of emotional experience. *Sleep, 24*, 1-9.

Fosse, M. J., Fosse, R., Hobson, J. A., & Stickgold, R. J. (2003). Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? *Journal of cognitive neuroscience, 15*, 1–9.

Foulkes, D. (1985). *Dreaming: a cognitive-psychological analysis*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale NJ., Routledge

Frank, M. G., & Heller, H. C. (2018). The Function(s) of Sleep. *Handbook of experimental pharmacology, 253*, 3-34.

Freud, S., & Brill, A. A. (1913). *The interpretation of dreams*. G. Allen & Company

Gehrman, P., Matt, G. E., Turingan, M., Dinh, Q., & Ancoli-Israel, S. (2002). Towards an understanding of self-reports of sleep. *Journal of Sleep Research, 11*(3), 229-236.

Gohil, A., & Eugster, E. (2019). Growth hormone deficiency and excessive sleepiness: a case report and review of the literature. *Pediatric Endocrinology Reviews, 17*(1), 41-46.

Guzman-Marin, R., Suntsova, N., Stewart, D. R., Gong, H., Szymusiak, R., & McGinty, D. (2003). Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *The Journal of physiology, 549*(2), 563–571.

Hartmann, E. (2010). The dream always makes new connections: the dream is a creation, not a replay. *Sleep Medicine Clinics, 5*, 241–8.

Herbet, G., Lafargue, G., de Champfleur, N. M., Moritz-Gasser, S., Le Bars, E., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2014). Disrupting posterior cingulate connectivity disconnects consciousness from the external environment. *Neuropsychologia, 56*, 239–244.

Herculano-Houzel, S. (2013). “Sleep it out”. *Science, 342*(6156), 316-7.

Hobson, J. A., & McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *American Journal of Psychiatry, 134*, 1335–1348.

Hobson, J. A. (1994). *The Chemistry of Conscious States*. Boston: Little Brown

Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *The Behavioral and Brain Sciences, 23*(6), 793–1121.

Hobson, J. A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Review Neuroscience, 10*, 803–813.

Hudachek, L., & Wamsley, E. J. (2023). A meta-analysis of the relation between dream content and memory consolidation. *Sleep, 46*(12), zsad111.

Huerta, P. T., & Lisman, J. E. (1996). Low-frequency stimulation at the troughs of theta-oscillation induces long-term depression of previously potentiated CA1 synapses. *Journal of neurophysiology, 75*(2), 877–884.

Hunter, E. (2022). The Effects of War-Related Trauma on Dreams and Dreaming. *Spectrum, 11*(1), Article 10.

Ilic, K., Bertani, R., Lapteva, N., Drakatos, P., Delogu, A., Raheel, K., Soteriou, M., Mutti, C., Steier, J., Carmichael, D. W., Goadsby, P. J., Ockelford, A., & Rosenzweig, I. (2023). Visuo-spatial imagery in dreams of congenitally and early blind: A systematic review. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 17*, 1204129.

Irwin, M. R., Wang, M., Campomayor, C.O., Collado-Hidalgo, A., & Cole, S. (2006). Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of internal medicine, 166*(16), 1756-62.

Jan, J. E., Reiter, R. J., Wasdell, M. B., & Bax, M. (2008). The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Pineal Research, 46*(1), 1-7.

Jaqua, E. E., Hanna, M., Labib, W., Moore, C., & Matossian, V. (2022). Common Sleep Disorders Affecting Older Adults. *The Permanente Journal, 27*(1), 122-132.

Jasper, H. H., Proctor, L. D., Knighton, R. S., Noshay, W. C., & Costello, R. T., (1958). Reticular formation of the brain. *Journal of Medical Education, 33*(11), 761-770.

Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical Research, 40*(12), 2583-99.

Jouvet, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Archives italiennes de biologie, 100*, 125-206.

Jouvet, M., & Delorme, F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales, 161*(12), 2537.

Kong, J., Shepel, P. N., Holden, C. P., Mackiewicz, M., Pack, A., & Geiger, J. D. (2002). Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *Journal of Neuroscience, 22*(13), 5581–5587.

Kovalzon, V. M. (2016). Ascending reticular activating system of the brain. *Translational Neuroscience and Clinics, 2*(4), 275-285.

Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *Journal of Neuroscience, 19*, 4090–101.

Kumar, D., Koyanagi, I., Carrier-Ruiz, A., Vergara, P., Srinivasan, S., Sugaya, Y., Kasuya, M., Yu, T. S., Vogt, K. E., Muratani, M., Ohnishi, T., Singh, S., Teixeira, C. M., Chérasse, Y., Naoi, T., Wang, S. H., Nondhalee, P., Osman, B. A. H., Kaneko, N.,

Sawamoto, K., Kernie, S. G., Sakurai, T., McHugh, T. J., Kano, M., Yanagisawa, M., & Sakaguchi, M. (2020). Sparse activity of hippocampal adult-born neurons during REM sleep is necessary for memory consolidation. *Neuron, 107*(3), 552–565.

La Fleur, S. E. (2003). Daily Rhythms in Glucose Metabolism: Suprachiasmatic Nucleus Output to Peripheral Tissue. *Journal of Neuroendocrinology, 15*(3), 315-22.

Le Bon, O. (2020). Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. *Sleep Medicine, 70*, 6-16.

Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron, 36*, 1183–1194.

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology, 21*(2), 127–144.

Louie, K., & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron, 29*, 145–156.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2000). Effect of Lesions of the Ventrolateral Preoptic Nucleus on NREM and REM Sleep. *The Journal of Neuroscience, 20*(10), 3830-42.

Lu, J., Sherman, D, Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature, 441*, 589–594.

Lundgaard, I., Lu, M. L., Yang, E., Peng, W., Mestre, H., Hitomi, E., Deane, R., & Nedergaard, M. (2016). Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 37*(6), 2112-2124.

Luppi. P. H., Malcey. J., Chancel. A., Duval. B., Cabrera. S, & Patrice Fort, P. (2024). Neuronal network controlling REM sleep. *Journal of Sleep Research, 34*(2), e14266.

Nakanishi, H., Sun, Y., Nakamura, R. K., Mori, K., Ito, M., Suda, S., Namba, H., Storch, F. I., & Dang, T. P. (1997). Positive correlations between cerebral protein synthesis rates and deep sleep in Macaca mulatta. *European Journal of Neuroscience, 9*, 271–279.

Netzer, N. C., Stoohs, R. A., Netzer, C. M., Clark, K., & Strohl, K. P. (1999). Using the berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine, 131*(7), 485-91.

Nielsen, T. A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: “covert” REM sleep as a possible reconciliation of two opposing Models. *The Behavioral and Brain Sciences, 23*(6), 851–866.

Magoun, H. W. (1958). *The waking brain*. Charles C Thomas Publisher

Markussen, K. H., Corti, M., Byrne, B., Kooi, C. W. V., Sun, R. C., & Gentry, M. (2023). The multifaceted roles of the brain glycogen. *Journal of Neurochemistry, 168*(5), 728–743.

Martinec Nováková, L., Miletínová, E., Kliková, M., & Bušková, J. (2024). Nocturnal exposure to a preferred ambient scent does not affect dream emotionality or post-sleep core affect valence in young adults. *Scientific Reports, 14*(1), 10369.

Magistretti, J., & Allaman, I. (2015). A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron, 86*(4), 883-901.

Malinowski, J. E., & Horton, C. L., (2021). Dreams reflect nocturnal cognitive processes: Early-night dreams are more continuous with waking life, and late-night dreams are more emotional and hyperassociative. *Consciousness and Cognition, 88*, 103071.

Mangiaruga, A., Scarpelli, S., Bartolacci, C., & De Gennaro, L. (2018). Spotlight on dream recall: The ages of dreams. *Nature and Science of Sleep, 10*, 1–12.

Maquet, P., Péters, J. M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature, 383*(6596), 163–166.

Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of Sleep Research, 9*, 207–231.

Marzano, C., Ferrara, M., Mauro, F., Moroni, F., Gorgoni, M., Tempesta, D., Cipolli, C., & de Gennaro L. (2011). Recalling and forgetting dreams: Theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. *Journal of Neuroscience, 31*, 6674–6683.

Maury, A. (1878). *Le sommeil et les rêves: études psychologiques sur ces phénomènes et les divers états qui s'y rattachent*. Librairie Académique, Didte R Et Cie, Libraires-Éditeurs.

Mehta, M. R. (2007). Cortico-hippocampal interaction during up-down states and memory consolidation. *Nature Neuroscience, 10*(1), 13-5.

Miles, L. E. (1982). *The Sleep Questionnaire and Assessment of Wakefulness*. *Sleeping and waking disorders, indications and techniques*. Guilleminault, C, editor, 383–413.

Mohawk, J. A, & Takahashi, J. S. (2011). Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends in Neurosciences, 34*(7), 349-358.

Mongrain, V., Hernandez, S. A., Pradervand, S., Dorsaz, S., Curie, T., Hagiwara, G., Gip, P., Heller, H. C., & Franken, P. (2010). Separating the contribution of glucocorticoids and wakefulness to the molecular and electrophysiological correlates of sleep homeostasis. *Sleep, 33*(9), 1147–1157.

Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1*, 455–473.

Mueller, A. D., Pollock, M. S., Lieblich, S. E., Epp, J. R., Galea, L. A. M., & Mistlberger, R. E. (2008). Sleep deprivation can inhibit adult hippocampal neurogenesis independent of adrenal stress hormones. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 294*(5), R1693-703.

Mutti, C., Siclari, F., & Rosenzweig, I. (2024). Dreaming conundrum. *Journal of Sleep Research, 34*(2), e14338.

Naidoo, N., Giang, W., Galante, R. J., & Pack, A. I. (2005). Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex. *Journal of neurochemistry, 92*(5), 1150–1157.

Naylor, E., Aillon, D. V., Barrett, B. S., Wilson, G. S., Johnson, D. A., Johnson, D. A., Harmon, H. P., Gabbert, S., & Petillo, P. A. (2012). Lactate as a biomarker for sleep. *Sleep, 35*(9), 1209–1222.

Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron, 70*(1), 153–169.

Parmeggiani, P. L. (2003). Thermoregulation and sleep. *Frontiers in Bioscience-Landmark, 8*, s557-67.

Parmeggiani, P. L. (2007). REM sleep related increase in brain temperature: a physiologic problem. *Archives italiennes de biologie, 145*(1), 13-21.

Patel, A. K., Vamsi Reddy, V., Karlie, R., Shumway, K. R., John, F., & Araujo, J. F. (2024). *Physiology, Sleep Stages*. National Library Of Medicine, StatPearls Publishing

Peever, J., & Fuller, P. M. (2017). The biology of REM sleep. *Current Biology, 27*(22), R1237-R1248.

Perogamvros, L., Baird, B., Seibold, M., Riedner, B., Boly, M., & Tononi, G. (2017). The phenomenal contents and neural correlates of spontaneous thoughts across wakefulness, NREM sleep, and REM sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience, 29*(10), 1766–1777.

Petit, J. M., Burlet-Godinot, S., Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). Glycogen metabolism and the homeostatic regulation of sleep. *Metabolic brain disease, 30*(1), 263-79.

Placidi, F., & Romigi A. (2004). Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi. *I Disturbi Del Sonno (Parte I), Noos, 10(*1), 7-14.

Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*(4), 534-47.

Plailly, J., Villalba, M., Vallat, R., Nicolas, A., & Ruby, P. (2019). Incorporation of fragmented visuo-olfactory episodic memory into dreams and its association with memory performance. *Scientific reports, 9*(1), 15687.

Poe, G. R., Nitz, D. A., McNaughton, B. L., & Barnes, D. A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Research, 855*, 176–180.

Prichard, J., Rothman, D., Novotny, E., Petroff, O., Kuwabara, T., Avison, M., & Howseman, A. (1991). Lactate rise detected by 1H NMR in human visual cortex during physiological stimulation. *Proceedings of the national academy of sciences, 88*, 5829–5831.

Radulovacki, M., Virus, R. M., Djuricic-Nedelson, M., & Green, R. D. (1984). Adenosine analogs and sleep in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 228*(2), 268–274.

Ramm, P., & Smith, C. T. (1990). Rates of cerebral protein synthesis are linked to slow-wave sleep in the rat. *Physiology & behavior, 48*, 749–753.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC

Reynolds, C., & Kupfer, D. (1987). Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep, 10*, 199-215.

Reuss, S. (2003). The clock in the brain: anatomy of the mammalian circadian timing system. *Endokrinologie, 22*(1), 23-31.

Revonsuo, A. (1995). Consciousness, dreams and virtual realities. *Philosophical Psychology, 8*, 35–58.

Revonsuo, A. (2000). The reinterpretation of dreams: An evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behavioral and brain sciences, 23*(6), 877–901.

Rico-Rosillo, M. G., & Vega-Robledo, G. B. (2018). Sleep and immune system. *Revista alergia México, 65*(2), 160-170.

Rosales-Lagarde, A., Armony, J. L., del Río-Portilla, Y., Trejo-Martínez, D., Conde, R., & Corsi-Cabrera, M. (2012). Enhanced emotional reactivity after selective REM sleep deprivation in humans: An fMRI study. *Frontiers in Behavioural Neuroscience, 16*(6), 25.

Scarpelli, S., Alfonsi, V., Gorgoni, M., & Di Gennaro, L. (2022). What about dreams? State of the art and open questions. *Journal of Sleep Research, 31*(4), e13609.

Schmidt, M. H. (2014). The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 47*, 122-53.

Schredl, M. (2002). Questionnaires and diaries as research instruments in dream research: Methodological issues. *Dreaming, 12*(1), 17–26.

Schwartz, S., & Maquet, P. (2002). Sleep imaging and the neuro-psychological assessment of dreams. *Trends in Cognitive Sciences, 6*, 23–30.

Scott, C. B. (2024). The Body, Experience, and the History of Dream-Science in Artemidorus' Oneirocritica. *Apeiron, 56*(1), 131-161.

Seibt, J., Dumoulin, M. C., Aton, S. J., Coleman, T., Watson, A., Naidoo, N., & Frank, M. G. (2012). Protein synthesis during sleep consolidates cortical plasticity in vivo. *Current Biology, 22*(8), 676–682.

Siclari, F., LaRocque, J. J., Postle, B. R., & Tononi, G. (2013). Assessing sleep consciousness within subjects using a serial awakening paradigm. *Frontiers in psychology, 4*, 542.

Siclari, F., Baird, B., Perogamvros, L., Bernardi, G., LaRocque, J. J., Riedner, B., Boly, M., Postle, B. R., & Tononi, G. (2017). The neural correlates of dreaming. *Nature Neuroscience, 20*(6), 872–878.

Siclari, F., & Tononi, G. (2017). Local aspects of sleep and wakefulness. *Current Opinion in Neurobiology, 44*, 222–227.

Siclari, F., Bernardi, G., Cataldi, J., & Tononi, G. (2018). Dreaming in NREM sleep: A high-density EEG study of slow waves and spindles. *The Journal of Neuroscience, 38*(43), 9175–9185.

Siclari, F., Valli, K., & Arnulf, I. (2020). Dreams and nightmares in healthy adults and in patients with sleep and neurological disorders. *The Lancet Neurology, 19*, 849–859.

Siegel, J. M. (2022). Rapid eye movement sleep control and function. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 8, 68-86.

Siegel, J. M. (2022). Sleep function: an evolutionary perspective. *The Lancet Neurology, 21*(10), 937-946.

Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Keenan, S. A., Kryger, M. H., Penzel, T., Pressman, M. R., & Iber, C. (2007). The Visual Scoring of Sleep in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 3*(2), 121-31.

Sio, U. N., Monaghan, P., & Ormerod, T. (2013). Sleep on it, but only if it is difficult: effects of sleep on problem solving. *Springer Nature, 41*, 159–166.

Snyder, F. (1966). Toward an evolutionary theory of dreaming. *American Journal of Psychiatry, 123*(2), 121-42.

Solms, M. (1997). The neuropsychology of dreams: A Clinico-anatomical study. *Trends Cognitive Science, 2*(5), 199-200.

Solms, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behavioral and Brain Sciences, 23*(6), 843–850.

Soulé, J., Alme, M., Myrum, C., Schubert, M., Kanhema, T., & Bramham, C. R. (2012). Balancing arc synthesis, mRNA decay, and proteasomal degradation. *Journal of Biological Chemistry, 287*(26), 22354–22366.

Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., & Timofeev, I. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *Journal of Neuroscience, 16*, 2788–2808.

Sterpenich, V., Perogamvros, L., Tononi, G., & Schwartz, S. (2020). Fear in dreams and in wakefulness: Evidence for day/night affective homeostasis. *Human Brain Mapping, 41*(3), 840–850.

Stickgold, R., Malia, A., Fosse, R., Propper, R., & Hobson, J. A. (2001). Brain-mind states: I. Longitudinal field study of sleep/wake factors influencing mentation report length. *Sleep, 24*, 171–179.

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature, 437*(7063), 1272–1278.

Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgereit, F., & Pongratz, G. (2010). Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of Internal Medicine, 267*(6), 543-60.

Szymusiak, R., & McGinty, D. (2008). Hypothalamic Regulation of Sleep and Arousal. *The New York Academy of Sciences, 1129*, 275-86.

Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J., & Gaskell, M. G., (2010). Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *Journal of Neuroscience, 30*, 14356–60.

Terao, A., Steininger, T. L., Hyder, K., Apte-Deshpande, A., Ding, J., Rishipathak, D., & Davis, R. W. (2003). Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience, 116*(1), 187–200.

Thrane, A. S., Thrane, V. R., & Nedergaard, M. (2014). Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends in neurosciences, 37*, 620–628.

Timofeev, I., Bazhenov, M., Seigneur, J., & Sejnowski, T. (2012). *Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy.* Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, Internet, 4th edition.

Tsunematsu, T., Patel, A. A., Onken, A., & Sakata, S. (2020). State-dependent brainstem ensemble dynamics and their interactions with hippocampus across sleep states. *eLife, 9*, e52244.

Tudor, J. C., Davis, E. J., Peixoto, L., Wimmer, M. E., Van Tilborg, E., Park, A. J., & Poplawski, S. G. (2016). Sleep deprivation impairs memory by attenuating mTORC1-dependent protein synthesis. *Science signaling, 9*(425), ra41.

Valli, K. (2008). *Threat Simulation- The Function of Dreaming?* Turku: Turun yliopisto, Steven Wolfe Books, Newton Centre, MA, U.S.A.

Van Someren, E. J. W., Hagebeuk, E. O., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S. E. A. J., Jonker, C., Pot, A.-M., Mirmiran, M., Dick, F., & Swaab, D. F. (1996). Circadian rest—activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry, 40*(4), 259-270.

Van Someren, E. J. W. (2000). Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental Gerontology, 35*(9-10), 1229-37.

Vazquez, J., Hall, S. C., Witkowska, H. E., & Greco, M. A. (2008). Rapid alterations in cortical protein profiles underlie spontaneous sleep and wake bouts. *Journal of cellular biochemistry, 105*, 1472–1484.

Vecsey, C. G., Peixoto, L., Choi, J. H. K., Wimmer, M., Jaganath, D., Hernandez, P. J., & Blackwell, J. (2012). Genomic analysis of sleep deprivation reveals translational regulation in the hippocampus. *Physiological genomics, 44*(20), 981–991.

Vertes, R. P. (2004). Memory consolidation in sleep: dream or reality. *Neuron, 44*, 135–48.

Vogel, G., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., Boyd, M., & Walker, M. (1975). REM sleep reduction effects on depressed syndromes. *Archives of General Psychiatry, 32*, 765-777.

Voss, U., Holzmann, R., Tuin, I. & Hobson J. A. (2009). Lucid dreaming: a state of consciousness with features of both waking and non-lucid dreaming. *Sleep, 32*, 1191–1200.

Wamsley, E. J., & Stickgold, R. (2010). Dreaming and offline memory processing. *Current Biology, 20*(23), R1010-3.

Wamsley, E. J. (2014). Dreaming and offline memory consolidation. *Current neurology and neuroscience reports, 14*(3), 433.

Wehr, T. A. (1992). A brain-warming function for REM sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 16*(3), 379-97.

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science, 265*(5172), 676-9.

Windt, J. M. (2013). Reporting dream experience: Why (not) to be skeptical about dream reports. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 708.

Windt, J. M. (2015). *Dreams and dreaming*. Stanford encyclopedia of philosophy

Wolf, B.O., McKechnie, A. E., Schmitt, C. J., Czenze, Z. J., Johnson, A. B., & Witt, C. C. (2020). Extreme and variable torpor among high-elevation Andean hummingbird species. *Biology Letters, 16*(9), 20200428.

Wong, S. S., & Yu, C. K. C. (2022). Direct and indirect effects of dispositional emotion regulation on dream experiences. *Dreaming, 32*, 393–407.

Wurts, S. W., & Edgar, D. M. (2000). Circadian and Homeostatic Control of Rapid Eye Movement (REM) Sleep: Promotion of REM Tendency by the Suprachiasmatic Nucleus. *Journal of Neuroscience, 20*(11), 4300-10.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., & Christensen, D. J. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science, 342*(6156), 373–377.

Yeo, S. S., Chang, P. H., & Jang, S. H. (2013). The Ascending Reticular Activating System from Pontine Reticular Formation to the Thalamus in the Human Brain. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 416.