



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
Neuroscienze

CICLO XXX

COORDINATORE Prof. Renato Corradetti

Qualità del sonno e processi cognitivi: una relazione bidirezionale

Settore Scientifico Disciplinare M-PSI/01

Dottorando

Dott.ssa Arzilli Cinzia

Tutore

Prof.ssa Fiorenza Giganti

Coordinatore

Prof. Renato Corradetti

Anni 2014/2017

Sommario

Sintesi	5
Introduzione	7
Capitolo 1. Caratteristiche, metodi di studio e modelli di regolazione del sonno	9
1.1 Caratteristiche e definizione del sonno	9
1.2 Dal questionario alla registrazione polisonnografica	10
1.3 I modelli di regolazione del sonno	13
Capitolo 2. Sonno e processi cognitivi	19
2.1 La relazione tra sonno e processi cognitivi.....	19
2.2 Fattori implicati nello sleep effect	23
2.2.1 La durata del sonno ed il "Nap Effect"	23
2.2.2 Continuità e stabilità del sonno	25
2.2.3 Organizzazione del sonno.....	25
2.2.4 Micro-architettura del sonno	27
2.3 Una nuova prospettiva.....	28
Capitolo 3. Qualità del sonno e funzionamento diurno.....	32
3.1 Rapporti tra sonno e attività cognitiva in veglia nel soggetto sano	32
3.2 Abbiamo bisogno di un sonno continuo?.....	34
3.3 Funzionamento cognitivo in bambini ed adolescenti.....	35
3.4 Funzionamento cognitivo diurno nel soggetto anziano.....	36
3.5 Sonno e funzionamento cognitivo in soggetti con disturbi del sonno	38
3.5.1 I disturbi respiratori nel sonno	38
3.5.2 L'insonnia.....	39
Introduzione alla sezione sperimentale.....	44
Capitolo 4. Studio 1 Effetto priming nei soggetti insonni e nei buoni dormitori	46
4.1 Introduzione.....	46
4.2 Materiali e metodi	48
4.2.1 Partecipanti	48
4.2.2 Strumenti di screening.....	48
4.2.3 Procedura	50

4.2.4 Compito di memoria	50
4.2.5 Stimoli	52
4.3 Analisi dei dati	53
4.4 Risultati	53
4.4.1 Effetto priming	54
4.5 Discussione	57

Capitolo 5. Studio 2 Effetto di un training cognitivo sulla stabilità del sonnello pomeridiano 61

5.1 Introduzione.....	61
5.2 Metodo	63
5.2.1 Partecipanti	63
5.2.2 Procedura	63
5.2.3 Training cognitivo	64
5.2.4 Misure del Sonno	65
5.3 Analisi dei dati.....	65
5.4 Risultati	66
5.4.1 Misure quantitative del sonno	66
5.4.2 Continuità del Sonno	67
5.4.3 Stabilità del Sonno	67
5.4.4 Organizzazione del Sonno	68
5.4.5 Performance Cognitiva	68
5.4.6 Fatica	68
5.5 Discussione	68

Capitolo 6. Studio 3 Effetto di un training cognitivo ecologico, rispetto ad un compito di controllo attivo, sulle caratteristiche oggettive del sonno notturno e sulla percezione soggettiva della sua qualità..... 72

6.1 Introduzione.....	72
6.2 Metodo	72
6.2.1 Partecipanti	72
6.2.2 Procedura	73
6.2.3 Training cognitivo	74
6.2.4 Compito di Controllo Attivo.....	74

6.2.5 Misure del Sonno	74
6.3 Analisi dei dati	75
6.4 Risultati	76
6.4.1 Misure quantitative del sonno	76
6.4.2 Continuità del Sonno	76
6.4.3 Stabilità del Sonno	76
6.4.4 Organizzazione del Sonno	78
6.4.5 Dimensione degli effetti e numerosità campionaria	78
6.4.6 Performance Cognitiva	80
6.4.7 Sonnolenza e Fatica	80
6.4.8 Qualità Soggettiva del Sonno	81
6.5 Discussione	81
Conclusioni	85
Ringraziamenti	88
Bibliografia	89

Sintesi

Durante i tre anni di dottorato, le mie ricerche si sono focalizzate sulla relazione fra sonno e veglia, in particolare sulla relazione di reciprocità che esiste fra la qualità del sonno e i processi cognitivi della veglia. L'influenza che il sonno e le sue caratteristiche hanno sui processi mentali della veglia successiva sono evidenziate da numerosi studi che sottolineano come una buona qualità del sonno sia essenziale per promuovere buone funzioni cognitive diurne. Il processo iniziale è stato di andare a valutare come una cattiva qualità del sonno influisca sul funzionamento cognitivo diurno in soggetti insonni, modificando le prestazioni cognitive della veglia. Nello specifico, nel primo studio abbiamo indagato l'effetto priming, ovvero un particolare tipo di memoria implicita, per gli stimoli visivi in soggetti insonni rispetto ad un gruppo di controllo di buoni dormitori. Poiché l'interazione tra percezione e memoria può venir modulata dalla categoria semantica degli stimoli e alla luce dei diversi studi che mostrano un bias attentivo per gli stimoli legati al sonno negli insonni, nel nostro compito di priming sono stati utilizzati sia stimoli neutri che sonno correlati.

L'effetto priming è stato osservato sia nel gruppo di buoni dormitori, che nel gruppo di insonni, suggerendo che una cattiva qualità del sonno non compromette le prestazioni mnestiche per compiti di memoria implicita. Tuttavia è il tipo di stimoli, negli insonni, che influenza il processo di identificazione. È infatti emerso che, in questi soggetti, è sufficiente una minore quantità di informazioni fisiche per riconoscere gli stimoli sonno-correlati, probabilmente a causa di un bias attentivo che li porta a prestare maggiore attenzione a questo tipo di stimoli, piuttosto che agli stimoli neutri.

Siamo successivamente andati ad analizzare la relazione fra sonno e memoria, secondo una prospettiva speculare rispetto a quella solitamente presente in letteratura. Infatti, se ad oggi è ampiamente riconosciuto che alcune caratteristiche del sonno costituiscono importanti fattori che facilitano il consolidamento mnestico di informazioni acquisite prima di dormire, solo recentemente è stata affrontata una prospettiva speculare, ossia quella di valutare come i processi cognitivi della veglia influiscano sulla qualità del sonno successivo, in termini di continuità, stabilità e organizzazione.

Alla luce di questi aspetti, nel secondo studio realizzato abbiamo preso in esame gli effetti di un apprendimento intensivo che ha luogo in veglia, sulla qualità dell'episodio di sonno successivo.

La sperimentazione, sia nell'animale che nell'uomo, mostra che l'apprendimento pre-sonno determina significative modifiche nel sonno successivo, ma ancora non è chiaro in che misura questi cambiamenti corrispondano ad un miglioramento della qualità. L'obiettivo

che ci siamo posti è stato quello di valutare, in un gruppo di giovani adulti, se l'apprendimento pre-sonno sia in grado di determinare sostanziali modifiche nelle principali misure dell'episodio di sonno successivo e anche nella sua qualità, valutata in termini di continuità, stabilità e organizzazione. Tutto questo attraverso il raffronto tra un sonno diurno basale (BL) e una equivalente condizione di sonno diurno, preceduta dall'esecuzione di un training cognitivo ecologico (gioco di parole interattivo che richiede l'attivazione simultanea di più funzioni cognitive). Come previsto, l'esecuzione del training cognitivo in veglia ha determinato un effetto di ricompattamento nel sonnello successivo, soprattutto migliorando la stabilità e la continuità del sonno.

Il terzo studio è uno studio pilota condotto su un campione di 6 soggetti nei quali abbiamo valutato gli effetti dello stesso tipo di training utilizzato nello studio precedente, su un episodio di sonno notturno, al fine di mettere in evidenza alcuni effetti che il paradigma precedente (nap) non aveva permesso di osservare, in particolare in relazione agli aspetti organizzativi del sonno (numero e durata dei cicli di sonno). Abbiamo inoltre introdotto una prova scelta come controllo attivo e abbiamo verificato che questa si differenziasse dalla prova scelta come training in modo sufficiente da poter essere considerato un vero controllo.

I dati sembrano confermare, nonostante la ridotta ampiezza del campione utilizzato, un miglioramento della qualità oggettiva del sonno dovuta al training cognitivo svolto prima di dormire, miglioramento che sembra estendersi anche alla qualità soggettivamente percepita. Infatti, il sonno che segue l'esercizio cognitivo risulta più continuo, stabile ed organizzato. Inoltre i cambiamenti nei parametri di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno, osservati anche in questo studio, suggeriscono l'utilità di considerare tali misure come indici di qualità oggettiva del sonno.

Questi dati sono, inoltre, in accordo con risultati precedenti che hanno dimostrato l'importanza di un sonno continuo e ben organizzato per il consolidamento delle memorie. In conclusione, i risultati emersi dal secondo e dal terzo studio sembrano essere importanti sia da un punto di vista teorico che applicativo. Da un lato possono, infatti, contribuire a mettere in luce i meccanismi di regolazione del sonno e a chiarire il dibattito riguardante quali siano i determinanti del consolidamento sonno-dipendente. Dall'altro, dato il crescente interesse nello studio dei trattamenti non farmacologici per la cura dei disturbi del sonno, se confermati anche in una popolazione di cattivi dormitori, possono offrire la possibilità di valutare un training cognitivo come un trattamento alternativo facilmente accessibile ed a basso costo o come una strategia complementare da introdurre nelle terapie comportamentali standard.

Introduzione

L'attività di ricerca svolta nel corso del dottorato ha avuto come obiettivo quello di prendere in esame la relazione bidirezionale che esiste tra sonno e processi cognitivi.

Infatti molti studi hanno sottolineato l'influenza del sonno e delle sue caratteristiche sui processi mentali della veglia successiva, evidenziando come una cattiva qualità del sonno influisca sul funzionamento cognitivo diurno in soggetti con disturbi del sonno, andando a modulare le prestazioni cognitive della veglia. I soggetti insonni, infatti, lamentano spesso scarse prestazioni cognitive in seguito ad un sonno disturbato (Baglioni et al., 2010), soprattutto per quanto riguarda i domini cognitivi di memoria e attenzione (Shekleton et al., 2010).

In modo complementare, gli studi volti a valutare il consolidamento mnestico in sonno rafforzano l'ipotesi che una buona qualità del sonno costituisca un importante fattore facilitante l'apprendimento. La relazione tra sonno e memoria sembra però essere bidirezionale: se infatti il sonno migliora la nostra memoria consolidando ciò che è stato appreso in veglia, è anche vero che i processi di apprendimento che si attivano durante la veglia possono influire sul sonno successivo.

Questa prospettiva bidirezionale proposta da Feinberg nel 1974, è stata avvalorata nel tempo da ricerche sperimentali condotte sia sull'uomo che su animali (Feinberg e Campbell, 1993; Campbell e Feinberg, 1996 a, b).

Gli studi hanno mostrato infatti significative modifiche nelle caratteristiche del sonno successivo ad una sessione di apprendimento (De Koninck et al., 1989; Meier-Koll et al., 1999; Schmidt et al., 2006; Fogel et al., 2007; Tamaki et al., 2009; Eschenko et al., 2008; Molle et al., 2009; Smith e Lapp 1991; Datta, 2000). Il miglioramento di alcune caratteristiche del sonno, in seguito ad una sessione di apprendimento, rifletterebbe il loro ruolo nel consolidamento di memorie (Peigneux et al., 2001a). Tuttavia, malgrado la rilevanza clinica, pochi studi hanno valutato gli effetti sulla qualità del sonno di un apprendimento intensivo eseguito nel corso della veglia precedente.

Lo scopo delle ricerche presentate in questo elaborato è quindi quello di approfondire la relazione tra qualità del sonno e funzioni cognitive della veglia; da un lato andando a valutare come una cattiva qualità del sonno influisca sul funzionamento cognitivo diurno in soggetti insonni, dall'altro andando a valutare la relazione tra sonno e memoria, considerata in una prospettiva speculare rispetto a quella solitamente presente in letteratura, ovvero prendendo in esame gli effetti di un apprendimento intensivo che ha luogo in veglia, sulla qualità dell'episodio di sonno successivo.

A questo scopo illustrerò i disegni di ricerca utilizzati, le procedure ed i risultati di tre studi (studi 1, 2 e 3) condotti dal nostro gruppo di ricerca, alla cui realizzazione ho contribuito

durante il mio corso di dottorato e che sono stati pubblicati o sottomessi per pubblicazioni in riviste scientifiche internazionali.

(Studio 1): ha indagato il priming percettivo in soggetti insonni rispetto ad un gruppo di controllo di buoni dormitori, utilizzando sia stimoli neutri che sonno correlati, alla luce dei diversi studi che mostrano un bias attentivo per gli stimoli legati al sonno negli insonni.

(Studio 2): ha messo a confronto due condizioni sperimentali di sonno pomeridiano (BL e TR). Nella condizione di base (BL) il soggetto veniva invitato ad andare a letto per 2 ore durante le quali gli veniva richiesto di dormire. Analogamente nella condizione TR il soggetto aveva a disposizione due ore per dormire, ma a differenza della condizione BL il sonnello era preceduto dall'esecuzione di un training cognitivo ecologico (TR). Partendo da queste premesse, lo studio è andato a valutare se, in un gruppo di giovani adulti, l'esecuzione di un training cognitivo ecologico svolto prima di un sonnello diurno, produca modifiche del loro sonno valutato in termini di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno.

(Studio 3): in questo studio pilota, eseguito su 6 soggetti, sono stati valutati gli effetti dello stesso tipo di training utilizzato nello studio precedente (studio 2), su un episodio di sonno notturno, al fine però di mettere in evidenza alcuni effetti che il paradigma precedente (nap) non aveva permesso di osservare, in particolare in relazione agli aspetti organizzativi del sonno. Inoltre con questo studio pilota abbiamo integrato i dati ottenuti nello studio precedente introducendo una condizione di controllo e stimando la dimensione campionaria per la pianificazione dello studio definitivo.

Capitolo 1

Caratteristiche, metodi di studio e modelli di regolazione del sonno

1.1 Caratteristiche e definizione del sonno

Il sonno è definito come "uno stato dell'organismo caratterizzato da una ridotta reattività agli stimoli ambientali che comporta la sospensione dall'attività relazionale (rapporti con l'ambiente) e modificazioni della coscienza; esso si instaura spontaneamente e periodicamente, si autolimita nel tempo ed è reversibile" (Fagioli e Salzarulo, 1995).

La ridotta reattività all'ambiente è dovuta ad un innalzamento della soglia agli stimoli sensoriali, al di sotto della quale essi non vengono percepiti ed elaborati. Questo avviene in maniera differente in funzione delle caratteristiche fisiche e cognitive degli stimoli e delle caratteristiche del sonno. Il fatto che il sonno si verifichi spontaneamente e periodicamente indica che non sono necessari eventi specifici affinché si realizzi, anche se alcune condizioni ambientali possono agire favorendone l'insorgenza. Infine quando il sonno ha raggiunto una determinata durata si interrompe spontaneamente, autolimitandosi nel tempo, senza il bisogno di fattori esterni che inducano il risveglio.

Un'altra caratteristica fondamentale è la reversibilità, poiché qualsiasi stimolo sufficientemente intenso può indurre una transizione dallo stato di sonno allo stato di veglia.

Per lungo tempo si è pensato che il sonno fosse un fenomeno passivo e omogeneo ma con la scoperta dell'elettroencefalografia (Berger, 1930) e l'applicazione di tale strumento per misurare l'attività elettrica cerebrale in sonno, questa visione è profondamente cambiata.

Loomis (Loomis et al., 1937; Davis et al., 1937) per primo evidenziò cinque differenti livelli di profondità del sonno. In seguito, la scoperta dei movimenti oculari rapidi in sonno (Aserinsky e Kleitman, 1953) cambiò radicalmente la nozione di sonno e le regole per la siglatura dei diversi stadi. Era chiaro che il sonno non fosse una condizione omogenea, ma al suo interno esistevano due stati: *sonno REM*, caratterizzato da movimenti oculari rapidi, e la parte restante che fu definita *sonno Non-REM (NREM)* (Dement e Kleitman, 1957).

A sua volta il sonno NREM è caratterizzato da quattro stadi, che differiscono tra di loro per la frequenza e l'ampiezza delle onde EEG. Dallo stadio 1 allo stadio 4 del sonno si ha un graduale approfondimento, espresso dalla diminuzione di frequenza e aumento dell'ampiezza delle onde EEG.

In tutti i mammiferi, incluso l'uomo, si riscontra durante l'episodio di sonno una regolare alternanza tra sonno NREM e sonno REM. La sequenza NREM-REM costituisce un ciclo,

della durata di 90-100 minuti nell'adulto (Horne, 1988). L'alternanza ciclica dei due stati di sonno costruisce l'episodio di sonno.

Negli adulti si colloca tipicamente nel periodo notturno, ed è costituito da 4-6 cicli NREM-REM, quindi una durata di circa 7-8 ore.

Il sonno NREM rappresenta il 75-80% dell'episodio, di cui lo stadio 2 occupa la percentuale più alta (45-55%) e il Sonno ad Onde Lente una proporzione del 13-23%; la presenza di stadio 1 è del 2-5%. Il sonno REM è presente nella restante proporzione del 20-25%.

1.2 Dal questionario alla registrazione polisonnografica

Il sonno è un fenomeno complesso, che può essere compreso e valutato in funzione di diversi aspetti. Infatti possiamo descrivere il sonno basandoci sull'assenza di movimenti, la ridotta reattività agli stimoli ambientali ed alle modificazioni della coscienza, oppure basandoci sull'attività elettroencefalografica (EEG). Quando misuriamo il sonno possiamo illustrarne alcune caratteristiche come la durata, la localizzazione dell'episodio nelle 24-h o gli aspetti circadiani, l'architettura e la qualità (ad esempio: un sonno di buona qualità, continuo e stabile rispetto ad un sonno di cattiva qualità, frammentato e disorganizzato).

Non esiste uno strumento che sia in assoluto il migliore per la valutazione del sonno, e la scelta della metodologia da impiegare dipende principalmente dagli aspetti del sonno che vogliamo indagare (per esempio gli orari di inizio e di fine del sonno, la durata del sonno, la qualità, l'architettura o la ritmicità circadiana). Quindi per indagare gli orari di inizio e di fine del sonno possiamo utilizzare degli strumenti soggettivi ad esempio basandoci sui resoconti del soggetto, mentre per indagare l'architettura del sonno dovremo utilizzare degli strumenti oggettivi, ad esempio la registrazione elettropolisonnografica del sonno (EPG).

L'osservazione diretta del soggetto, nello studio del sonno, è prolungata nel tempo, quindi spesso è associata all'utilizzo di strumenti quali telecamere e griglie temporali nella quali lo sperimentatore annota in modo sistematico comportamenti visibili nell'individuo.

È una metodologia semplice, economica, poco invasiva ed ha il grande vantaggio di acquisire informazioni in contesti naturali e abituali; inoltre, se applicata da persone addestrate mostra un'alta attendibilità. Il principale limite consiste nell'impegno elevato in termini di risorse umane e di ore impiegate per la raccolta dei dati (Thoman, 1975, 1990; Thoman e Acebo, 1995), e spesso la presenza di un osservatore esterno può interferire con le routine e la privacy del soggetto osservato. L'osservazione comportamentale in sonno è stata notevolmente utile negli studi sul sonno nel primo sviluppo. I movimenti fini delle estremità e le contrazioni dei muscoli del volto sono stati descritti in gran numero in

alcune fasi del sonno dei neonati e lattanti, contribuendo ad assegnare terminologie quali quella di sonno attivo (Stefansky et al., 1984; Salzarulo e Giganti, 2003).

I diari sono schede pre-impostate che raccolgono informazioni sul sonno immediatamente precedente. Il soggetto li compila quotidianamente per un dato periodo di tempo promettendoci di raccogliere informazioni sulla continuità o discontinuità di certe caratteristiche del sonno.

Richiedere ai soggetti di compilarli per lunghi periodi (anche poche settimane) può portare a seri problemi di compliance, che possono compromettere la validità dei risultati (Sadeh, 1994).

I questionari invece raccolgono informazioni dettagliate su aspetti anamnestici e abitudini comportamentali legati al sonno e caratteristiche del sonno percepite dal soggetto. A differenza dei diari sono compilati una tantum e si riferiscono ad un lungo periodo di tempo.

Per questi motivi sono uno strumento estremamente vantaggioso che consente di raccogliere informazioni provenienti da un alto numero di persone, contemporaneamente ed in breve tempo.

Diari e questionari raccolgono informazioni sul sonno "a posteriori", e dipendono completamente dalla percezione e capacità di valutazione del soggetto, essendo egli stesso che ci fornisce delle indicazioni sul proprio sonno.

L'actigrafia invece può essere una buona scelta per quegli studi che richiedono una documentazione oggettiva del sonno, per lunghi periodi di tempo ed in contesti ecologici. L'actigrafo è uno strumento, simile ad un orologio, che permette un monitoraggio protratto nel tempo della presenza di movimenti (veglia) e della loro assenza o di una loro marcata riduzione (sonno). I dati raccolti vengono poi convertiti in indici del sonno quali: tempo trascorso a letto, tempo di sonno effettivo, tempo effettivo di veglia, efficienza del sonno, latenza del sonno, episodi di sonno, numero dei risvegli, tempo trascorso muovendosi (%), tempo trascorso non muovendosi, indice di frammentazione e movimento del sonno.

Il maggiore svantaggio nell'utilizzo di tale metodologia è rappresentato da possibili discrepanze nei dati registrati dall'actigrafo rispetto alla reale attività del soggetto (ad esempio, quando il soggetto si toglie l'actigrafo o guarda la tv stando seduto e fermo). Per tali motivi è sempre raccomandato utilizzare l'actigrafo in associazione a diari del sonno, tramite i quali identificare i periodi di veglia e di sonno (Morgenthaler et al., 2007).

Se l'interesse del ricercatore è quello di studiare l'architettura del sonno, gli stadi e la qualità del sonno, gli arousal, il pattern respiratorio, la saturazione, i movimenti oculari e

corporei durante il sonno, i processi cerebrali sottostanti al sonno, allora la tecnica più adeguata risulta essere la elettropolisonnografia (EPG).

La polisonnografia è considerata il "gold standard" per la valutazione del sonno. È uno strumento che può essere utilizzato in laboratorio o ambulatorialmente e che permette un monitoraggio di diversi parametri quali: attività elettrica cerebrale (EEG), attività muscolare (EMG), movimenti oculari (EOG), sforzo e flusso respiratorio, saturazione dell'ossigeno (saturimetria), attività cardiaca ed eventualmente altri parametri di interesse per lo studio.

I criteri di Rechtschaffen e Kales (1968) sono stati i più comunemente utilizzati per la siglatura del sonno, fino a quando nel 2007 è nato un nuovo manuale di siglatura (the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events) ad opera dell'American Academy of Sleep Medicine, che stabiliva regole specifiche, più ampie e standardizzate, prendeva in considerazione altri eventi oltre alla tipica attività cerebrale, e introduceva delle regole completamente nuove per lo scoring pediatrico.

L'obiettivo finale di questo documento è quello di creare un manuale "vivo", grazie a periodiche aggiunte, modifiche e rimozioni, sulla base dei nuovi dati sperimentali.

Quindi la polisonnografia permette una valutazione precisa delle variabili considerate, ma mostra come svantaggio una certa invasività (utilizzo di elettrodi e sensori per la registrazione); inoltre, essendo una procedura impegnativa e costosa, spesso non è possibile eseguirla per più di una o due notti, compromettendo la rappresentatività dei dati.

In aggiunta alla registrazione elettropolisonnografica, lo sviluppo delle moderne tecniche di neuroimmagine ha permesso di ottenere affascinanti conoscenze sulle aree cerebrali che si attivano durante i diversi stadi di sonno (**Figura 1**).

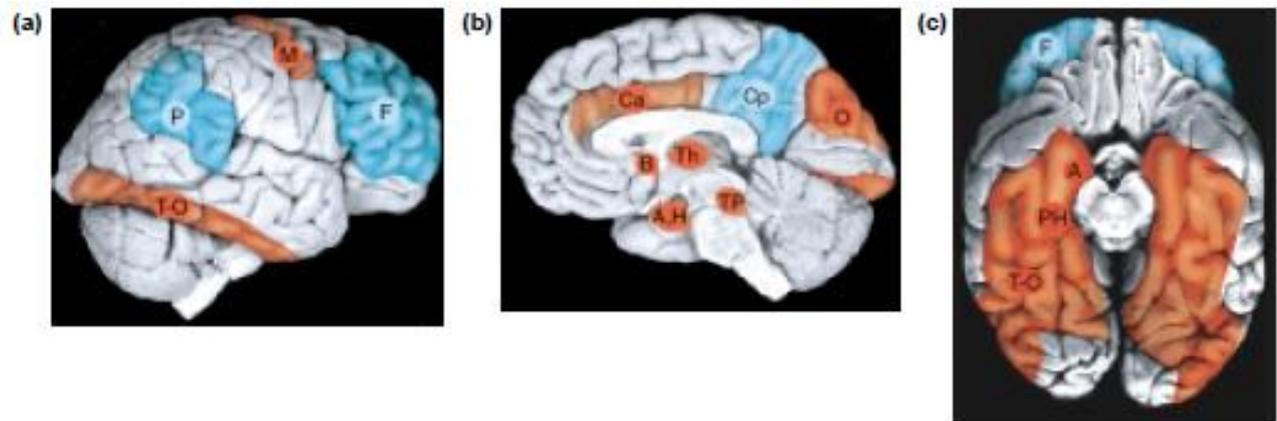


Figura 1 Rappresentazione schematica dell'incremento e della riduzione di attività neurale associata con il sonno REM. Le regioni colorate in rosso sono quelle che mostrano un aumento del flusso cerebrale (regional cerebral blood flow (rCBF) durante il sonno REM; le regioni colorate in blue mostrano una riduzione del rCBF.

(a) piano laterale; (b) piano mediale; (c) piano ventrale.

(Adattato da Maquet et al., 1996; Braun et al., 1997; Nofzinger et al., 1997; Maquet et al., 2000)

Ad esempio, studi che hanno utilizzato tecniche di neuroimmagine funzionale, hanno mostrato un significativo aumento del flusso cerebrale e del metabolismo del glucosio durante il sonno REM nelle aree del tegmento pontino, dei nuclei talamici, dell'amigdala, della formazione ippocampale e nella corteccia cingolata anteriore (Maquet et al., 1996; Braun et al., 1997; Nofzinger et al., 1997; Maquet et al., 2000).

La capacità di combinare EEG, fMRI (o PET), apre prospettive promettenti per la comprensione dei processi cerebrali che si attivano durante il sonno (Picchioni, Duyn e Horovitz, 2013).

1.3 I modelli di regolazione del sonno

A partire dai primi anni Ottanta sono stati proposti diversi modelli di regolazione del sonno, formulati per comprendere i meccanismi alla base dell'alternanza sonno-veglia. I modelli ad oscillatori multipli postulano l'esistenza di almeno due oscillatori, cioè di due orologi circadiani "interni" (Aschoff e Wever, 1976). In condizioni di free running, il ritmo sonno-veglia e quello della temperatura si dissociano (Wever, 1979). Tale dissociazione ha condotto all'ipotesi che questi due ritmi siano modulati da due diversi oscillatori interni.

Il primo oscillatore controllerebbe sia la fluttuazione della temperatura, che i meccanismi che generano il sonno REM, la secrezione di cortisolo, il volume urinario, l'escrezione urinaria del potassio. Il secondo oscillatore invece controllerebbe i ritmi sonno-veglia, il sonno a onde lente, la secrezione dell'ormone della crescita e l'escrezione urinaria del calcio. Il secondo oscillatore, più debole (in quanto più instabile in assenza di sincronizzatori e meno persistente in caso di cambiamento di ritmi), tenderebbe a sincronizzarsi con l'altro, più robusto e stabile.

Questo modello presenta il limite sostanziale di non tenere conto delle proprietà omeostatiche che il sonno rivela, modificandosi in funzione delle caratteristiche della veglia e del sonno precedenti.

Tali limiti sono stati superati dai modelli di autoregolazione del sonno che a partire da alcune osservazioni sperimentali hanno rivoluzionato e influenzato le successive ricerche sulla natura e sulla funzione del sonno. In particolare Webb evidenziò come la quantità totale di stadio 4 del sonno NREM dipenda dalla durata della veglia precedente. Inoltre, pur variando la collocazione del sonno nell'arco delle 24 ore, lo stadio 4 si colloca soprattutto all'inizio dell'episodio di sonno, per declinare successivamente (Webb, 1969; Webb e Agnew, 1971). In linea con le osservazioni sperimentali di Webb, Feinberg (1974) ha formulato un modello "a due stati", secondo il quale la funzione del sonno sarebbe quella di invertire gli effetti neuronali e metabolici prodotti dalle attività della veglia. Il modello di Feinberg ritiene che questo processo di riconversione si verifichi principalmente durante il sonno ad onde lente (ritmo delta). Evidenze sperimentali (Feinberg, 1974) hanno condotto Feinberg a ritenere che le caratteristiche del sonno sono modulate anche dall'intensità dell'attività cerebrale che si è svolta in veglia, misurata attraverso l'attività metabolica cerebrale. Nei bambini, che mostrano una maggiore intensità di attività in veglia, sono difatti presenti alti livelli di delta in sonno (Feinberg, 2007). Al contrario, negli adolescenti, la marcata riduzione di delta è probabilmente correlata alla ridotta intensità dell'attività cerebrale (ascrivibile ad una diminuzione della connettività sinaptica), descritta in questa fascia di età (Feinberg et al., 1990; Feinberg, 2010).

Una successiva analisi ha rivelato che le curve ontogenetiche di intensità del delta, del metabolismo cerebrale in veglia e della densità sinaptica, sono parallele nei primi tre decenni della vita (Feinberg et al., 1990), periodo in cui tutte e tre queste misure cerebrali si modificano più rapidamente. Inoltre, Campbell e Feinberg (1996 a b; 1993) hanno testato l'intensità dell'attività cerebrale in veglia nel ratto - incrementando sperimentalmente il tasso metabolico cerebrale in strutture cerebrali plastiche. Questa manipolazione ha aumentato enormemente il delta NREM nel sonno successivo, determinando il più grande incremento di delta mai dimostrato sperimentalmente (Campbell e Feinberg, 1996 a b; Feinberg e Campbell, 1993).

Il modello "a due stati" ha il merito di aver richiamato l'attenzione sul sonno come fenomeno non omogeneo in quanto un punto chiave del modello proposto da Feinberg (1974), è l'ipotesi che esista una stretta relazione fra il sonno ad onde lente ed il sonno REM. Nel 1989 Feinberg ha riformulato il suo modello denominandolo "modello di recupero del sonno ad onde lente"; in tale modello fa riferimento al ruolo del sonno REM come "cofattore" richiesto dal processo di inversione degli effetti neuronali e metabolici per poter giungere a compimento. La presenza ciclica del sonno REM avrebbe quindi lo scopo di

ottimizzare la funzione di riconversione metabolica del sonno ad onde lente. Il limite del modello di Feinberg è che non prende in considerazione gli aspetti circadiani che potrebbero invece essere comunque implicati nella regolazione del sonno. L'integrazione fra gli aspetti evidenziati nel modello di Feinberg e il ruolo dei fattori circadiani, viene dal "modello a due processi" (Borbély, 1982; Daan et al., 1984; Achermann e Borbély, 1990) che riprende l'aspetto omeostatico considerato da Feinberg ma tiene conto anche dei risultati che confermano l'esistenza di una variazione ritmica della propensione al sonno nell'arco delle 24 ore. Da un esperimento di dislocazione del sonno, in cui l'orario di inizio viene ritardato di quattro ore in quattro ore, emerge che la durata del sonno che segue non è semplicemente in funzione della durata della veglia precedente: infatti, quando l'inizio del sonno cade in una particolare fascia della giornata (che corrisponde alla fase ascendente della temperatura centrale), la durata dell'episodio diminuisce, per poi allungarsi di nuovo (Czeisler et al., 1980; Åkerstedt e Gillberg, 1981).

Il modello a due processi individua il *processo S* (Sleep), che si riferisce al decorso della pressione omeostatica del sonno, cioè il debito momentaneo di sonno che si accumula durante la veglia e si dissipa durante il sonno ("omeostasi del sonno", Borbély, 1980) ed il *processo C* (Circadian), che si riferisce alla variazione ritmica della propensione al sonno nell'arco delle 24 ore (Patrick e Gilbert, 1896; Åkerstedt e Fröberg, 1977), indipendentemente dal sonno e dalla veglia.

L'interazione di questi due processi rende ragione della maggiore o minore facilità ad addormentarsi nei vari momenti del nictemerio e della durata dell'episodio in funzione della durata della veglia precedente e dell'orario di addormentamento (**Figura 2**).

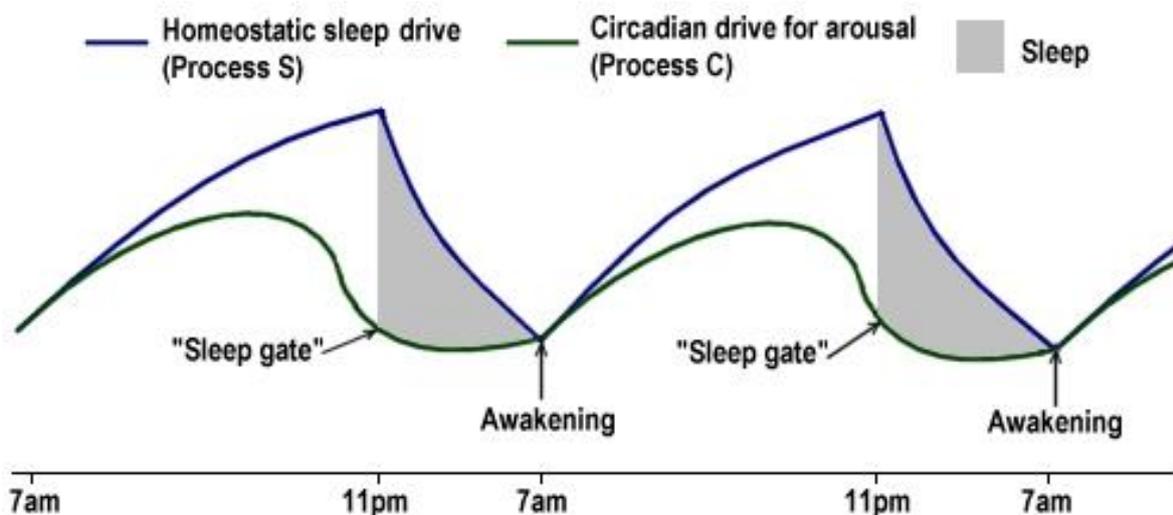


Figura 2 Modello a due processi (Borbély, 1982), basato sull'interazione fra processo S e processo C.

La dissipazione del processo S nel corso di un episodio di sonno rispecchia la diminuzione della potenza spettrale delle basse frequenze dell'EEG (Slow Wave Activity, SWA) attraverso la successione dei cicli del sonno. L'accumulo del processo S è desunto dal livello di attività theta in veglia (Borbély e Achermann, 1999). Misurando la SWA durante i sonnellini diurni a diverse ore del giorno alcune ricerche ne hanno confermato il progressivo incremento durante la veglia secondo una funzione esponenziale saturante (Dijk et al., 1987).

La curva della sensazione di affaticamento è l'inverso della curva circadiana della temperatura centrale (**Figura 2**). Il decorso della temperatura è considerato l'indicatore principale del ritmo circadiano endogeno, a cui va aggiunto il ritmo di secrezione della melatonina (Borbély et al., 2016). La temperatura correla direttamente con il livello di vigilanza e inversamente con la propensione al sonno; quindi la curva sinusoidale del processo C è l'immagine speculare di quella della sensazione di affaticamento, e in pratica corrisponde a quella della temperatura centrale. Il sonno sopraggiunge quando un alto livello di S corrisponde con la branca discendente di C, mentre il risveglio avviene nel momento in cui la distanza fra S e C è minima, cioè quando le due curve si incontrano. Dal 1982, anno di pubblicazione dell'articolo di Borbély, il modello a due processi è stato sottoposto a numerose verifiche, ed è stato quindi integrato ed aggiornato. Uno dei contributi più significativi viene da Daan et al. (1984), che hanno elaborato una versione quantitativa del modello e delineato la componente circadiana attraverso due soglie parallele: la soglia H (higher, superiore) e la soglia L (lower, inferiore). Il modello originale si riferisce solo alla soglia inferiore legata al verificarsi del risveglio; la versione di Daan et al. prevede anche una soglia per l'addormentamento il cui livello può essere influenzato da stimoli esogeni che promuovono o riducono la tendenza all'attivazione (arousability).

Nel tentativo di ampliare il "modello a due processi" e, soprattutto, dare una spiegazione ad un fenomeno che si verifica al risveglio - ossia una fisiologica riduzione delle performance cognitive e senso-motorie associata a sensazioni di disorientamento e sonnolenza - (definito sleep inertia), Folkard e Åkerstedt (Folkard e Åkerstedt, 1987; Åkerstedt e Folkard, 1990; Tassi e Muzet, 2000) hanno elaborato un "modello a tre processi", il Three Process Model of Alertness, TPM, il quale rappresenta un enorme passo avanti rispetto alla teoria di Borbély. Il modello a tre processi permette di stabilire il livello di vigilanza di un soggetto ad una specifica ora del giorno; consente perciò di spiegare come mai un soggetto appena sveglio presenti un basso livello di vigilanza, quando invece ce ne aspetteremmo uno alto. Il terzo processo, che si aggiunge ai processi C e S, viene denominato processo W (Wakefulness) e tiene conto della durata e del tipo di veglia successiva all'episodio di sonno. Il livello di vigilanza del soggetto può essere calcolato tramite la somma aritmetica delle funzioni C e S (**Figura 3**).

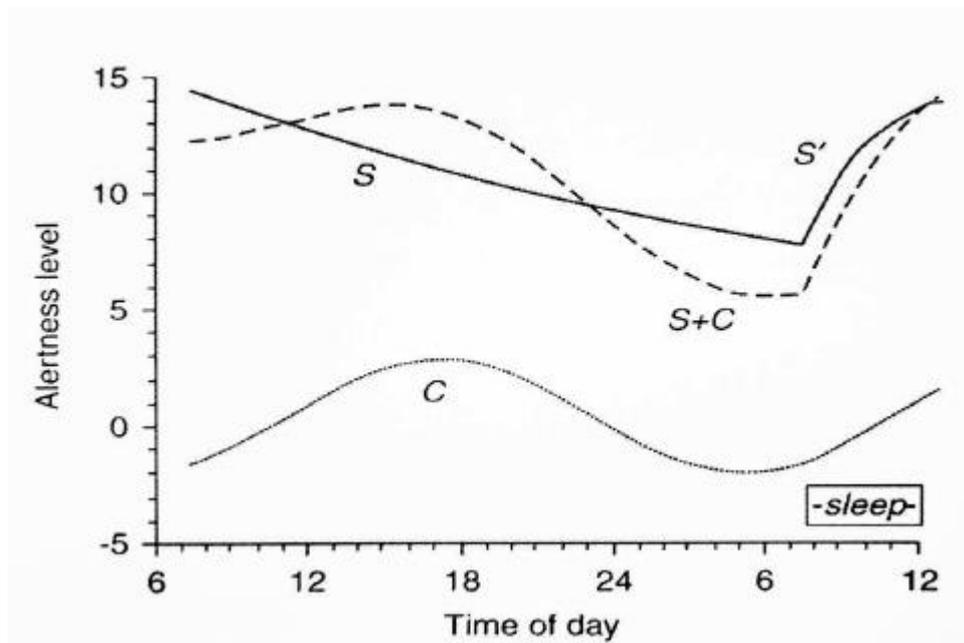


Figura 3 Modello a tre processi (Folkard e Åkerstedt, 1987) che descrive il livello di vigilanza come risultato della somma aritmetica delle funzioni di S (componente omeostatica durante la veglia) e C (componente circadiana). Il valore "7" viene definito come livello di rischio in quanto rappresenta il valore soglia del livello di sonnolenza.

Sono stati gli stessi studiosi che hanno elaborato il modello, nonostante i numerosi vantaggi che questo comporta, a suggerire di considerare anche altri aspetti che il modello non prevede; le differenze dovute al genere o all'età, i livelli di stress, la qualità del sonno precedente o l'assunzione di sostanze, possono infatti influire sui livelli di sonnolenza del soggetto.

Negli ultimi trent'anni il modello a due processi di regolazione del sonno è stato applicato negli studi sulla fatica e sulle performance cognitive e per indentificare le differenze interindividuali nella regolazione del sonno. Tale modello ha simulato con successo la collocazione temporale e l'intensità del sonno in molteplici protocolli sperimentali quali studi di privazione parziale di sonno o di sonno diurno. Ha inoltre simulato con successo il sonno in brevi e lunghi dormitori e la variazione dei livelli di vigilanza in protocolli di desincronizzazione (Borbély et al., 2016).

Recentemente il modello di Borbély, si è rivelato un costrutto adeguato anche nell'interpretare i disturbi del sonno in pazienti depressi e gli effetti antidepressivi della privazione del sonno, ascrivibili ad una carenza del processo S (per una revisione della letteratura vedi Dallaspezia e Benedetti, 2014). Ha inoltre contribuito allo sviluppo di nuovi paradigmi di trattamento non farmacologico, che si basano sulla manipolazione della fase circadiana, del sonno e dell'esposizione alla luce (Chakrabarti, 2014; Benedetti et al., 2014; Sahlem et al., 2014).

Un nuovo aspetto, non incorporato nel modello originale, è l'individuazione dell'omeostasi del sonno come fenomeno che avviene nel cervello a livello locale e non solo globale (Krueger e Obal, 1993). Studi EEG in sonno hanno chiarito le specificità funzionali e regionali degli effetti della veglia sul sonno (Rusterholz e Achermann, 2011; Zavada et al., 2009), mentre studi neurofisiologici e morfologici (Tononi e Cirelli, 2006, 2014) si sono interessati allo studio dei cambiamenti locali sonno-correlati a livello sinaptico e delle loro implicazioni funzionali. Queste ricerche hanno messo in luce che la plasticità cerebrale è influenzata sia da fattori circadiani che omeostatici (Frank e Cantero, 2014).

La visione tradizionale del processo S come processo globale a livello corticale, si è modificata individuando specifiche componenti locali. Similmente, la visione originaria del processo C come sistema circadiano sotto allo stretto controllo del nucleo suprachiasmatico (SCN), è stata ampliata introducendo la presenza di oscillatori circadiani periferici indipendenti e flessibili (Asher e Schibler, 2011).

Anche la visione della relazione che sussiste fra i due processi S e C risulta cambiata. Ad oggi, numerose evidenze suggeriscono che i processi S e C non siano indipendenti, ma interagiscano in un ininterrotto scambio di informazioni (Deboer, 2007; Lazar et al., 2015). In particolar modo i dati ottenuti con protocolli di desincronizzazione, hanno mostrato che la pressione al sonno modula l'influenza del sistema circadiano sulle funzioni comportamentali (Boivin et al., 1997; Wyatt et al., 1999). Inoltre protocolli di veglia prolungata hanno mostrato che il sistema circadiano influisce sul processo S, modificando i livelli di attività ad Onde Lente. I livelli del processo S o di SWA EEG, non dipendono semplicemente dalla durata della veglia precedente, ma sono dipendenti dal momento del giorno in cui si colloca l'episodio di veglia (Deboer, 2009; Deboer, 2013). Infine evidenze di un'interazione tra processo S e processo C provengono anche da studi genetici e molecolari (Curie et al., 2015).

Capitolo 2

Sonno e processi cognitivi

2.1 La relazione tra sonno e processi cognitivi

La relazione tra sonno e funzioni cognitive è stata ampiamente studiata negli ultimi decenni, soprattutto in soggetti giovani adulti. Le ricerche condotte indicano che il sonno può agire facilitando diverse funzioni cognitive come la creatività (Cai et al., 2009; Ritter et al., 2012), l'insight (Wagner et al., 2004), il decision-making (Pace-Schott et al., 2012) e la memoria. Tra le funzioni cognitive indagate, la maggior parte dei lavori effettuati si è occupata di studiare la relazione tra sonno e memoria, producendo un gran numero di evidenze scientifiche che hanno messo in luce il ruolo positivo del sonno nei processi di consolidamento mnestico (o *Sleep effect*) (Chambers, 2017).

Il consolidamento mnestico è un processo tempo-dipendente, che permette ad informazioni nuove, appena acquisite, e quindi labili e suscettibili alle interferenze, di venir convertite con il passare delle ore o dei giorni in tracce di memoria stabili e permanenti (McGaugh, 1966). Queste trasformazioni sono rese possibili dalla plasticità neurale, che consiste nella capacità del nostro cervello di modificare le sue strutture ed il suo funzionamento nel tempo (Kolb et al., 1998).

Negli ultimi dieci anni, i dati ottenuti da studi molecolari, cellulari e comportamentali hanno confermato che il sonno ha un ruolo attivo e preminente nel consolidamento mnestico di materiale appreso durante una sessione di apprendimento che precede l'episodio di sonno (Wagner e Born, 2008; Walker e Stickgold, 2006; Yoo et al., 2007; Diekelmann e Born, 2010; Maquet, 2001; Maquet et al., 2003b).

Gli studi presenti in letteratura suggeriscono che il consolidamento mnestico sonno-dipendente favorisca determinate trasformazioni: la *selezione* del nuovo materiale codificato, per estrapolare solo l'informazione rilevante e estrarre da questa regole e schemi e l'*integrazione* del nuovo materiale con memorie preesistenti, per creare nuove associazioni che ci rendano capaci di operare ad alti livelli ed in maniera flessibile (Gais e Born, 2004 a b; Barrett e Ekstrand, 1972; Walker et al., 2002; Plihal e Born, 1999; Walker e Stickgold, 2004). Della creazione di nuove associazioni potrebbero beneficiare anche altre funzioni cognitive oltre alla memoria, come il problem solving e la creatività (Wagner et al., 2004; Chambers, 2017).

Accanto alle evidenze sul ruolo attivo del sonno nel consolidamento mnestico, rimane tutt'oggi acceso il dibattito su quali siano le specifiche componenti del sonno che permettono tale processo.

Numerose ricerche hanno indagato la relazione tra i singoli stati di sonno (sonno REM e sonno NREM) e la memoria. Dopo la scoperta del sonno REM le ricerche si sono occupate di studiare la memoria in relazione a condizioni particolari di funzionamento del SNC e, a partire dai primi anni '60, lo scopo della maggior parte delle ricerche è stato quello di appurare se il sonno REM fosse determinante per lo sleep effect.

Da un punto di vista metodologico lo studio dell'effetto di uno stato di sonno sulla memoria può usufruire di diversi approcci sperimentali. Un primo approccio sottopone i soggetti a sessioni di apprendimento per poi valutare se ciò determina la variazione di uno stato (o di alcune sue componenti) nel corso dell'episodio di sonno successivo. Un secondo approccio valuta gli effetti della deprivazione di sonno post-apprendimento sul consolidamento mnestico e sulla riorganizzazione dei substrati neurali delle memorie. Un terzo approccio consiste nel confrontare gli effetti sulla memoria di un periodo di ritenzione trascorso nella prima metà della notte, quando è maggiore la quantità di sonno ad onde lente, con quelli nella seconda metà della notte, quando è maggiore il sonno REM. Relativamente al primo approccio, numerosi studi condotti su animali hanno mostrato cambiamenti in alcuni parametri del sonno post-apprendimento quali: la durata o la proporzione di sonno trascorso in stadi, la densità e la rapidità dei movimenti oculari rapidi, un incremento della potenza di specifiche bande di frequenze EEG, cambiamenti nella densità e nella durata di eventi fascici (ad es. fusi del sonno, onde ponto-genicolo-occipitali), e la riattivazione di specifici patterns neurali apprendimento-specifici (per una revisione vedi: Smith, 1996; Maquet et al., 2003b; Peigneux et al., 2001a; Hennevin et al., 2007; Datta, 2003).

Anche gli studi condotti su esseri umani, hanno descritto dei cambiamenti post-apprendimento nell'architettura del sonno ed in specifici stadi del sonno. Le modifiche sono state riscontrate sotto forma di un incremento - sia in termini assoluti, sia nella proporzione di uno stadio di sonno sul tempo di sonno totale - nella durata del sonno REM (Peigneux et al., 2001a; Stickgold et al., 2000; Buchegger et al., 1988; De Koninck et al., 1989; Mandai et al., 1989) e dello Stadio 2 del sonno NREM. In alcuni studi è stato inoltre descritto anche un aumento del numero di fusi del sonno e della densità dei fusi (Meier-Koll et al., 1999; Peters et al., 2007; Fogel e Smith, 2006; Gais et al., 2002; Peters et al., 2008; Schabus et al., 2004; Schabus et al., 2006) oltre ad un incremento nell'attività ad onde lente (slow-wave activity (SWA) (Stickgold et al., 2000; Huber et al., 2004). Anche le ricerche condotte su soggetti anziani hanno rilevato un'aumentata quantità di sonno (espressa in minuti) trascorsa in Sonno ad Onde Lente (Fogel e Smith, 2006).

Altri lavori hanno riportato un incremento nel numero e nella densità dei movimenti oculari rapidi (Smith e Lapp, 1991; Smith et al., 2004; Peters et al., 2007), ed un incremento della potenza della banda theta in sonno REM (Fogel et al., 2007).

Spesso è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra le variabili quantitative del sonno ed il miglioramento della performance durante l'intera notte di sonno (Mandai et al., 1989; Gais et al., 2002; Schmidt et al., 2006; Tamaki et al., 2008; Schabus et al., 2008; Clemens et al., 2006; Clemens et al., 2005; Schabus et al., 2004; Peters et al., 2008), che sembra suggerire l'esistenza di uno stretto legame tra cambiamenti nella fisiologia del sonno e consolidamento mnestico.

Il secondo approccio, che prevede la privazione di sonno, ha fornito risultati discordanti. In una revisione della letteratura Vertes e Eastman (2000) hanno evidenziato che le ricerche che hanno fatto uso di questo approccio in studi con animali, sono equamente divise tra quelle che mostrano e quelle che non mostrano un peggioramento della memoria in seguito a privazione di sonno REM. Inoltre, gli studi che supportano una relazione fra sonno REM e consolidamento mnestico, sono stati fortemente criticati per i possibili effetti confondenti che le tecniche di privazione di sonno REM possono portare; il peggioramento delle prestazioni mnestiche potrebbe quindi essere dovuto allo stress che queste tecniche comportano, piuttosto che ad una riduzione di sonno REM.

Gli studi di privazione di sonno hanno suggerito che ogni fase del sonno umano (sonno REM, sonno ad onde lente, stadio 2 del sonno NREM) potrebbe essere coinvolta, sebbene in maniera differente, nei processi di apprendimento e di consolidamento mnestico (Peigneux et al., 2001a; Smith, 2001). Di recente, l'utilizzo di tecniche di neuroimaging, principalmente la risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno contribuito a chiarire questi risultati. In analogia a quanto avviene per gli studi comportamentali, nei paradigmi di risonanza i soggetti devono eseguire un compito di apprendimento in seguito al quale sarà loro permesso di dormire oppure verranno privati di sonno. Successivamente vengono confrontate le due condizioni di sonno post-training. La registrazione dell'attività cerebrale di recupero del materiale appreso in precedenza viene registrata pochi giorni dopo il training, dopo una o due notti di sonno regolare, per evitare che la privazione di sonno determini variazioni nell'arousal che influirebbero nell'attività cerebrale rilevata dalla risonanza.

Gli studi di neuroimaging hanno portato due importanti contributi. In primo luogo, hanno dimostrato che la privazione di sonno nella notte successiva al training, impedisce la riorganizzazione e l'ottimizzazione dell'attività cerebrale, causando un recupero ritardato delle memorie consolidate durante la veglia (Maquet et al., 2003a; Rauchs et al., 2008; Gais et al., 2007; Orban et al., 2006). In secondo luogo, hanno dimostrato che i cambiamenti sonno-dipendenti nei patterns di attività cerebrali correlati alla memoria, sono presenti anche nei casi in cui la performance comportamentale indica un'assenza di effetti del sonno sulla memoria (Rauchs et al., 2008; Orban et al., 2006).

Il terzo approccio confronta gli effetti che il sonno della prima metà della notte e quello della seconda metà della notte hanno sulla memoria. Questo paradigma viene utilizzato per mettere in evidenza il diverso peso che un sonno più ricco di sonno ad onde lente (quello che caratterizza la prima metà della notte) o un sonno più ricco di REM (quello che caratterizza la seconda metà della notte) hanno sul consolidamento della memoria (Yaroush, 1971).

Ekstrand (1967) mise in evidenza che un intervallo di ritenzione trascorso nella prima metà della notte, quando il sonno è caratterizzato da stadio 4, ha un effetto positivo maggiore sul consolidamento di materiale appreso, rispetto ad un intervallo trascorso in sonno REM (ad es. nella seconda metà della notte). Studi successivi sono andati oltre a questi risultati mostrando un effetto positivo del sonno ad onde lente per compiti di memoria dichiarativa, ma evidenziando anche che la memoria procedurale è migliorata dal sonno REM, trovando performance migliori per la memoria procedurale quando l'intervallo di ritenzione è collocato nella seconda metà della notte (Plihal e Born, 1997). Ne consegue che, per il consolidamento di ogni sottosistema di memoria, è necessario uno stato di sonno diverso. Per verificare questa ipotesi, detta "Dual process Hypotesis", i due studiosi (Plihal e Born, 1997), hanno utilizzato il modello di Yaroush (1971). Nello specifico, il sonno ad onde lente migliorerebbe le memorie dichiarative, mentre il sonno REM sarebbe direttamente coinvolto in un incremento delle memorie procedurali. La "Dual Process Hypotesis" presuppone l'abbinamento uno-a-uno: sonno REM-memoria procedurale e NREM-memoria dichiarativa. Non sempre tuttavia questo modello è sorretto da evidenze sperimentali. Ci sono studi infatti che evidenziano un chiaro effetto del sonno REM su compiti di memoria dichiarativa (Empson e Clarke, 1970; Tilley ed Empson, 1978; Fogel et al., 2007; Rauchs et al., 2004), e studi che non confermano la relazione tra memorie procedurali e sonno REM (Walker et al., 2002 e 2003; Genzel et al. 2009; Smith e MacNeill, 1994; Smith et al., 2004; Antony et al., 2012; Gais et al., 2000; Huber et al., 2004; Aeschbach et al., 2008). Ricerche successive hanno portato a sviluppare nuovi modelli per cercare di chiarire meglio il legame tra sonno e memoria. In particolare Stickgold e coll. (2000), hanno proposto un modello definito a "due fasi" (Two-step model), che tenta di superare la dicotomia sonno REM vs sonno NREM, in quanto suggerisce l'importanza dell'intero episodio di sonno, dato che la performance mnestica correla con la quantità di sonno ad onde lente nel primo quarto della notte e con la quantità di sonno REM nell'ultimo quarto.

Il confronto degli effetti del sonno della prima metà della notte con quelli della seconda metà della notte presenta alcuni limiti: i processi di codifica e richiamo avvengono in due momenti circadiani diversi nelle due condizioni, che differiscono anche per una diversa quantità di sonno precedente all'apprendimento. Se i soggetti apprendono dopo aver

dormito per la prima metà della notte, potrebbe intromettersi il prior sleep effect (ossia quell'effetto in cui la prestazione mnestica peggiora se l'apprendimento avviene subito dopo un episodio di sonno).

2.2 Fattori implicati nello sleep effect

Nonostante questi modelli abbiano cercato di chiarire la relazione fra sonno e memoria, né il Dual Process Hypotesis né il Two-step model hanno risolto in maniera definitiva la questione, e ancora oggi gli studiosi si dividono fra chi sostiene il ruolo preponderante sul processo mnesico del Sonno ad onde lente e chi invece propende per un ruolo determinante del sonno REM.

La questione di quali caratteristiche del sonno siano responsabili della ricostruzione e riorganizzazione mnestica rimane quindi irrisolta, probabilmente anche a causa di un approccio strutturalista seguito dalla maggior parte delle ricerche, che si rivela inevitabilmente incompleto (Conte e Ficca, 2013).

Il sonno è plastico, varia di momento in momento, ed ogni specifico evento che si verifica nel ritmo sonno-veglia, dipende da ciò che lo precede e influirà su ciò che lo segue (Conte e Ficca, 2013). Dovremmo quindi guardare al sonno, non come a un evento statico, ma prendendone in considerazione la complessa dinamica temporale e le reciproche interazioni tra componenti: quindi l'organizzazione stessa del sonno (Ficca e Salzarulo, 2004).

In questa ottica andremo quindi ad analizzare ricerche più recenti che hanno evidenziato come fattori quali la durata, la continuità, la stabilità e l'organizzazione ciclica del sonno, ma anche la micro-architettura del sonno, influiscano sulle memorie.

2.2.1 La durata del sonno ed il "Nap Effect"

La durata del sonno necessaria ad ottenere un effetto benefico sui processi di consolidamento mnestico (o Sleep effect) è stato uno degli argomenti più dibattuti ed in letteratura i dati sono contrastanti (Diekelman et al., 2009).

Da alcuni studi condotti sul sonno diurno sembrerebbe che 90 minuti di nap siano sufficienti per ottenere un effetto positivo ("Nap Effect"), equivalente ad un'intera notte di sonno (Stickgold et al., 2000; Nishida e Walker, 2007). Dati più recenti sembrano però mostrare che, ci sia una differenza qualitativa in termini di consolidamento mnesico tra sonno notturno e sonno diurno (Sugawara et al., 2017), sebbene sia possibile per brevi e lunghe durate di sonno.

È tuttavia molto difficile mettere a confronto i risultati provenienti da studi diversi che utilizzano paradigmi sperimentali differenti (Diekelman et al., 2009).

Per gli autori che seguono la "Dual-process hypothesis" un sonno breve è sufficiente per i compiti mnestici che traggono vantaggio dal sonno ad onde lente, ma non per compiti che necessitano del sonno REM (Tucker et al., 2006).

Altri autori propongono che sonnellini composti esclusivamente da sonno ad onde lente stabilizzano la performance, mentre per un miglioramento è necessario il sonno REM (Mednick et al., 2003).

Per quanto concerne i tipi di compiti mnestici utilizzati negli studi sopra citati, la maggior parte dei dati che hanno indagato la relazione tra sonno diurno e memoria sono stati ottenuti o con compiti procedurali cognitivi (Mednick et al. 2002; Mednick et al., 2003) o con compiti procedurali motori (Backhaus e Junghanns, 2006; Cajochen et al., 2004; Korman et al., 2007; Nishida e Walker, 2007; Milner et al. 2006; Doyon et al., 2009) che hanno mostrato un effetto positivo svolto dai sonnellini diurni.

Sebbene gli studi descritti in precedenza confermino un effetto positivo del nap per le memorie procedurali, esistono anche evidenze contrarie (Tucker et al., 2006). È inoltre da tenere presente che alcuni risultati di "nap effect" sono stati ottenuti da ricerche che hanno utilizzato materiale dichiarativo (Schoen e Badia 1984; Schabus et al. 2005; Tucker et al., 2006; Lahl et al., 2008; Lo et al., 2014).

Nonostante gli studi con paradigma di sonno diurno cerchino di capire quale sia la durata di sonno necessaria per un miglioramento mnestico, rimane la problematica di quale tipo di sonno sia necessario per il consolidamento.

Lo studio di Lahl et al. (2008), lascia ipotizzare che altri fattori, oltre allo stato di sonno, modulino il consolidamento. Gli studiosi hanno trovato, infatti, un significativo effetto sonno per sonnellini diurni di soli 6 minuti: questo farebbe pensare che il consolidamento sia innescato dall'insorgenza del sonno, mentre l'estensione del consolidamento dipenderebbe dalla durata del sonno.

Il nap resta un paradigma ampiamente utilizzato negli studi di consolidamento mnestico perché risolve le problematiche legate ai ritmi circadiani, riducendo le variabili confondenti dovute alle variazioni circadiane nell'arousal (Folkard, 1979; Folkard e Monk, 1980), alle variazioni del livello di allerta (Van Cauter et al., 2000) e alla secrezione di cortisolo e GH (Growth Hormone, ormone della crescita) che sappiamo influire sulla codifica e sul recupero mnestico (Backhaus e Junghanns, 2006).

Gli studi che utilizzano il sonno diurno, infine, non implicano gli effetti negativi che derivano dalla deprivazione di sonno e offrono l'opportunità unica di isolare gli effetti del sonno NREM (semplicemente svegliando i partecipanti prima che inizino il sonno REM) da quelli del sonno REM (Tucker et al., 2006; Tucker e Fischbein, 2008).

2.2.2 Continuità e stabilità del sonno

La frammentazione del sonno è data da risvegli e arousal che si verificano nel corso dell'episodio. Poiché la continuità del sonno è importante per un buon funzionamento cognitivo (Bonnet, 1989), potrebbe esserlo anche per l'effetto del sonno sui processi mnestici. Alcuni studi, oltre a valutare l'efficienza del sonno e la veglia intrasonno (Wake After Sleep Onset, WASO), hanno preso in considerazione anche il numero dei risvegli comportamentali e degli arousal. Infatti numerosi risvegli di breve durata o alleggerimenti del sonno potrebbero avere effetti diversi, rispetto agli effetti dovuti a pochi episodi di veglia di lunga durata.

In particolare se il consolidamento sonno-dipendente è un processo continuo, esso potrebbe essere interrotto da qualsiasi tipo di frammentazione, sia essa di breve durata o un'attivazione che alleggerisce il sonno.

Secondo recenti risultati (Conte e Ficca, 2013) la *continuità del sonno* (indicata dai risvegli) e la *stabilità del sonno* (misurata come numero di arousal, transizioni di stadio, e periodi di incertezza funzionale) potrebbero essere fondamentali per il verificarsi del consolidamento sonno-dipendente.

Anche lo studio di Rolls et al. (2011) ha messo in evidenza che, dopo la fase di apprendimento di un compito di riconoscimento degli oggetti, vi è una significativa riduzione delle prestazioni dopo un sonno frammentato, anche se l'episodio di sonno non è ridotto rispetto alla durata abituale. Gli autori concludono che, indipendentemente dalla quantità totale, una quantità minima di sonno ininterrotto è cruciale per il consolidamento della memoria.

2.2.3 Organizzazione del sonno

L'importanza del ciclo nel consolidamento mnestico in sonno, è stata trattata dai "modelli sequenziali" ed in particolar modo dai modelli "Sleep cycles".

Per superare la dicotomia REM-NREM rispetto ai processi di memoria il "modello sequenziale" ha introdotto la possibilità di una cooperazione tra sonno REM e NREM per il consolidamento mnestico (Diekelmann e Born, 2010; Giuditta et al., 1995; Ambrosini e Giuditta, 2001; Walker e Stickgold, 2010).

La prospettiva secondo la quale sarebbe l'organizzazione ciclica del sonno ad avere un'influenza sui processi di apprendimento sottolinea la necessità di considerare l'episodio di sonno nel suo aspetto più globale, con particolare attenzione all'organizzazione del sonno (Salzarulo et al., 1998). Secondo questa prospettiva la memoria sarebbe quindi influenzata da un processo iterativo espresso da una successione ripetuta di stati di sonno in cicli NREM-REM. In particolare Ficca e Salzarulo (2004) suggeriscono che considerare

solo il ruolo del sonno REM o del sonno NREM nel processo di consolidamento mnestico sia riduttivo se sono trascurate le loro interazioni reciproche, che vengono a definirsi all'interno dei cicli del sonno. Dal loro punto di vista i processi di memoria durante il sonno non dipendono semplicemente dalla quantità totale di un certo stato nel corso della notte, ma dipenderebbero invece da un processo continuo, dinamico, dovuto all'alternanza degli stati di sonno all'interno dei cicli. Secondo questi autori i deficit cognitivi osservati nelle condizioni associate a una ridotta continuità e organizzazione del sonno (ad esempio negli anziani o nelle patologie che portano a frammentazione del sonno), potrebbero essere meglio comprese sottolineando l'importanza di un'alternanza ciclica degli stati del sonno per il processamento della memoria (Ficca e Salzarulo, 2004).

Alcuni esperimenti svolti su animali (Wilson e Mc Naughton, 1994; Skaggs e Mc Naughton, 1996; Amzica e Steriade, 1998) forniscono supporto all'ipotesi di un'interazione fra i due stati di sonno. In particolare Buzsaki (1996), valendosi di un approccio neurofisiologico, ha scoperto che durante il sonno avviene uno scambio di informazioni tra l'ippocampo e la neocorteccia. Questi flussi di informazioni, attraverso l'attività sincrona dei neuroni, pare siano implicati nel potenziamento mnestico a lungo termine nel corso del sonno ad onde lente, mentre tali flussi si invertirebbero nel corso del sonno REM.

Il primo studio sull'uomo che ha valutato il ruolo del ciclo in relazione alla memoria, è stato condotto su soggetti anziani (Mazzoni et al., 1994).

Date le modificazioni spontanee del sonno legate all'età, il sonno dei soggetti anziani presenta una marcata disorganizzazione e frammentazione. I numerosi risvegli che si hanno nel sonno degli anziani spesso impediscono il completamento dei cicli NREM-REM. Dai lavori che sono stati condotti (Mazzoni et al., 1994; Mazzoni et al., 1999) è emersa una correlazione significativa fra la quantità di cicli e il richiamo, al mattino, di liste di parole accoppiate somministrate prima dell'addormentamento. Successivamente è stato messo a punto un paradigma sperimentale al fine di valutare in modo controllato il ruolo del ciclo nel consolidamento mnestico (Ficca et al., 2000). Il paradigma prevede due diverse condizioni: nella prima i risvegli indotti sperimentalmente rendono il sonno discontinuo ma non interrompono i cicli (C+); nella seconda i risvegli impediscono il completamento dei cicli NREM-REM (C-). Applicato ad un campione di giovani adulti, tale paradigma ha evidenziato una sostanziale equivalenza di punteggio fra le prove al risveglio dopo una notte di sonno indisturbato e quelle dopo una notte di sonno interrotto ma con organizzazione in cicli conservata. Sono invece risultati significativamente peggiori i punteggi dei soggetti con disorganizzazione dei cicli, a dimostrazione di un ruolo centrale dei cicli NREM-REM per il consolidamento di materiale dichiarativo (Ficca et al., 2000).

In uno studio successivo, Göder e coll. (2007) hanno esplorato la relazione fra sonno e memoria in pazienti che presentavano una condizione di sonno cronico non ristoratore. I

risultati di tale studio hanno evidenziato che il numero di cicli del sonno correlava significativamente con le performance ottenute dai soggetti ad un compito visuo-spaziale. L'importanza dell'organizzazione in cicli per il consolidamento mnestico in sonno è stata ulteriormente confermata da Batterink e collaboratori (2017) nell'ambito di un protocollo di *targeted memory reactivation* (TMR), che consiste nella riattivazione spontanea di memorie durante il sonno, innescata dalla presentazione di un cue. Questi autori hanno proposto che il succedersi ciclico delle sequenze NREM (soprattutto il sonno ad onde lente) e REM sia necessario per il consolidamento di nuove parole acquisite.

2.2.4 Micro-architettura del sonno

Il sonno ha una micro-architettura caratterizzata da eventi fasici, che mostrano un'organizzazione intrinseca: i fusi e i movimenti oculari rapidi.

Fusi del sonno

Diversi studi mostrano un peggioramento nelle performance mnestiche, causato dalla deprivazione di stadio 2, e altri un significativo incremento di questo stadio in seguito a training di apprendimento. In particolare rispetto a quest'ultimo risultato, i ricercatori si sono interessati ad uno dei principali marcatori dello stadio 2, i fusi, per analizzare l'effetto di questo stadio di sonno sul consolidamento mnestico (Fogel e Smith, 2011).

Negli esseri umani è stata individuata una correlazione tra fusi e miglioramenti delle performance post-sonno, per varie tipologie di compiti.

In base alla frequenza sono stati distinti i "fusi lenti" (12-14 Hz) dai "fusi veloci" (14-16 Hz) (Anderer et al., 2001). Ad oggi non conosciamo l'esatta funzione dei fusi del sonno nei processi di memoria, tuttavia alcuni esperimenti hanno descritto un incremento dei fusi veloci, in seguito all'esecuzione di compiti impliciti, che correlavano con la performance mnestica (Tamaki et al., 2008, 2009; Barakat et al., 2011).

I fusi lenti, invece, sembrerebbero aumentare in seguito all'esecuzione di compiti dichiarativi verbali (Clemens et al., 2005).

I meccanismi alla base del coinvolgimento dei fusi nel consolidamento, sembrano determinati dall'associazione temporale con le onde ippocampali (responsabili dei cambiamenti di plasticità a lungo termine, a livello cellulare) (Sejnowsk e Destexhe, 2000).

Secondo alcuni, fusi ed onde lente coopererebbero nel ridefinire e migliorare le informazioni apprese prima del sonno (Nishida e Walker, 2007).

Secondo altri (Conte e Ficca, 2013), che si rifanno alla teoria di Tononi e Cirelli (2003), sarebbe possibile ipotizzare che l'attività lenta, dominante nella prima parte della notte, rifletta la depressione della plasticità sinaptica (dovuta alle esperienze giornaliere, per

prevenire un sovrappotenzamento del network), mentre i fusi, prevalenti nella seconda metà della notte, faciliterebbero la plasticità attraverso un potenziamento a lungo termine.

Eventi fasici del sonno REM

Come abbiamo visto nelle sezioni precedenti, gran parte della letteratura si è interessata alla relazione tra sonno REM e consolidamento mnestico, focalizzandosi sulla presenza e/o la durata di questo stato (Peigneux et al., 2001b; Ficca e Salzarulo, 2004; Diekelmann et al., 2009). Pochi studi si sono invece occupati di come le caratteristiche fasiche di questo stato, in particolar modo i movimenti oculari rapidi (REMs), potrebbero modulare tale relazione (Smith e Lapp, 1986; Smith e Lapp, 1991).

Alcune ricerche svolte su animali ed esseri umani mostrano un aumento del numero di REMs e densità del REM in seguito a training di apprendimento (Verschoor e Holdstock, 1984; Smith e Lapp 1986; Smith et al., 2004).

Inoltre è stata scoperta una correlazione tra densità del REM e performance a vari compiti (Peters et al., 2007; Mandai et al., 1989; Smith et al., 2004).

2.3 Una nuova prospettiva

Come abbiamo visto, uno degli approcci per studiare la relazione tra sonno e memoria è quello che valuta l'effetto di un apprendimento sul sonno successivo.

Tale approccio non prevede manipolazioni sperimentali quali deprivazione o frammentazione dell'episodio di sonno, che invece rimane preservato nelle sue caratteristiche di continuità e organizzazione, restando quindi ecologico in quanto si realizza nel contesto naturale in cui vive l'individuo. Inoltre, in questa prospettiva, emerge la possibilità di studiare come i processi cognitivi che si realizzano nel corso della veglia possano avere un effetto di regolazione sul sonno successivo. Come abbiamo riportato nel primo capitolo, il ruolo della veglia per il sonno successivo è stato messo in evidenza già a partire dagli anni settanta da Feinberg (1974) per poi essere ripreso negli anni ottanta da Borbély (1982).

L'idea che il sonno sia modulato anche dall'intensità dell'attività cerebrale in veglia, in termini non solo di quantità ma anche di qualità, ha ricevuto un supporto da ricerche svolte sia sugli animali (Huber et al., 2007) che su l'uomo (Huber et al., 2004). Per determinare le caratteristiche del sonno è importante, secondo il modello proposto da Feinberg non solo il ruolo che assume la durata della veglia prima del sonno, ma anche il suo contenuto. È pertanto plausibile ipotizzare che, poiché i processi di apprendimento hanno luogo virtualmente in modo continuo nella nostra vita (non solo in termini di nuove acquisizioni, ma anche in termini di riorganizzazione e rifinitura di abilità e conoscenze già presenti), un fattore "apprendimento-dipendente" (Conte et al., 2012) debba essere

considerato ed eventualmente aggiunto (oltre ai già descritti fattori di tipo circadiano ed omeostatico), nel formulare qualsiasi predizione sulle caratteristiche del sonno.

Sempre nell'ambito del già citato modello di Feinberg, il sonno svolge anche un ruolo "ristorativo" per il nostro cervello, in funzione del "logorio" che si è verificato in veglia: per analogia è dunque possibile ipotizzare che, in seguito ad un apprendimento intensivo svolto in veglia, il sonno successivo tenda ad esprimere quelle caratteristiche che riflettono i meccanismi biologici del consolidamento mnestico sonno-dipendente, richiesti dal processo di apprendimento che li ha attivati.

Solo recentemente le ricerche (Conte et al., 2014; Haimov e Shatil, 2013) che hanno indagato il rapporto tra sonno e memoria si sono interessate alla valutazione degli effetti che un apprendimento nel corso della veglia può avere sulla qualità del sonno successivo.

Nell'ambito della ricerca, così come nella pratica clinica, la qualità del sonno viene valutata attraverso misure di latenza, efficienza, percentuale di sonno trascorso in alcuni stadi e veglia intrasonno. Queste misure sono estremamente utili per descrivere l'architettura del sonno, ma potrebbero non essere sufficienti a rilevare delle alterazioni più fini dell'episodio di sonno, che potrebbero impattare sulla qualità del sonno (Huupponen et al., 2004; Dissanyaka et al., 2016). A questo scopo, parametri più specifici, come la frequenza dei risvegli di breve durata e degli arousal il numero di transizioni ed il numero di cicli di sonno, potrebbero essere delle misure maggiormente affidabili per individuare la discontinuità o l'instabilità del sonno.

Come abbiamo descritto in precedenza la continuità del sonno, espressa dall'assenza di risvegli, risulta essere importante sia per l'efficienza dei processi cognitivi (Bonnet, 2003) che per il consolidamento mnestico sonno-dipendente, nell'uomo (Van Liempt et al., 2011) come anche nell'animale (Tartar et al., 2006; Rolls et al., 2011).

Un elevato numero di transizioni da uno stato all'altro nel corso del sonno, ossia una ridotta continuità, potrebbe contribuire alla disorganizzazione del sonno anche impedendo il fisiologico completamento dei cicli di sonno. Il sonno risulterebbe quindi alterato in tutte quelle variabili che definiscono l'"organizzazione del sonno" (Salzarulo et al., 1998) e che si riferiscono agli aspetti dinamici del sonno come la sua organizzazione nel tempo, caratterizzata da una reciproca interazione tra le componenti NREM-REM (Conte e Ficca, 2013).

L'instabilità del sonno è spiegata dall'incapacità del sistema nervoso centrale di coordinare differenti variabili fisiologiche in un sonno coerente, risultando in periodi di incertezza funzionale (Salzarulo et al., 1997).

I dati sperimentali relativi alla stabilità del sonno sono scarsi e quasi sempre fanno riferimento al Cyclic Alternating Pattern (CAP) (Terzano et al., 2001; Parrino et al., 2012). Il CAP è un'attivazione contemporanea di vari parametri polisonnografici in sonno NREM,

che fluttuano da una condizione di maggiore attivazione (eventi transienti o fase A) ad una di minore attivazione (intervallo tra eventi transienti o fase B). Sebbene il CAP sia un indicatore specifico di incertezza funzionale, anche altre misure possono mettere in evidenza l'instabilità del sonno. Infatti diversi studi hanno valutato l'instabilità del sonno, in termini di frequenza di transizioni tra stadi di sonno e tra sonno e veglia (Kishi et al., 2010; Burns et al., 2008; Swihart et al., 2008). Inoltre anche soggettivamente, un'alta percentuale di transizioni di sonno è correlata ad una percezione da parte del soggetto di sonno meno riposante e meno profondo (Laffan et al., 2010).

Il verificarsi di periodi caratterizzati da numerose transizioni di stato è facilmente rilevabile durante l'ispezione visiva del tracciato polisonnografico. Questa condizione è assimilabile alla nozione di "fasi transizionali" o "sonno ambiguo", introdotta da Salzarulo (Salzarulo, 1973).

Alla luce di queste considerazioni alcuni autori (Conte et al., 2012) hanno recentemente esplorato l'ipotesi che un apprendimento svolto prima dell'addormentamento possa migliorare l'organizzazione, la continuità e la stabilità del sonno di soggetti anziani sani, che presentano una struttura del sonno spontaneamente frammentata, instabile e disorganizzata.

In base a tali presupposti, Conte e collaboratori (2012) hanno indagato l'effetto di un apprendimento intensivo pre-sonno, costituito da una lista di parole con difficoltà crescente, sul sonno notturno successivo. I risultati di tale studio hanno evidenziato un aumento del numero dei cicli, del tempo totale di sonno trascorso in cicli, una diminuzione del numero dei risvegli e del numero di transizioni da uno stato all'altro nel sonno post-apprendimento rispetto al sonno di base dei soggetti. Anche Haimov e Shatil (2013) hanno descritto un effetto positivo di un training, costituito da una batteria neuropsicologica (volta a valutare memoria, attenzione, percezione, coordinazione e ragionamento), sulla struttura del sonno successivo e sul funzionamento cognitivo, in soggetti anziani affetti da insonnia (Haimov e Shatil, 2013).

Questi dati suggeriscono quindi che un training cognitivo svolto prima del sonno può portare effetti positivi sul sonno successivo, in termini di organizzazione, stabilità e continuità. Tuttavia nel commentare ed interpretare questi risultati è importante tenere presente la validità ecologica degli studi che hanno indagato il rapporto fra sonno e memoria, in relazione soprattutto al tipo di compito utilizzato. Infatti, i processi di apprendimento che si realizzano nella vita di tutti i giorni, e che potrebbero influire sulle caratteristiche del sonno notturno, raramente si costituiscono come puramente dichiarativi o procedurali, bensì come apprendimenti che attivano contemporaneamente più processi cognitivi di diverso tipo. In tale prospettiva quindi, è auspicabile che anche la ricerca scientifica che indaga la relazione fra sonno e processi di apprendimento, tenga in

considerazione questi aspetti al fine di portare evidenze sperimentali che siano valide anche da un punto di vista ecologico.

Capitolo 3

Qualità del sonno e funzionamento diurno

Molti studi hanno sottolineato l'influenza del sonno e delle sue caratteristiche sui processi mentali della veglia (soprattutto del giorno successivo) evidenziando come una buona qualità del sonno sia essenziale per le funzioni cognitive diurne.

L'efficacia dei processi mentali che si svolgono durante la veglia è determinata da diversi fattori. Le modificazioni nella durata e nella struttura del sonno incidono fortemente sul funzionamento diurno, poiché inducono un'alterazione della vigilanza; tuttavia l'alterazione delle performance cognitive in veglia è modulata anche da altri fattori oltre al sonno della notte precedente, quali l'età, la cronotipologia e le condizioni ambientali.

La relazione tra sonno e processi cognitivi della veglia successiva ha importanti implicazioni cliniche e psicosociali. Basti pensare alla relazione tra qualità/quantità di sonno e performance scolastiche nel corso dello sviluppo (Stern et al., 2016); deficit attentivi e mnemonici conseguenti ad un sonno disturbato, che spesso sono la causa di incidenti stradali e/o infortuni in ambito lavorativo (Dinges, 1995; Akerstedt, 2000; Rosekind, 2005); diminuzione delle performance cognitive e peggioramento della qualità del sonno in soggetti anziani.

Per studiare la relazione tra sonno e performance cognitive, sono stati utilizzati diversi approcci:

- soggetti in salute sottoposti a manipolazioni sperimentali del sonno (deprivazione, frammentazione, estensione e disorganizzazione);
- soggetti di diverse fasce di età, per valutare come il fisiologico cambiamento nella qualità e nelle caratteristiche del sonno incida sulle prestazioni cognitive di giovani, adolescenti e anziani;
- soggetti con ritmo sonno-veglia alterato in seguito a disturbi del sonno (Cipolli et al., 2013).

3.1 Rapporti tra sonno e attività cognitiva in veglia nel soggetto sano

I primi studi sulla relazione tra sonno e performance cognitiva furono condotti nella seconda metà dell'800 (Palmlad et al., 1979; Åkerstedt et al., 1979) su giovani adulti sani e misero in evidenza un deterioramento delle prestazioni mentali in seguito a deprivazione di sonno.

Anche studi più recenti hanno confermato che la privazione di sonno comporta un peggioramento nei tempi di risposta a compiti psicomotori ed un incremento nella variabilità delle performance in compiti che misurano l'allerta, l'attenzione e la vigilanza

(Lim e Dinges, 2008, 2010; Goel et al., 2009). C'è invece un minore accordo circa gli effetti che la deprivazione di sonno ha sulle funzioni cognitive complesse, che comprendono la percezione la memoria e le funzioni esecutive. Per studiare la relazione tra funzioni cognitive e caratteristiche del sonno è importante definire chiaramente a quale funzione mentale ci stiamo interessando. Le funzioni cognitive non sono infatti un processo unitario, ma si articolano in diverse componenti, che potrebbero essere influenzate in maniera differente dal sonno (Jackson et al., 2013; Diekelmann, 2014). Questo aspetto è determinante per comprendere se la deprivazione di sonno incide sulle funzioni cognitive in maniera globale (ad esempio attraverso una riduzione dell'allerta e dell'attenzione), oppure se la perdita di sonno agisce in maniera specifica, compromettendo particolari domini del funzionamento cognitivo.

Studi di neuroimaging hanno riconosciuto la corteccia prefrontale come una regione cerebrale particolarmente suscettibile agli effetti della perdita di sonno (Harrison et al., 2000; Drummond et al., 2005), ma questo dato sembra in contrapposizione con i risultati ottenuti da altri studi (Pace-Schott et al., 2009; Tucker et al., 2010; Harrison e Horne, 2000; Lim e Dinges, 2010).

Dato che le funzioni esecutive dipendono dal funzionamento prefrontale ci attenderemmo un peggioramento delle performance in seguito a deprivazione di sonno. Tuttavia, mentre il pensiero divergente, gli aspetti più creativi ed innovativi della cognizione e la memoria prospettica sembrano peggiorare per mancanza di sonno (Harrison e Horne, 2000; Harrison et al., 2000; Jones e Harrison, 2001 Killgore et al., 2009b, Gottselig et al., 2006; Esposito e Occhionero, 2015), il pensiero convergente, il pensiero basato su regole, i processi decisionali e quelli di pianificazione restano relativamente inalterati (Pace-Schott et al., 2009; Tucker et al., 2010; Harrison e Horne, 2000; Lim e Dinges, 2010). Alcune evidenze sperimentali suggeriscono che la privazione di sonno incide negativamente su alcuni aspetti delle funzioni cognitive superiori, indipendentemente dal livello di vigilanza e di allerta (Couyoumdjian et al., 2010). Questo potrebbe significare che la privazione di sonno può influenzare le performance cognitive a livello globale non solo attraverso una riduzione dell'attenzione e della vigilanza, ma può anche agire su specifici sistemi cognitivi, indipendentemente dagli effetti di declino cognitivo globale (Drummond et al., 2006; Killgore, 2010).

Se la carenza di sonno influenza negativamente la nostra attività mentale, è ipotizzabile che un allungamento del sonno ne faccia invece trarre dei benefici: è questo quello che hanno cercato di indagare gli studi che utilizzano paradigmi di estensione del sonno.

Anche se i risultati di queste ricerche non sono stati univoci, la maggior parte ha dimostrato che un'estensione del sonno ha effetti positivi sul livello di vigilanza, sull'umore e sulla velocità di processamento delle informazioni. Ad esempio, Carskadon e Dement

(1982) hanno dimostrato una riduzione della sonnolenza in seguito ad un aumento del tempo di sonno totale, mentre altri autori hanno rilevato un miglioramento dell'umore ed un'aumentata sensazione di energia, oltre alla riduzione nei tempi di reazione e ad un miglioramento del livello di sonnolenza (Kamdaret al., 2004; Carskadon et al., 1986).

Alcuni studi non hanno invece confermato un effetto positivo di un sonno di lunga durata, o addirittura hanno trovato effetti negativi (Taub et al., 1979; Taub e Berger 1973). Questa incongruenza potrebbe essere spiegata prendendo in considerazione un'altra variabile ovvero il cambiamento dello "schema" di sonno richiesto dal paradigma sperimentale, rispetto allo schema abituale del soggetto (Ferrara e De Gennaro 2001); molto spesso infatti durante le condizioni di estensione i soggetti si svegliano più tardi o vanno a dormire piuttosto in anticipo rispetto agli orari abituali (Gagnon et al., 1985; Totterdell et al., 1994).

3.2 Abbiamo bisogno di un sonno continuo?

Gli effetti del sonno sulla performance diurna non possono essere valutati prendendo in considerazione la sola quantità di sonno (intesa come durata), ma, in maniera analoga a quanto avviene per la relazione fra sonno e memoria, devono essere valutate anche la sua struttura e le sue caratteristiche intrinseche. Tra queste particolare importanza riveste la continuità del sonno, continuità intesa come sonno non frammentato da risvegli comportamentali o arousal.

Il sonno può essere frammentato a causa di fattori psicosociali (ad es. la collocazione dell'episodio di sonno in un momento sfavorevole del ritmo circadiano a causa di lavoro a turni), fattori ambientali (rumore, luci, temperatura inadeguati) oppure in seguito a patologie del sonno. L'insonnia spesso causa numerosi risvegli notturni, mentre altri disturbi come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome) provocano soprattutto arousal.

Infine la frammentazione del sonno può essere indotta sperimentalmente, risvegliando o disturbando il soggetto, ad intervalli differenti.

Indipendentemente dal paradigma utilizzato, gli studi di frammentazione del sonno evidenziano un significativo aumento della sonnolenza oggettiva e soggettiva, un'alterazione della vigilanza e della memoria, oltre ad un peggioramento del tono dell'umore (Bonnet e Arand 2003; Short e Banks, 2014).

Tale riduzione del funzionamento cognitivo in veglia non sembra totalmente imputabile alla riduzione del tempo di sonno totale né alla riduzione di uno specifico stadio di sonno (ad esempio il Sonno ad Onde Lente), ma sembrerebbe che la discontinuità di per sé sia l'elemento alla base dei deficit cognitivi.

Il peggioramento delle performance potrebbe non essere attribuibile esclusivamente alla frammentazione in quanto interruzione del sonno, ma, in analogia a quanto proposto (Ficca et al., 2000b) per la relazione tra sonno e memoria, i risvegli potrebbero impedire il normale completamento dei cicli NREM-REM e in tal modo determinare una disorganizzazione del sonno (Salzarulo et al., 1998).

3.3 Funzionamento cognitivo in bambini ed adolescenti

Sempre più spesso genitori e clinici riferiscono di bambini e adolescenti con problemi di sonno. Si stima che i disturbi del sonno colpiscano circa il 25% della popolazione in età pediatrica (Owens, 2007; Matricciani et al., 2012a; Mindell e Meltzer, 2008). Alcuni studi hanno mostrato che la durata di sonno abituale, sia in bambini che in adolescenti, è molto variabile (Jenni e Carskadon, 2012) e si è ridotta costantemente negli ultimi decenni (Dollman et al., 2007; Iglowstein et al., 2003; Matricciani et al., 2012b).

Un sondaggio che ha coinvolto 600 genitori di bambini in età scolare ha rilevato che i figli dormivano solo 9-9,5 ore (National Sleep Foundation, 2004) rispetto alle 10-11 ore di sonno raccomandate (Hirshkowitz et al., 2015).

Anche gli adolescenti dormono sempre di meno e questo influisce negativamente sul funzionamento diurno provocando disturbi dell'attenzione e scarse performance scolastiche (Dewald-Kaufmann et al., 2013a).

Un sonno inadeguato - in età scolare e adolescenziale - ha un impatto negativo su molteplici domini: aumenta il rischio di obesità (Cappuccio et al., 2008), peggiora le performance cognitive (Astill et al., 2012; Buckhalt et al., 2009; Dewald-Kaufmann et al., 2010) ed il funzionamento emotivo (Vriend et al., 2013). Alcuni autori riportano, in particolare, che un sonno troppo breve o di cattiva qualità si associa a sintomi di disregolazione emotiva (Fredriksen et al., 2004; Gregory et al., 2006; Kurnatowski et al., 2008) e a problemi come depressione e bassa autostima (Fredriksen et al., 2004), ansia e aggressività (Gregory et al., 2008). In integrazione ai dati precedenti una meta-analisi (Dewald-Kaufmann et al., 2010) che ha preso in esame 50 studi condotti su bambini ed adolescenti, mostra un miglioramento delle performance scolastiche in seguito ad un incremento della qualità e della quantità di sonno (de Bruin et al., 2017).

In considerazione dell'elevata presenza di disturbi del sonno e del fatto che molti bambini dormono meno di quanto dovrebbero, è importante comprendere quali siano le caratteristiche del sonno che incidono sul funzionamento quotidiano e soprattutto cognitivo (Beebe, 2011).

Diversi studi correlazionali hanno indagato la relazione tra sonno e funzionamento cognitivo in bambini tra i 10 e i 12 anni e hanno messo in evidenza che iniziare la scuola al mattino presto con una conseguente riduzione del tempo totale di sonno (Wahlstrom,

2002) correla con scarse prestazioni scolastiche, fatica e sonnolenza (ad esempio, Wolfson e Carskadon, 1998). Un sonno di breve durata è associato inoltre a prestazioni scadenti in compiti che richiedono attenzione (Gruber et al., 2007; Sadeh et al., 2002; Vriend et al., 2012) e memoria (Steenari et al., 2003).

Gli studi sugli effetti della restrizione sperimentale di sonno nei bambini tra 9 e 14 anni hanno descritto alterazioni in specifici domini cognitivi come: attività aritmetiche e compiti di memoria per le parole (Carskadon et al., 1981); creatività verbale, apprendimento di concetti astratti e pensiero astratto (Randazzo et al., 1998); deficit di attenzione (Fallone et al., 2001); tempi di reazione semplice (Sadeh et al., 2003); vigilanza e attenzione sostenuta (Gruber et al., 2011; Peters et al., 2009).

Le ricerche che si occupano della relazione tra memoria, attenzione e sonno hanno dimostrato che il sonno facilita la memoria di lavoro ed il consolidamento mnestico in bambini ed adolescenti (Gruber et al., 2009; Steenari et al., 2003; Kopasz et al., 2010; Giganti et al., 2014). In alcuni studi condotti su adolescenti è stato addirittura messo in evidenza un miglior funzionamento della memoria di lavoro, in seguito ad un'estensione del sonno (De Bruin et al., 2015; Sadeh et al., 2003; Dewald-Kaufmann et al., 2013b). Memoria ed attenzione sono domini particolarmente sensibili alle restrizioni di sonno (Carskadon et al., 1981; Fallone et al., 2001, 2005; Gruber et al., 2011; Sadeh et al., 2003) e solo una minoranza di lavori ha riportato che la privazione di sonno mantiene inalterate le prestazioni in test di memoria e attenzione (Carskadon et al., 1981; Fallone et al., 2001; Randazzo et al., 1998).

La maggior parte degli studi sopra citati ha utilizzato disegni di ricerca che comportano una drastica riduzione del sonno notturno. Recentemente Vriend e collaboratori (2013), hanno scelto un paradigma differente, che ha permesso di valutare l'impatto di una perdita di sonno cronica e limitata, che rispecchia quanto accade nella vita di tutti i giorni. Questi studiosi riducevano ed estendevano il sonno dei bambini facendoli andare a dormire o 1 ora prima o 1 ora dopo rispetto al loro orario abituale. Dopo una settimana gli autori hanno osservato che anche piccole variazioni di orario avevano portato a un peggioramento nelle performance cognitive di memoria a breve termine, memoria di lavoro e attenzione.

3.4 Funzionamento cognitivo diurno nel soggetto anziano

Sono noti i cambiamenti a cui va incontro il sonno con l'avanzare dell'età: aumento dei risvegli sia nel numero che nella durata; riduzione nel numero di cicli NREM-REM; riduzione della durata del sonno notturno (Bliwise, 1993; Bliwise et al., 2009). Il sonno dell'anziano è caratterizzato sempre più spesso da un risveglio finale precoce, mentre aumentano i sonnellini diurni. Importanti modifiche riguardano anche la quantità dei

singoli stati di sonno, con riduzione del sonno REM e del sonno ad onde lente (Ohayon et al., 2004). Gli anziani inoltre frequentemente lamentano problemi di memoria, soprattutto episodica e difficoltà di concentrazione.

Per chi studia la senilità, è quindi questione rilevante appurare in che modo i cambiamenti nella fisiologia del sonno influiscano sul funzionamento cognitivo. Sembra ormai appurato che mantenere in maniera continuativa una buona qualità del sonno in età giovanile ed adulta promuova un miglior funzionamento cognitivo e costituisca un fattore protettivo per il rischio di declino cognitivo in vecchiaia (Scullin e Bliwise, 2015).

In soggetti di età compresa fra i 45 e i 65 anni, la riduzione della durata del sonno notturno e l'aumento nel numero dei risvegli per notte, sono stati messi in relazione con scarse performance a compiti che valutavano funzioni di controllo esecutivo, (Regestein et al., 2004), memoria di lavoro (Sternberg et al., 2013), memoria episodica (Kronholm et al., 2009) e attenzione (e.g., Krieg et al., 2001). Studi condotti su soggetti più anziani (over 60), hanno invece trovato una relazione meno forte tra caratteristiche del sonno e compromissione delle funzioni cognitive. Di fatto, in soggetti di questa fascia di età, un sonno di breve durata non correlava con scarse performance cognitive (Ramos et al., 2014). In soggetti anziani di età \geq a 65 anni, un solo studio ha osservato una relazione tra riduzione delle performance mnestiche e numerosi risvegli notturni (Mary et al., 2013; Sampaio et al., 2013), mentre altre quattro ricerche svolte su soggetti di età \geq a 65 anni hanno mostrato addirittura un miglioramento della memoria in seguito ad un aumento del numero dei risvegli notturni (Foley et al., 1995; Maggi et al., 1998; McCrae et al., 2012).

I risultati nei soggetti anziani over 60 sembrano indicare che una cattiva qualità del sonno non compromette le performance cognitive. Queste conclusioni potrebbero tuttavia essere dovute al fatto che i dati presi in esame su questa popolazione di soggetti, sono stati corretti sulla base delle caratteristiche demografiche e di salute, tra le quali la depressione. Non è raro infatti che la compromissione delle funzioni esecutive, i disturbi del sonno e i sintomi depressivi coesistano in pazienti anziani, suggerendo una relazione tra queste tre variabili (Yu et al., 2016; de Almondes et al., 2016). I sintomi depressivi potrebbero modulare la relazione tra cattivo sonno e alterazione delle funzioni cognitive (Yu et al., 2016), potenziando l'influenza del cattivo sonno sulle funzioni esecutive, oppure la compromissione delle funzioni cognitive potrebbe mediare la relazione tra sonno di cattiva qualità - che sappiamo essere un predittore di depressione maggiore (Baglioni et al., 2011) - e depressione. Allo stesso modo un sonno di cattiva qualità potrebbe influire negativamente sulle funzioni esecutive, predisponendo il soggetto ad utilizzare delle strategie disfunzionali al momento del sonno (come la ruminazione, la preoccupazione, la difficoltà nella regolazione emotiva), che potrebbero in seguito portare alla depressione (Ballesio e Lombardo, 2016).

Anche per quanto riguarda la sonnolenza diurna, gli studi che hanno valutato soggetti anziani in buona salute non hanno rilevato riduzioni nella vigilanza (Blackwell et al., 2014; Sterniczuk et al., 2013). Inoltre studi di privazione sperimentale di sonno non mostrano un incremento della sonnolenza e/o una riduzione delle performance in misura maggiore in soggetti anziani rispetto a giovani adulti, anzi, gli anziani mostrano un minor decremento delle prestazioni rispetto ai giovani (Philip, 2004; Lowden, 2009; Duffy 2009; Sagaspe, 2012). Anche gli studi di frammentazione confermano una minore vulnerabilità ai disturbi del sonno dei soggetti anziani rispetto ai giovani (Stenuit, 2005; Filtness, 2012).

Questo può essere spiegato sia dal fatto che gli anziani si sono maggiormente adattati ai cambiamenti di sonno legati all'età sia dal fatto che gli anziani hanno una performance di base molto bassa (effetto pavimento). Quest'ultima spiegazione non è tuttavia supportata dagli studi che mostrano una migliore performance degli anziani rispetto ai giovani in condizioni di privazione di sonno (Duffy et al., 2009; Stenuit e Kerkhofs, 2005).

Un'altra ipotesi che cerca di spiegare la divergenza di risultati tra giovani ed anziani chiama in causa gli effetti circadiani. Alcuni autori sostengono che la deprivazione di sonno alteri le performance cognitive dei giovani adulti, soprattutto al nadir della temperatura (Bonnet, 2011). Il fatto che gli anziani abbiano una minore ampiezza dell'oscillazione circadiana della temperatura corporea correlerebbe con una minore variazione delle performance cognitive, che si manterrebbero elevate più a lungo.

3.5 Sonno e funzionamento cognitivo in soggetti con disturbi del sonno

3.5.1 I disturbi respiratori nel sonno

Studi epidemiologici hanno riportato un'elevata prevalenza di disturbi respiratori nel sonno. Il disturbo più frequente è rappresentato dalla Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) con una prevalenza del 20% sui maschi e del 7% nelle femmine (Franklin e Lindberg, 2015). L'OSAS è una malattia caratterizzata da ricorrenti episodi di ostruzione della faringe (apnee e/o ipopnee) durante il sonno, la cui causa è una qualsivoglia alterazione anatomico/funzionale delle vie aeree superiori. Le ripetute apnee e ipopnee determinano uno sforzo respiratorio con riduzioni fasiche dei valori della saturazione ossiemoglobinica, accompagnati da alterazioni dell'architettura del sonno (Franklin e Lindberg, 2015).

I pazienti con OSAS lamentano spesso eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà di concentrazione e attenzione, alterazioni delle funzioni esecutive e del tono dell'umore e talora deficit mnestici (Naismith et al., 2004; Wong et al., 2006; Lal et al., 2012), sintomi

che appaiono sovrapponibili a quelli esperiti dai soggetti deprivati di sonno. Tuttavia, è probabile che il paziente con OSAS mostri una frammentazione del sonno conseguente ai numerosi arousal dovuti alle apnee, piuttosto che ad una riduzione della quantità di sonno (Downey e Bonnet, 1987). La quantità totale di sonno nel paziente OSAS risulterebbe mantenuta sia perché gli arousal non sono seguiti da risvegli comportamentali e quindi da riduzione della durata del sonno, sia perché spesso questi pazienti fanno dei sonnellini diurni, per recuperare la perdita di sonno notturno.

Tuttavia nei pazienti OSAS le alterazioni cognitive potrebbero essere dovute non solo alla riduzione della vigilanza dovuta alla frammentazione del sonno, ma anche alle ripetute desaturazioni di ossigeno a cui il paziente può andare incontro in seguito alle apnee (Valencia-Flores et al., 1996). Resta molto difficile valutare separatamente il "peso" della patologia respiratoria da quello delle modificazioni del sonno, e molto probabilmente entrambi sono predittivi dei deficit neuropsicologici messi in evidenza nei pazienti OSAS.

La terapia con dispositivi a pressione positiva (CPAP) è utile nelle cure dell'OSAS. In seguito a trattamento molti studi hanno riportato un miglioramento delle funzioni cognitive (Lal et al., 2012), riduzione della sonnolenza diurna e della sensazione di fatica oltre ad un miglioramento dei sintomi depressivi e della qualità soggettiva del sonno (Wang, et al., 2017).

Poiché il trattamento con CPAP migliora la sintomatologia in questi pazienti, questi dati sembrerebbero supportare l'ipotesi secondo la quale sia le alterazioni strutturali del sonno, sia la compromessa funzione respiratoria, siano fattori causali dei deficit cognitivi nei pazienti OSAS.

3.5.2 L'insonnia

L'insonnia è forse il disturbo del sonno di cui maggiormente si discute sia a livello scientifico che a livello divulgativo. L'attenzione che ha suscitato, e che continua a suscitare questo disturbo dipende non solo dalla sua prevalenza, che è stimata essere tra il 10 e il 40% della popolazione generale e appare in continuo aumento (Mai e Buysse, 2008; Léger et al. 2001a), ma anche dal fatto che la sua insorgenza e il suo mantenimento sembrano dipendere da molteplici fattori, fra cui quelli psicologici sembrano avere un ruolo considerevole (Salzarulo 2015).

Nel corso dei decenni sono state fornite numerose descrizioni e classificazioni delle varie forme di insonnia, ma quella a cui più spesso giornali divulgativi e altri media si riferiscono è l'insonnia "primaria" e, in particolare, quella psicofisiologica. In questo tipo di insonnia il rapporto dell'insonne con il sonno può giocare un ruolo centrale nella genesi e nel mantenimento del disturbo (Salzarulo 2015). In uno dei suoi contributi più recenti sul tema dell'insonnia, il gruppo di Morin (Araújo et al. 2016) sottolinea come i professionisti

che oggi si occupano di curare l'insonnia siano soprattutto impegnati nell'educare i propri pazienti a una corretta igiene del sonno e trascurino, invece, l'esperienza soggettiva del disturbo da parte del paziente stesso. Quest'ultima è strettamente connessa alla percezione che il soggetto ha del proprio sonno e che lo porta ad etichettare il suo sonno come di cattiva qualità, oppure come un sonno disturbato, che necessita di un intervento esterno.

Per poter distinguere in modo chiaro tra una condizione di sonno "cattivo" e l'insonnia è necessario fornire una definizione specifica di questo disturbo.

La Classificazione internazionale delle malattie (ICD-10) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) distingue i disturbi del sonno in: disturbi del sonno organici, cioè secondari ad una condizione medica o a disturbi mentali, e disturbi del sonno non organici, cioè eziologicamente indipendenti da altri disturbi (ICD-10, 1992).

Nella terza edizione dell'*International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3; ASDA, 2014) l'insonnia primaria (ovvero l'insonnia in cui il disturbo è eziologicamente indipendente da un'altra condizione sottostante di natura medica e/o psichiatrica) e quella secondaria non vengono più differenziate, ma sono trattate come un unico disturbo. Questa scelta è dovuta al fatto che data la relazione bidirezionale tra insonnia e altri disturbi mentali, l'insonnia è da intendersi come una condizione concomitante ad un altro disturbo, e non come causa e/o conseguenza dello stesso; inoltre il trattamento delle insonnie, siano queste primarie o secondarie, è essenzialmente lo stesso, ovvero farmacologico e/o cognitivo-comportamentale (Devoto e Violani 2009; Reynolds e Redline, 2010). Queste considerazioni hanno portato a definire un unico disturbo di insonnia cronica definita come una reiterata difficoltà nell'addormentamento, nella durata, nel consolidamento o nella qualità del sonno, nonostante l'opportunità di dormire per un tempo adeguato (Sateia, 2014). L'ICD-2 aggiunge inoltre un ulteriore elemento la cui presenza è necessaria per definire l'insonnia: il sonno disturbato deve causare una compromissione del funzionamento diurno, che si manifesta con affaticamento, compromissione delle funzioni cognitive o disfunzioni sul piano sociale e lavorativo. Questi sintomi devono essere presenti per almeno tre mesi con una frequenza minima di tre volte alla settimana.

Anche il DSM-5 aderisce alla scelta, precedentemente realizzata dall' ICSD-3, di considerare un'unica categoria diagnostica per il disturbo da insonnia. L'insonnia è definita in maniera univoca indipendentemente dal fatto che si presenti in comorbidità con altre condizioni mediche o disturbi mentali, ed include tra i criteri diagnostici l'alterazione del sonno come causa di compromissione nel funzionamento in veglia che comprende: astenia o, meno comunemente, sonnolenza diurna; compromissione delle prestazioni cognitive

come difficoltà di attenzione, memoria e concentrazione; alterazioni dell'umore associate al disturbo tra cui umore labile, irritabilità, sintomi depressivi e/o ansiosi.

Quindi le problematiche dell'insonnia vanno oltre il periodo notturno e si ripercuotono sul funzionamento in veglia.

Numerosi studi si sono proposti di indagare in modo oggettivo le performance dei soggetti insonni concentrandosi su alcuni domini cognitivi; tra questi l'attenzione e la memoria risultano essere quelli maggiormente studiati (Shekelton et al., 2010).

Nonostante gli insonni lamentino di frequente disturbi delle funzioni cognitive, fatica, ansia e disturbi dell'umore, gli studi esistenti non sono riusciti ad identificare in maniera inequivocabile deficit oggettivi, responsabili di tali problematiche riferite soggettivamente (Riedel e Lichstein, 2000; Fulda e Schulz, 2001; Buysse et al., 2007; Shekelton et al., 2010). Questa incongruenza tra dati soggettivi ed oggettivi potrebbe essere dovuta ai differenti criteri adottati per il reclutamento del campione o all'utilizzo di campioni poco numerosi, alla presenza di variabili confondenti (ad es. età, livello di scolarizzazione, comorbidità, uso farmaci, etc.) e all'utilizzo di differenti test per la valutazione delle funzioni cognitive (Fortier-Brochu e Morin, 2014).

Una meta-analisi ha comunque messo in evidenza delle differenze nella gravità di compromissione della memoria di lavoro, memoria episodica e problem solving tra insonni e buoni dormitori (Fortier-Brochu et al., 2012).

Nello specifico, alcuni studi hanno riportato una compromissione della memoria di lavoro in pazienti insonni rispetto ai controlli (Bonnet e Arand, 1995; Haimov et al., 2008; Rosa e Bonnet, 2000; Varkevisser e Kerkhof, 2005; Vignola et al., 2000) ma altri, sempre per questo tipo di memoria, non hanno rilevato una prestazione peggiore dei pazienti insonni rispetto al gruppo di controllo (Orff et al., 2007; Schneider-Helmert, 1987).

Gli studi che hanno valutato la memoria esplicita negli insonni rispetto ai buoni dormitori, generalmente non hanno riportato differenze di performance tra questi due gruppi (Backhaus et al., 2006; Hauri, 1997; Mendelson et al. 1984; Orff et al., 2007; Vignola et al., 2000). Per quanto riguarda l'apprendimento motorio, Cellini e coll. (2014) hanno descritto delle scarse prestazioni di baseline negli insonni rispetto al gruppo di controllo, mentre i pochi studi esistenti che valutano le memorie implicite (Backhaus et al., 2006; Nissen et al., 2011), hanno riportato dati controversi.

Per quanto riguarda il dominio dell'attenzione, nei soggetti insonni è stato riportato un fenomeno particolare ovvero l'*attentional bias*: esso indica che la nostra attenzione si concentra su oggetti o eventi dell'ambiente in cui viviamo che per noi, in quel momento, sono particolarmente rilevanti. Nell'insonne il problema di sonno è uno stimolo rilevante, che diventa oggetto dell'attenzione della persona. Il sonno è un processo fondamentale per la vita di ogni individuo, e l'incapacità di dormire può essere vissuta come una

minaccia e quindi può generare ansia (Espie, 2002). Quindi l'attentional bias per stimoli collegati al sonno, che vengono considerati stimoli minacciosi, può condurre ad un'insonnia persistente, favorendo le preoccupazioni relative al sonno e incrementando lo sforzo a dormire (Battagliese e Lombardo, 2011). Nella letteratura sull'attentional bias alcuni autori hanno mostrato un'attenzione selettiva per gli stimoli legati al sonno utilizzando l'Emotional Stroop task (Taylor et al., 2003; Jones et al., 2005; MacMahon et al., 2006; Marchetti et al., 2006; Woods et al., 2009; Spiegelhalder et al., 2010; Jansson-Fröjmark et al., 2012). Altri studi hanno riportato dati contrastanti (Lundh et al., 1997; Sagaspe et al., 2006) utilizzando questo stesso paradigma di studio. In altri lavori sull'attentional bias sono stati utilizzati il dot-probe detention task (MacMahon et al., 2006; Jansson-Fröjmark et al., 2012) e l'Induced Change Blindness (Jones et al., 2005; Marchetti et al., 2006) mostrando che i soggetti insonni orientavano in misura maggiore la loro attenzione verso gli stimoli legati al sonno, rispetto agli stimoli neutri.

Alla base della presenza di un bias attentivo per gli stimoli legati al sonno, nei soggetti insonni potrebbe esservi una condizione di iperattivazione cognitiva, che caratterizza questi soggetti e che li porta a prestare maggiore attenzione al "sonno" e a tutto ciò che è ad esso correlato (Perlis et al., 1997, MacMahon et al., 2006). Infatti secondo l'ipotesi dell'iperarousal, l'insonnia è dovuta ad una condizione stabile di eccessiva attivazione (Roth, 2007). Gli insonni presentano un abnorme arousal corticale (Bonnet e Arand, 1997) ed autonomico (Roth, 2007) durante il sonno, che si esprime sul versante esperienziale sotto forma di un'aumentata attività cognitiva e su quello strumentale con un incremento di attività EEG rapide (beta e gamma) (Baglioni et al., 2006).

Secondo una prospettiva neurocognitiva, l'iperarousal corticale sarebbe correlato con processi cognitivi attivanti (Basar-Eroglu et al., 1996) e quindi contribuirebbe all'insorgenza del disturbo di insonnia, come teorizzato dal modello neurocognitivo di Perlis e colleghi (1997). Secondo questi autori l'inizio del sonno, nei soggetti insonni, sarebbe ostacolato da un'elevata frequenza dell'attività EEG nella fase di addormentamento, che manterrebbe attivi i processi di elaborazione di stimoli e informazioni e i processi mnestici. Questi dati sono in accordo sia con i risultati degli studi che hanno indagato l'arousal cognitivo e descrivono gli insonni come ipervigili e ruminativi durante la notte (Harvey, 2002) sia con quelli che prendono in considerazione il ruolo che giocano i processi di attenzione ed elaborazione di informazioni nel mantenimento del disturbo (MacMahon, 2006).

L'arousal cognitivo si esprime in uno stile cognitivo ipervigile e in un maggior numero di pensieri intrusivi e negativi nella fase di addormentamento (Ohayon et al., 1997).

L'eccessiva attività cognitiva che caratterizza gli insonni è stata considerata una delle cause perpetranti del disturbo (Harvey, 2002; Espie, 2002). Infatti secondo la teoria di

Harvey (2002), le persone che soffrono di insonnia tendono ad essere eccessivamente preoccupate per la qualità del loro sonno e per le conseguenze che un cattivo sonno può avere sulle loro attività quotidiane; queste preoccupazioni tendono ad aumentare perché il soggetto insonne focalizza la sua attenzione su tutto ciò che è legato al sonno e al disturbo, così che la gravità percepita dei sintomi si amplifica. Di conseguenza l'insonne sperimenta un'attività ancora più intensa e negativa in fase di addormentamento.

Inoltre anche Espie e colleghi (Broomfield e Espie, 2003; Espie et al., 2006), nel loro modello "Attention-Intention-Effort", sottolineano l'importanza dell'attenzione selettiva verso il sonno e verso gli stimoli ad esso correlati come fattore scatenante e perpetuante il disturbo.

Nell'interpretare i dati, talvolta contraddittori, sul funzionamento cognitivo in soggetti insonni dobbiamo quindi considerare che i nostri processi mentali sono fortemente dipendenti da fattori interni come l'iperattivazione psicofisiologica ed i tratti di personalità. Nello specifico, l'aumentato livello di arousal cognitivo ed emotivo tipico degli insonni, potrebbe agire compensando il calo di prestazioni dovuto al cattivo sonno notturno e quindi contrastando la riduzione delle performance diurne.

Introduzione alla sezione sperimentale

Le ricerche presentate in questa sezione mettono in evidenza la relazione reciproca che esiste tra qualità del sonno e processi cognitivi della veglia. Molti studi hanno sottolineato l'influenza del sonno e delle sue caratteristiche sui processi mentali della veglia successiva, evidenziando come una buona qualità del sonno sia essenziale per le funzioni cognitive diurne. Questo è stato il primo aspetto di cui ci siamo interessati ovvero siamo andati a valutare come una cattiva qualità del sonno influisca sul funzionamento cognitivo diurno in soggetti insonni, andando a modulare le prestazioni cognitive della veglia.

Il secondo aspetto preso in esame ha avuto come base di partenza scientifica la relazione tra sonno e memoria, considerata con un approccio diverso da quello solitamente presente in letteratura, con una prospettiva speculare. Nonostante sia ampiamente riconosciuto che alcune caratteristiche del sonno costituiscono importanti fattori che facilitano il consolidamento mnestico di informazioni acquisite prima di dormire, solo recentemente è stata affrontata una prospettiva speculare, ossia quella di valutare come i processi cognitivi della veglia influiscano sulla qualità del sonno successivo, in termini di continuità, stabilità e organizzazione.

L'obiettivo del primo studio che abbiamo condotto (Giganti, F., Aisa, B., Arzilli, C., Viggiano, M. P., Cerasuolo, M., Conte, F., & Ficca, G. 2017) è stato quello di indagare il priming percettivo in soggetti insonni rispetto ad un gruppo di controllo di buoni dormitori. Poiché l'interazione tra percezione e memoria può venir modulata dalla categoria semantica degli stimoli (Giganti e Viggiano, 2015) e alla luce dei diversi studi che mostrano un bias attentivo per gli stimoli legati al sonno negli insonni (per una revisione, vedi Harris et al., 2015), nel nostro compito di priming sono stati utilizzati sia stimoli neutri che sonni correlati.

Nel secondo studio presentato in questa sezione (Arzilli, C., Cerasuolo, M., Conte, F., Bittoni, V., Gatteschi, C., Albinni, B., Giganti, F., & Ficca, G. Accettato per la pubblicazione) abbiamo preso in esame gli effetti di un apprendimento intensivo che ha luogo in veglia, sulla qualità dell'episodio di sonno successivo.

La sperimentazione, sia nell'animale (per una revisione vedi: Smith, 1996; Maquet et al., 2003b; Peigneux et al., 2001a; Hennevin et al., 2007; Datta e Patterson, 2003) che nell'uomo (De Koninck et al., 1989; Meier-Koll et al., 1999; Schmidt et al., 2006; Fogel et al., 2007; Tamaki et al., 2009; Eschenko et al., 2008; Molle et al., 2009; Smith e Lapp 1991; Datta, 2000), mostra che l'apprendimento pre-sonno determina significative modifiche nel sonno successivo, ma ancora non è chiaro in che misura questi cambiamenti corrispondano ad un miglioramento della qualità del sonno.

Attraverso il raffronto tra un sonno diurno basale (BL) ed un equivalente condizione di sonno diurno preceduta dall'esecuzione di un training cognitivo ecologico (un gioco di parole interattivo che richiede l'attivazione simultanea di più funzioni cognitive), l'obiettivo del nostro secondo studio è stato quello di determinare se, in un gruppo di giovani adulti in salute, l'apprendimento pre-sonno sia in grado di determinare modifiche nelle principali misure dell'episodio di sonno successivo e nella sua qualità valutata in termini di continuità, stabilità e organizzazione.

Nel terzo studio, uno studio pilota eseguito su 6 soggetti, abbiamo valutato gli effetti dello stesso tipo di training, utilizzato nello studio precedente, su un episodio di sonno notturno, al fine di mettere in evidenza alcuni effetti che il paradigma precedente (nap) non aveva permesso di osservare, in particolare in relazione agli aspetti organizzativi del sonno (numero e durata dei cicli di sonno). Inoltre con questo studio pilota abbiamo integrato i dati ottenuti nello studio precedente (studio 2) introducendo una condizione di controllo e stimando la dimensione campionaria per la pianificazione dello studio definitivo.

Capitolo 4

Studio 1. Effetto priming nei soggetti insonni e nei buoni dormitori¹

4.1 Introduzione

L'insonnia è un disturbo del sonno ampiamente diffuso, che colpisce il 10-20% della popolazione (Buysse, 2013; Morin et al., 2006). Il disturbo di insonnia è caratterizzato da problemi di inizio e mantenimento del sonno associati a conseguenze diurne negative, soprattutto in termini di compromissione delle prestazioni cognitive. Per poter parlare di insonnia, questi sintomi devono essere presenti per almeno 4 settimane (American Psychiatric Association, 2013).

L'insonnia ha un forte impatto negativo sul benessere individuale e sociale: contribuisce all'aumento dell'assenteismo, alla riduzione della produttività nei luoghi di lavoro e determina elevati costi per la salute pubblica (Léger et al., 2001a; Daley et al., 2009). I pazienti insonni non sono soddisfatti del proprio sonno notturno e riferiscono sintomi diurni negativi quali fatica e stanchezza, associati ad una percezione di compromissione delle performance cognitive. In letteratura sono stati spesso messi in evidenza problemi di memoria e di concentrazione ed errori e/o incidenti sul lavoro, in pazienti insonni (Léger et al., 2001b).

Queste lamentele soggettive tuttavia non sempre sono supportate da un corrispettivo peggioramento delle performance misurato a livello oggettivo. In un'approfondita revisione della letteratura, Shekleton et al. (2010) suggeriscono che questi risultati contrastanti dipendono dalla diversità dei domini cognitivi che sono stati indagati. Gli stessi autori riportano che le performance maggiormente compromesse nei pazienti insonni sono quelle relative alla memoria di lavoro e a compiti attentivi, che comportano un alto carico cognitivo.

Una recente meta-analisi (Fortier-Brochu et al., 2012) ha descritto un peggioramento, da lieve a moderato, per i compiti che valutano la memoria episodica, il problem-solving e la memoria di lavoro.

La memoria di lavoro è stata valutata utilizzando compiti di ripetizione inversa, di "tracking" o compiti che richiedevano l'addizione di numeri. In relazione a questo tipo di memoria, alcuni studi hanno riportato una compromissione in pazienti insonni (Bonnet e

¹

Questo studio è stato oggetto di una pubblicazione scientifica "Giganti, F., Aisa, B., Arzilli, C., Viggiano, M. P., Cerasuolo, M., Conte, F., & Ficca, G. (2017). Priming recognition in good sleepers and in insomniacs. *Journal of Sleep Research*, 26(3), 345-352."

Arand, 1995; Haimov et al., 2008; Rosa e Bonnet, 2000; Varkevisser e Kerkhof, 2005; Vignola et al., 2000), mentre altri studi non hanno trovato differenze tra i due gruppi (Orff et al., 2007; Schneider-Helmert, 1987).

La memoria esplicita a lungo termine è stata valutata solitamente utilizzando compiti di memoria dichiarativa (richiamo di parole e riconoscimento di parole) e la maggior parte degli studi non ha trovato significative differenze tra insonni e buoni dormitori (Backhaus et al., 2006; Hauri, 1997; Mendelson et al. 1984; Orff et al., 2007; Vignola et al., 2000). La memoria implicita è stata valutata da Cellini et al. (2014) in uno studio che utilizzava un compito di *finger tapping*. Negli insonni le prestazioni di baseline sono risultate significativamente peggiori rispetto a quelle dei controlli sani.

Nei soggetti insonni la memoria implicita è stata indagata in misura minore rispetto a quella esplicita. La memoria implicita consiste in quella forma di memoria a cui non abbiamo un accesso cosciente, e la cui presenza può essere dimostrata attraverso azioni o effetti indiretti sul comportamento, come ad esempio il priming e la memoria procedurale (Voss e Paller, 2008). A nostra conoscenza, solo due studi (Backhaus et al., 2006; Nissen et al., 2011) hanno valutato la memoria implicita negli insonni, utilizzando un compito di tipo procedurale motorio (un compito di traccia allo specchio), con risultati contrastanti. Backhaus e colleghi (2006), hanno riscontrato una differenza nelle prestazioni basali fra insonni e gruppo di controllo, mentre Nissen e coll. (2011) hanno mostrato dei risultati opposti in due momenti diversi della giornata: alle ore 20:00 i controlli eseguivano il compito meglio degli insonni, mentre alle ore 08:00 gli insonni eseguivano il compito meglio dei controlli.

Tuttavia è opportuno precisare che la memoria implicita non comprende solo il dominio procedurale, ma anche altri tipi di memoria, come il priming. È ampiamente riconosciuto che il priming e le memorie procedurali possono differire nel tipo di rappresentazioni memorizzate e nei loro substrati neurali (Rauchs et al., 2005). Ad esempio mentre nei compiti che valutano il priming, l'immagazzinamento dell'informazione corrisponde all'item (ad esempio: un'immagine, una parola) presentato una sola volta, le memorie procedurali richiedono delle procedure di immagazzinamento, acquisite nel corso di numerose sessioni di training.

Inoltre, dati neuropsicologici, ad esempio sulla demenza subcorticale (Butters et al., 1990), suggeriscono che il priming e la memoria procedurale si riferiscano a diversi sistemi di memoria e abbiano diversi substrati neuroanatomici, come è evidente da studi neuroimaging che mettono in relazione le aree sottocorticali come lo striato con le memorie procedurali (vedi Hikosaka et al., 1998) e le aree neocorticali per il priming (vedi Buckner et al., 1995).

In considerazione di queste differenze, l'assenza di compromissione nelle performance di memoria procedurale negli insonni (Backhaus et al., 2006) non esclude la possibilità di un'alterazione per altri tipi di memoria implicita, come quelle memorie riguardanti il sistema percettivo, quali ad esempio il priming.

Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di indagare l'effetto priming per gli stimoli visivi in soggetti insonni rispetto ad un gruppo di controllo di buoni dormitori. Poiché l'interazione tra percezione e memoria può venir modulata dalla categoria semantica degli stimoli (Giganti e Viggiano, 2015) e alla luce di diversi studi che mostrano un bias attentivo per gli stimoli legati al sonno negli insonni (per una recensione, vedi Harris et al., 2015), nel nostro compito di priming sono stati utilizzati sia stimoli neutri che sonno correlati.

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Partecipanti

Sono stati reclutati 43 studenti universitari, di cui 20 buoni dormitori (F = 14, M = 6; età media \pm deviazione standard 23.3 ± 3.1 anni) e 23 soggetti insonni (F = 16, M = 7; età media \pm deviazione standard 22.4 ± 4.4 anni), selezionati attraverso una breve intervista clinica e questionari di screening sotto riportati. Otto insonni su 23 riportavano di aver sperimentato il disturbo per 1-6 mesi, tutti gli altri soggetti per più di 6 mesi. Inoltre, sette soggetti riportavano difficoltà ad addormentarsi entro 30 minuti, mentre un soggetto riportava un risveglio precoce di almeno 60 minuti rispetto all'orario desiderato. 15 soggetti avevano sintomatologia mista (sette soggetti hanno riportato difficoltà all'addormentamento e risvegli notturni, due soggetti lamentavano risvegli notturni e risveglio precoce al mattino, due soggetti lamentavano difficoltà di addormentamento e risveglio precoce al mattino e quattro soggetti hanno riportato tutti i sintomi).

Secondo un breve questionario ad hoc, somministrato per raccogliere dati demografici e informazioni sulla condizione medica e sullo stile di vita, nessuno dei partecipanti utilizzava farmaci psicoattivi o aveva avuto problemi medici o malattie psichiatriche.

La ricerca è stata approvata dal Comitato Etico Locale ed è stata effettuata in conformità con la Dichiarazione di Helsinki per esperimenti che coinvolgono gli esseri umani.

I partecipanti hanno firmato un consenso informato prima della partecipazione allo studio.

4.2.2 Strumenti di screening

(1) *Questionario dei Disturbi del Sonno (Violani et al., 2004).*

Valuta la presenza del Disturbo di insonnia e di altri possibili problemi di sonno. È stato sviluppato e validato in accordo ai criteri diagnostici del DSM-IV-TR: i sintomi devono essere presenti per almeno un mese e con una frequenza di almeno tre notti a settimana

e causare un disagio significativo sul funzionamento diurno. Il Questionario ha permesso di classificare i soggetti in tre categorie: NS) nessun sintomo di insonnia riferito; SC) sintomi riportati compatibili con un Disturbo di Insonnia sotto criterio, cioè sintomi di insonnia con conseguenze diurne, ma di durata inferiore ad un mese oppure sintomi di insonnia cronica senza conseguenze diurne; IC) Disturbo di Insonnia clinicamente rilevante, i sintomi riportati sono in accordo con i criteri del DSM-IV-TR.

(2) Insomnia Severity Index, ISI (Bastien et al., 2001).

Scala self-report, riferita alle ultime due settimane, che indaga la gravità del disturbo del sonno, il grado di interferenza con il funzionamento diurno, le conseguenze attribuibili al disturbo, il livello di disagio causato dal problema di sonno e la soddisfazione per i propri pattern di sonno. Un punteggio compreso tra 0 e 7 indica sintomi di insonnia clinicamente non rilevanti; un punteggio compreso tra 8 e 14 indica la presenza di sintomi di insonnia sotto la soglia clinica; un punteggio compreso tra 15 e 21 indica la presenza di insonnia clinicamente rilevante di media gravità; un punteggio compreso tra 22 e 28 indica la presenza di insonnia clinicamente rilevante grave.

(3) Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI (PSQI; Buysse et al. 1989).

Il questionario valuta la qualità soggettiva del sonno relativa all'ultimo mese. Il questionario è composto da 19 item raggruppati in sette sotto scale (latenza di addormentamento, durata del sonno, disturbi del sonno, qualità soggettiva del sonno, efficienza del sonno, utilizzo di farmaci per dormire, disfunzioni giornaliere). Il punteggio globale del PSQI va da 0 a 21, indicando con i punteggi più elevati una maggiore compromissione della qualità del sonno. Un punteggio del PSQI \geq a 5 è considerato indicativo di presenza di disturbi del sonno.

(4) Morningness–Eveningness Questionnaires (MEQ; Horne e Ostberg, 1976).

Questionario composto da 19 item: valuta il cronotipo del soggetto e permette di classificarlo in cinque categorie: decisamente mattiniero (punteggio compreso fra 70-86); moderatamente mattiniero (punteggio compreso fra 59-69); né mattiniero né serotino (punteggio compreso fra 42- 58); moderatamente serotino (punteggio compreso fra 31-41); decisamente serotino (punteggio compreso fra 16-30).

Poiché il nostro campione era composto per la maggior parte da studenti, abbiamo incluso questa valutazione per escludere che i sintomi di insonnia riportati fossero causati da disturbi del ritmo circadiano (come la sindrome da fase di sonno ritardata) o dallo stile di vita, come avviene frequentemente in questa fascia di età.

(5) *Beck Depression Inventory II (BDI-II; Beck et al., 1996).*

Valuta la presenza e l'intensità di sintomi depressivi in popolazioni cliniche e in soggetti normali, adulti ed adolescenti. È costituito da 21 item che fanno riferimento alle due settimane precedenti. Un punteggio totale compreso tra 0 e 13 indica assenza di contenuti depressivi; punteggio compreso tra 14 e 19 indica una depressione lieve; un punteggio compreso fra 20 e 28 una depressione di grado moderato; un punteggio compreso fra 29 e 63 indica una depressione di grado severo.

(6) *Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck et al., 1998).*

Valuta la presenza di sintomi legati all'ansia in adulti ed adolescenti. È costituito da 21 item che si riferiscono alla settimana precedente. In base ai punteggi il questionario permette di classificare la gravità del disturbo in: a) ansia minima (punteggio 0-7); b) ansia lieve (punteggio 8-15); c) ansia moderata (punteggio 16-25); d) ansia grave (punteggio 26-63).

I criteri di inclusione per il gruppo dei "buoni dormitori" erano: categoria NS (nessun sintomo di insonnia riferito) al Questionario dei Disturbi del Sonno; ISI < 8; PSQI < 5.

I criteri di inclusione per il gruppo degli insonni erano: categoria IC (Disturbo di Insonnia clinicamente rilevante) al Questionario dei Disturbi del Sonno; ISI ≥ 8; PSQI ≥ 5. Tutti i partecipanti selezionati per prendere parte allo studio riportavano un punteggio al BDI inferiore a 20 e al BAI inferiore a 16.

4.2.3 Procedura

Tutti i partecipanti sono stati reclutati nel plesso Universitario (biblioteca, aule studio etc.). Centoventisette studenti hanno compilato i questionari di screening. Tra questi, 20 soggetti buoni dormitori e 23 insonni sono stati contattati telefonicamente o tramite posta elettronica e sono stati invitati a presentarsi presso il Laboratorio del Sonno per eseguire un compito di memoria.

4.2.4 Compito di memoria

La memoria implicita veniva valutata con un compito di priming.

Il priming è un fenomeno che consiste in una facilitazione nell'identificazione o produzione di un item, determinato da una precedente esposizione allo stesso, quindi è determinato dall'influenza inconsapevole che un'esperienza passata ha sulla performance o il comportamento corrente del soggetto.

La fase test dei compiti di priming percettivo generalmente consiste nel riconoscimento visivo di stimoli degradati. Per valutare l'effetto priming lo stimolo target viene presentato in forma degradata, filtrata o frammentata, in maniera da renderne più difficoltosa l'identificazione. Un metodo che si è rivelato utile per studiare il priming visivo è stato

l'utilizzo di un paradigma di presentazione di figure a diversi livelli di filtraggio spaziale, in cui la difficoltà nel riconoscimento dello stimolo viene manipolata aumentando gradualmente la frequenza spaziale in cui vengono presentate le immagini degli stimoli, iniziando da frequenze spaziali molto basse (in cui lo stimolo è molto degradato e quindi difficile da riconoscere) e aggiungendo per ogni livello un nuovo range di alte frequenze spaziali, fino al raggiungimento di una versione meno degradata (Giganti et al., 2014; Vannucci et al., 2001; Viggiano et al., 2006, 2007, 2010). In questo studio il test veniva somministrato in una stanza con luce e rumori attenuati, dove i partecipanti sedevano comodamente di fronte al monitor del computer ad una distanza di 57 cm.

Per ciascun soggetto, gli stimoli consistevano in 88 fotografie in bianco e nero di oggetti neutri e sonno correlati.

Nella fase studio, venivano presentate sullo schermo LCD di un computer portatile 44 immagini complete (22 neutre e 22 correlate al sonno), in sequenza casuale. Ai soggetti veniva chiesto di riconoscere la figura e indicarne il nome ad alta voce.

Ogni stimolo era presentato con orientamento canonico per una durata di 700 ms con un intervallo inter-stimoli (ISI) variabile in base al tempo impiegato dal soggetto nel fornire una risposta.

Tutti gli stimoli sono stati centrati su uno sfondo bianco e la distanza fra il centro dello schermo e i margini della figura era di 5-8°.

Nella fase di test, 44 stimoli neutri (22 immagini che erano già state presentate in fase di studio o "Old" e 22 nuove immagini o "New") e 44 stimoli sonno-correlati (22 immagini che erano già state presentate in fase di studio e 22 nuove immagini) venivano presentate in sequenza ascendente, iniziando dal livello più degradato e aggiungendo per ogni livello un nuovo range di alte frequenze spaziali, fino al raggiungimento di una versione completa.

Il processo di filtraggio spaziale è stato ottenuto utilizzando un filtro digitale Gaussian applicato all'array bidimensionale che rappresenta l'immagine originale scansionata ad una risoluzione di 300 dpi (Viggiano et al., 2007). Ogni immagine veniva mostrata per un tempo di presentazione della durata di 700 ms ed è stata presentata in una sequenza ascendente (Viggiano et al., 2007) di nove livelli di filtraggio spaziale a partire dall'immagine più degradata (livello 1) e aggiungendo per ogni livello un nuovo range di alte frequenze spaziali, fino al raggiungimento di una versione completa. Ai soggetti veniva richiesto di dire ad alta voce il nome di ciascuna immagine per ogni livello di filtraggio mentre lo sperimentatore dava un feedback sulla correttezza dell'identificazione ("giusto" o "sbagliato"). Per controllare la difficoltà delle immagini, sono stati creati due gruppi di stimoli (A e B): gli stimoli presentati come nuovi nel set A, venivano presentati

come "già visti" nel set B e viceversa. I due gruppi di stimoli sono stati presentati in ordine contro-bilanciato tra soggetti.

4.2.5 Stimoli

In una fase preliminare dello studio gli sperimentatori hanno selezionato 46 stimoli neutri e 49 stimoli correlati al sonno. Per verificare che tali stimoli presentassero le caratteristiche per cui erano stati selezionati (assenza di correlazione con il sonno e correlazione con il sonno) sono stati sottoposti alla valutazione di 30 studenti universitari (23 donne, 7 maschi; età media \pm deviazione standard: 23.5 ± 2.2 anni) che non hanno partecipato allo studio sperimentale. Gli stimoli neutri consistevano in fotografie in bianco e nero di oggetti manipolabili, di uso comune (44 oggetti), selezionati da un set di immagini standardizzato (Viggiano et al., 2004). Gli stimoli legati al sonno consistevano in fotografie in bianco e nero di oggetti di uso comune, di solito presenti in una camera da letto o correlati al sonno (ad esempio: letto, comodino, lampada da letto, pigiama, ecc.). Ai soggetti veniva richiesto di dire ad alta voce il nome di ciascuno stimolo neutro e correlato al sonno, che veniva presentato in ordine casuale su uno schermo LCD di un computer portatile. Inoltre, i soggetti valutavano, su una scala Likert a 5 punti, la relazione con il sonno, la familiarità, la complessità percettiva e la valenza emotiva di ogni immagine.

In seguito sono stati creati due gruppi di stimoli neutri e stimoli sonno-correlati secondo i seguenti criteri di inclusione:

(a) Stimoli Neutri: Punteggio medio di familiarità ≥ 4 , Punteggio medio di relazione con il sonno ≤ 2 ;

(b) Stimoli Sonno Correlati: Punteggio medio di familiarità ≥ 4 , Punteggio medio di relazione con il sonno > 2 .

In base ai punteggi assegnati dai soggetti sono stati esclusi due stimoli appartenenti al set-stimoli neutri e cinque stimoli appartenenti al set-stimoli sonno correlati, poiché non rispettavano i criteri di inclusione.

I set-stimoli utilizzati per il presente studio erano, pertanto, costituiti da 44 stimoli ciascuno.

Dal confronto fra le risposte ottenute per le variabili di valenza emotiva ($t=-0.5$, ns) e complessità percettiva ($t=0.5$, ns) non sono emerse differenze significative fra i due set.

4.3 Analisi dei dati

Le analisi statistiche sono state eseguite con il programma Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versione 16.0, SPSS, Chicago, IL, USA).

Poiché ogni immagine aveva un totale di nove versioni di filtraggio spaziale, al soggetto veniva attribuito un punteggio di '9' se riusciva ad identificare correttamente l'oggetto nella sua versione più degradata (Livello 1); '8' se era in grado di identificare correttamente l'oggetto al livello di filtraggio successivo (Livello 2) e così via... fino al livello 9 (versione non filtrata), corrispondente al punteggio '1' (Viggiano et al., 2007). Il punteggio di identificazione di ogni partecipante (max = 9, min = 1) è stato poi trasformato in punteggio di riconoscimento corretto in accordo con la procedura utilizzata da Done e Hajilou (2005).

Per valutare l'effetto di priming, sui punteggi di riconoscimento corretto è stata svolta un'analisi della varianza a misure ripetute (ANOVA) con i fattori: Gruppo (due livelli: buoni dormitori vs insonni); Priming (due livelli: stimoli già visti (Old) vs stimoli nuovi (New)); Tipo di stimoli (due livelli: stimoli-neutri vs stimoli-sonno correlati). Inoltre, quando è stato riscontrato un effetto significativo di uno dei fattori principali o dell'interazione tra i fattori, sono stati eseguiti i test post hoc (Least Significant Difference test).

Per valutare l'ampiezza dell'effetto priming (Rauchs et al., 2006) nei due gruppi in funzione del tipo di stimolo (stimoli-neutri vs stimoli-sonno correlati), è stata calcolata la differenza fra il livello di riconoscimento degli stimoli old e degli stimoli new per le diverse classi di stimoli e sono stati fatti confronti all'interno di ciascun gruppo e fra i due gruppi (buoni dormitori e insonni) tramite test t di Student.

Il livello di significatività statistica è stato fissato $P = 0.05$.

È stata condotta un'analisi della potenza statistica a priori (priori Power Analysis). Alla luce dei dati esistenti in letteratura (Fortier-Brochu et al., 2012), è ragionevole assumere un effetto di medie dimensioni (D di Cohen tra 0.50 e 0.65). Dato che il nostro campione è composto da due gruppi di 20 e 23 partecipanti, con un livello di significatività di 0.05, la potenza a priori è compresa tra 0.36 e 0.55. Inoltre è stata eseguita un'analisi della potenza statistica a posteriori. L'analisi della potenza statistica a posteriori si riferisce alla potenza dei test assumendo che gli effetti osservati siano veri effetti.

4.4 Risultati

La **tabella 1** mostra l'età e i punteggi ottenuti dai soggetti insonni e dai buoni dormitori ai questionari self-report.

	Buoni Dormitori	Insonni	t₄₁	P
Età (anni)	23.3 ± 3.1	22 ± 4.4	1.05	NS
PSQI	3.2 ± 1	8.3 ± 1.6	-11.9	<0.001
MEQ	44.6 ± 7.7	46.8 ± 10.1	-0.8	NS
ISI	3.3 ± 2.1	12.1 ± 3	-10.8	<0.001
BDI	4.6 ± 4.1	11.1 ± 5.3	-4.4	<0.001
BAI	6 ± 4.5	11 ± 6.6	-2.8	<0.01

Tabella 1 Caratteristiche dei partecipanti. Media ± deviazione standard dell'età e dei punteggi ottenuti dai soggetti insonni e dai buoni dormitori ai questionari self-report. BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; ISI, Insomnia Severity Index; MEQ, Morningness-Eveningness Questionnaire; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

4.4.1 Effetto priming

Dall'analisi della varianza è emerso un effetto significativo del fattore **Priming** ($F_{1,41} = 346.1$; $P < 0,001$, $\eta_p^2 = 0.89$; potenza = 0.99): sia i buoni dormitori che i soggetti insonni riconoscono a livelli più degradati gli stimoli già visti in precedenza nella fase studio rispetto a quelli visti per la prima volta nella fase test. Non è emerso, invece, un effetto significativo del fattore **Tipo di Stimoli** e **Gruppo** ($F_{1,41} = 2.3$; NS, $\eta_p^2 = 0.05$, potere = 0.32 e $F_{1,41} = 2.2$, NS, $\eta_p^2 = 0.05$, potere = 0.31, rispettivamente).

Inoltre, è risultata significativa l'interazione '**Tipo di Stimoli x Gruppo**' ($F_{1,41} = 38.4$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.48$, potenza = 0.99) e '**Priming x Tipo di Stimoli x Gruppo**' ($F_{1,41} = 6.9$, $P < 0.05$), mentre non sono risultate significative né l'interazione '**Priming x Gruppo**' ($F_{1,41} = 0.2$, NS, $\eta_p^2 = 0.005$, potenza = 0.07), né l'interazione '**Tipo di Stimoli x Priming**' ($F_{1,41} = 0.4$, NS, $\eta_p^2 = 0.01$, potenza = 0.99).

Le analisi post-hoc hanno rivelato che gli insonni riconoscono a livelli più degradati gli stimoli legati al sonno rispetto a quelli neutri ($P < 0.01$), mentre i buoni dormitori riconoscono gli stimoli neutri a livelli più degradati rispetto a quelli sonno correlati ($P < 0.01$; **Figura 4**).

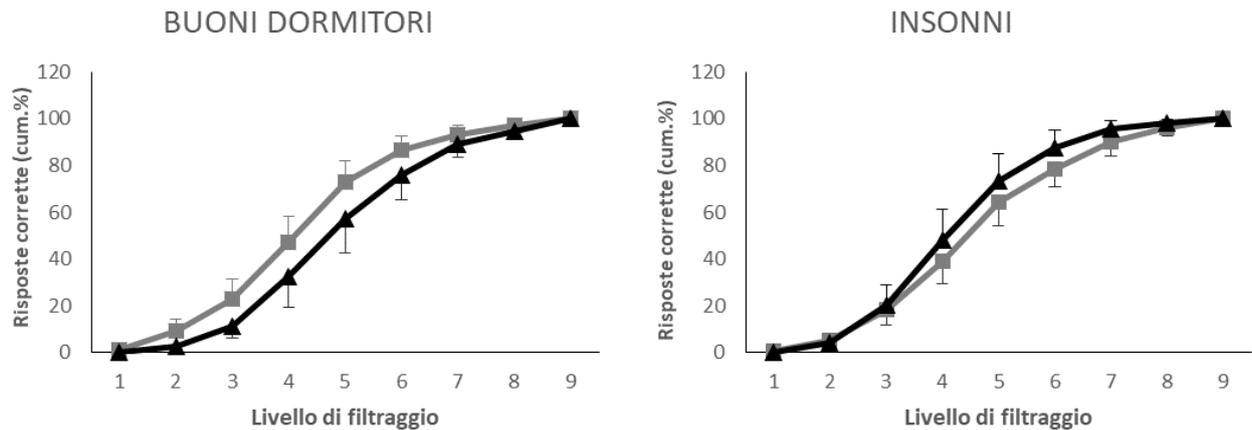


Figura 4 Frequenze cumulate percentuali (media±ds) delle identificazioni corrette, ad ogni livello di filtraggio spaziale in buoni dormitori e insonni, per gli stimoli neutri (linea grigia) e sonno correlati (linea nera).

Inoltre, i soggetti insonni riconoscono gli stimoli legati al sonno, a livelli più degradati rispetto ai buoni dormitori ($P < 0.001$), mentre i buoni dormitori riconoscono gli stimoli neutri a livelli più degradati rispetto agli insonni ($P < 0.05$).

Sia i buoni dormitori che i soggetti insonni riconoscono a livelli più degradati gli stimoli già visti rispetto ai nuovi. Tuttavia, le differenze tra i due gruppi emergono in funzione dei fattori Tipo di stimoli e Priming.

Infatti, gli insonni identificano gli stimoli Old legati al sonno a livelli di filtraggio spaziale inferiori rispetto ai buoni dormitori ($P < 0.001$), mentre non sono emerse differenze fra i gruppi per quanto riguarda il riconoscimento di stimoli neutri Old.

Inoltre gli insonni riconoscono gli stimoli legati al sonno a livelli più degradati rispetto ai buoni dormitori ($p < .001$), anche quando li vedono per la prima volta (stimoli New) ($P < 0.001$), mentre non emergono differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il livello di riconoscimento degli stimoli neutri "new" ($P < 0.05$; **Fig. 5**).

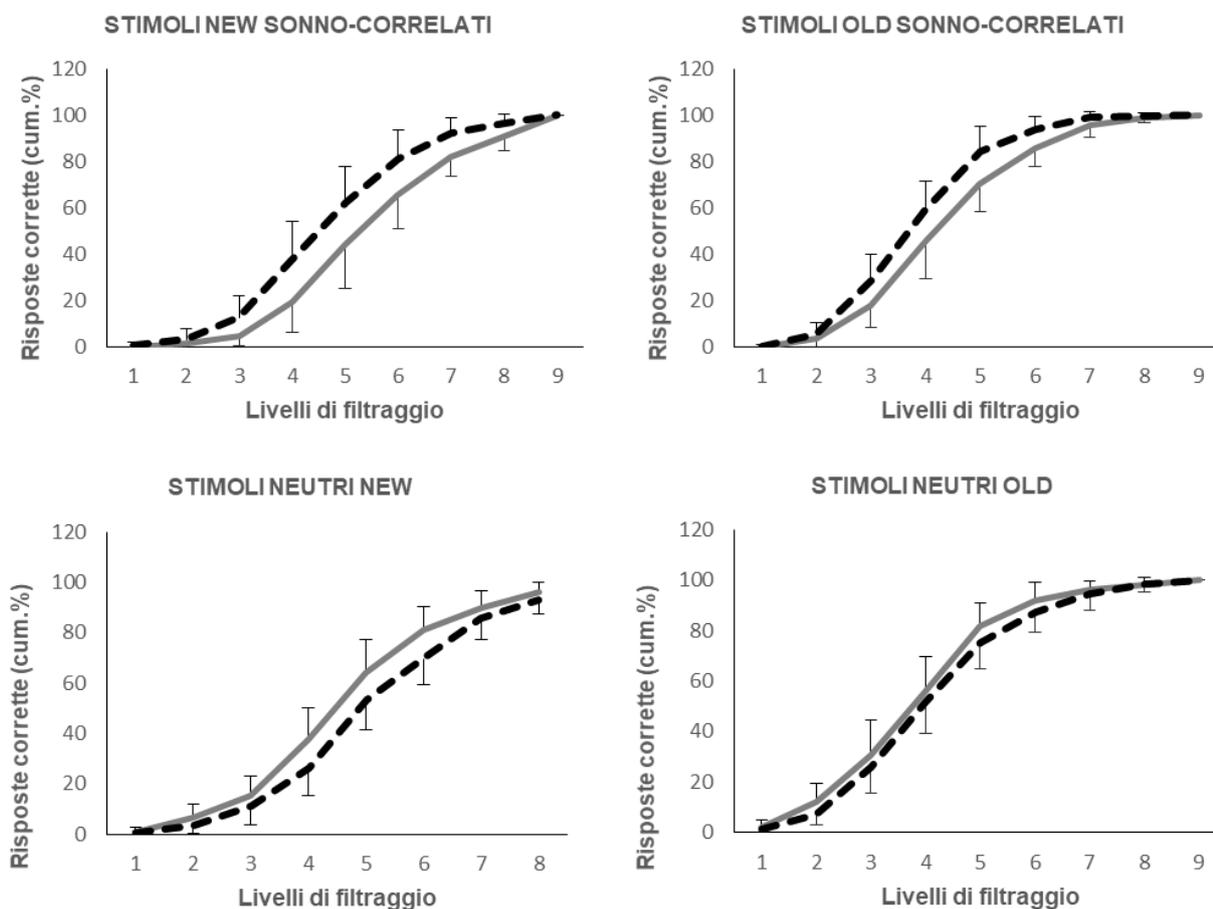


Figura 5 Frequenze cumulate percentuali (media \pm ds) delle identificazioni corrette, ad ogni livello di filtraggio spaziale per gli stimoli Old e gli stimoli New (stimoli neutri e stimoli sonno-correlati) in insonni (linea nera tratteggiata) e buoni dormitori (linea grigia continua).

Negli insonni il riconoscimento degli stimoli old legati al sonno a livelli più degradati rispetto agli stimoli neutri non si accompagna ad un effetto priming più ampio per questo tipo di stimoli rispetto ai neutri.

Infatti, dal confronto tra la grandezza dell'effetto priming per gli stimoli sonno correlati e la grandezza dell'effetto priming per gli stimoli neutri non emerge una differenza significativa ($t_{22} = 1.3$, NS; **Figura 6**). Al contrario, i buoni dormitori presentano un effetto priming più ampio, per gli stimoli legati al sonno ($t_{19} = 2.8$, $P < 0.05$, Cohen's $d = 0.65$, **Figura 6**) ma non per gli stimoli neutri.

Secondo le analisi di potenza post-hoc, il potere statistico era di 0.79. La grandezza dell'effetto priming per gli stimoli sonno correlati era maggiore per i buoni dormitori rispetto agli insonni ($t_{41} = 2.2$, $P < 0.05$, Cohen's $d = 0.68$). Il potere era 0.58. Infine, non è stata osservata nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la grandezza dell'effetto priming per gli stimoli neutri ($t_{41} = 1.2$, NS; **Figura 6**).

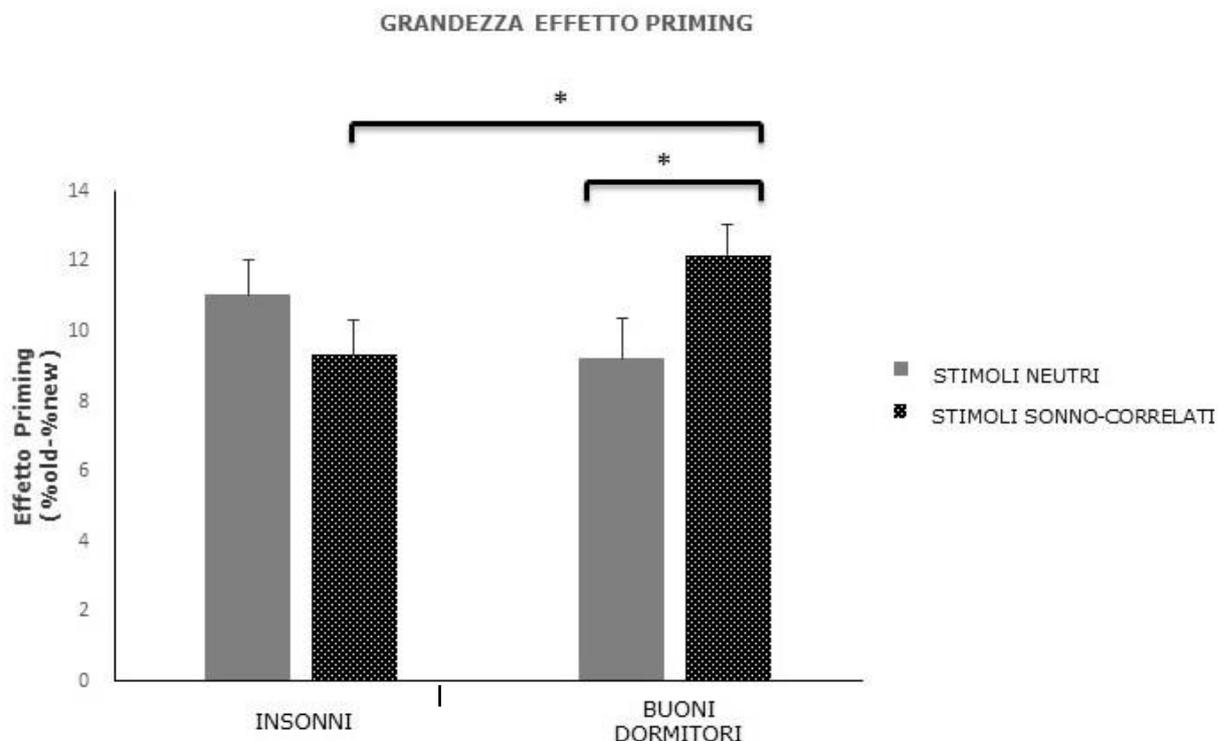


Figura 6 Confronto tra la grandezza dell'effetto priming (effetto priming – differenza nel livello di filtraggio a cui vengono riconosciuti gli stimoli Old ed i New) per gli stimoli neutri e sonno correlati, in insonni e buoni dormitori.

4.5 Discussione

Lo studio presentato in questo lavoro è il primo studio ad aver indagato l'impatto che il disturbo di insonnia può avere sull'effetto priming.

Per valutare questo tipo di memoria implicita nei soggetti insonni abbiamo utilizzato un compito di priming visivo, costituito dalla presentazione di immagini a diversi livelli di filtraggio spaziale, ossia dalla versione dell'immagine più degradata a quella completa. Gli stimoli utilizzati si diversificavano in base al legame con il sonno: sono state infatti utilizzati due set di figure: un set di stimoli neutri e un set di stimoli correlati al sonno.

Dai risultati del nostro studio è emerso un effetto priming per entrambi i set di stimoli, sia nei buoni dormitori che nei soggetti insonni; valutando la soglia di riconoscimento sia degli stimoli neutri che degli stimoli sonno-correlati, si riscontra che i soggetti di entrambi i gruppi riconoscono a livelli più degradati gli stimoli già visti nella fase studio, rispetto a quelli visti per la prima volta nella fase test.

I risultati di questo studio devono essere interpretati tenendo in considerazione la bassa potenza statistica e la piccola dimensione del campione di soggetti preso in esame. Sarà quindi necessario replicare tali risultati con un campione di soggetti più ampio. Infatti, come è stato messo in evidenza da Fortier-Brochu e colleghi (Fortier-Brochu et al. 2012), in studi che indagano le differenze nelle prestazioni cognitive tra insonni e buoni dormitori,

il rischio è che la presenza di un campione di piccole dimensioni ed una scarsa potenza statistica, possano impedire l'individuazione di piccole differenze di gruppo.

Ciononostante i nostri dati indicano che forme di memoria implicita, quali l'effetto priming, non vengono compromesse dal disturbo di insonnia, in accordo con i risultati di uno studio precedente che ha indagato la memoria implicita nei soggetti insonni utilizzando un compito di tipo procedurale (Backhaus et al., 2006).

D'altra parte sappiamo che la memoria implicita, ed in particolare l'effetto priming, è una forma di memoria particolarmente resistente alla presenza di patologie, anche nel caso in cui queste comportino un deterioramento cognitivo, come è stato mostrato in studi su pazienti amnesici (Cohen e Squire, 1980) e su pazienti con sindrome di Alzheimer (Viggiano et al., 2007).

Dai nostri dati emergono inoltre, risultati interessanti relativi ai processi di riconoscimento degli stimoli, in funzione del loro legame con il sonno.

In particolare abbiamo evidenziato che gli insonni identificano gli stimoli legati al sonno, già visti nella fase studio, a livelli di filtraggio significativamente inferiori, rispetto a quanto avvenga per il gruppo di controllo. Quest'effetto è stato osservato non solo per gli stimoli già visti, ma anche per gli stimoli nuovi, indice del fatto che quando gli insonni devono identificare uno stimolo legato al sonno riescono a farlo anche in condizioni in cui lo stimolo non sia facilmente riconoscibile. È degno di nota il fatto che la procedura di presentazione era la stessa per entrambi i tipi di stimoli e nessuna caratteristica rendeva gli stimoli legati al sonno diversi da quelli appartenenti al set-stimoli neutri, ad eccezione della relazione con il sonno.

Alla luce di questo, nella fase di preparazione degli stimoli ci siamo assicurati che i due set fossero composti da stimoli che avessero la stessa complessità visiva, la stessa familiarità e avessero entrambi una valenza emotiva neutra. L'unica differenza tra i due set era quindi data dalla relazione degli stimoli con il sonno o con l'atto del dormire.

Alla base della maggiore facilità con cui gli stimoli legati al sonno vengono riconosciuti da parte degli insonni rispetto ai buoni dormitori potrebbe esservi una condizione di iperattivazione, non solo fisiologica ma anche cognitiva, che caratterizza i soggetti insonni e che li porta a prestare maggiore attenzione al "sonno" e a tutto ciò che è ad esso correlato (Espie et al., 2006; Harvey, 2002).

Il Modello Cognitivo dell'Insonnia di Harvey (2002), infatti, descrive i soggetti insonni come caratterizzati, anche di giorno, da un'attenzione selettiva per gli stimoli minacciosi legati al sonno, non solo interni (per esempio la stanchezza), ma anche esterni (stimoli ambientali). Gli insonni ricercerebbero indicatori di cattivo sonno o scarse performance diurne; tutto ciò, secondo Harvey, contribuirebbe al mantenimento del disturbo perché incrementerebbe lo stato ansioso e il livello di arousal cognitivo ed emotivo dei soggetti e

questo renderebbe più difficile l'addormentamento. Inoltre anche Espie e colleghi (2006), nel loro modello "Attention-Intention-Effort", sottolineano l'importanza dell'attenzione selettiva verso il sonno e verso gli stimoli ad esso correlati, come fattore scatenante e perpetuante il disturbo.

A conferma di ciò, diversi studi hanno evidenziato, nei soggetti insonni, la presenza del fenomeno di attentional bias verso gli stimoli legati al sonno, i quali polarizzano l'attenzione del soggetto in quanto assumono una particolare salienza in virtù dell'associazione con il disturbo (Harris et al., 2015).

Da quanto sopra esposto, possiamo quindi ipotizzare che la tendenza a prestare un'attenzione particolare agli stimoli correlati al sonno potrebbe spiegare la differenza, tra insonni e buoni dormitori, nell'elaborazione e nel riconoscimento di questi stimoli. Infatti, quando il processo di identificazione di uno stimolo visivo viene reso più difficile da una limitata quantità di informazioni fisiche, come nel caso degli stimoli filtrati utilizzati in questo studio, si verificano dei processi top-down più forti di quanto non accada di fronte ad uno stimolo completo (Viggiano et al., 2010). Questo meccanismo permette di generare delle ipotesi su ciò che lo stimolo degradato potrebbe rappresentare, analizzando le poche informazioni fisiche disponibili, nel tentativo di confrontarlo con le rappresentazioni contenute in memoria; per fare ciò vengono attivati i circuiti attentivi e mnestici. Poiché l'attenzione dei soggetti insonni è orientata verso tutto ciò che ha a che fare con il sonno, è probabile che le ipotesi da loro formulate, per identificare lo stimolo, siano primariamente legate al sonno e pertanto riescano a riconoscere questa classe di stimoli a livelli più degradati rispetto ai buoni dormitori.

All'opposto, gli insonni mostrano una ridotta capacità di identificare gli stimoli neutri rispetto ai buoni dormitori, confermando le evidenze secondo cui l'insonnia compromette fortemente le funzioni attentive (Fortier-Brochu e Morin, 2014; Li et al., 2016); quindi, è probabile che l'attentional bias possa agire peggiorando il disturbo di insonnia, e permettendo l'instaurarsi di un 'circolo vizioso', difficile da rompere.

Infine, sono emersi risultati interessanti anche per quanto riguarda il gruppo dei buoni dormitori, i quali riconoscono a livelli più degradati gli stimoli neutri rispetto agli stimoli correlati al sonno e presentano un effetto priming più ampio per gli stimoli legati al sonno, rispetto agli stimoli neutri, dovuto probabilmente alla maggiore difficoltà nel riconoscere gli stimoli legati al sonno quando vengono presentati per la prima volta in forma degradata. Questi risultati possono essere dovuti al fatto che nel nostro studio il compito di memoria veniva svolto nel corso della mattina, quando probabilmente gli stimoli legati al sonno sono, per i buoni dormitori, meno salienti rispetto agli stimoli neutri. Una conferma all'ipotesi che nei buoni dormitori la salienza degli stimoli legati al sonno possa variare in funzione del momento della giornata, deriva da un recente studio di Barclay e

Ellis (2013). In questo studio, infatti, non sono emerse differenze significative, fra gli insonni e i buoni dormitori, nei tempi di risposta a stimoli legati al sonno in un compito di Stroop somministrato prima del sonno notturno. Gli autori ipotizzano che la mancanza di differenze fra i gruppi sia dovuta al fatto che, in prossimità dell'addormentamento, gli stimoli legati al sonno diventino particolarmente salienti anche per i buoni dormitori.

Per quanto riguarda l'influenza dei ritmi circadiani sulle performance di memoria implicita, questa è stata indagata sia in buoni dormitori (Cajochen et al., 2004) che in soggetti insonni (Nissen et al., 2011) per compiti procedurali motori, mentre sono necessari ulteriori studi per determinare come ed in quale misura le prestazioni ad un compito di priming visivo, varino nel corso delle 24 h.

In conclusione, i nostri risultati supportano l'ipotesi di un'attenzione selettiva verso gli stimoli collegati al sonno negli insonni, che potrebbe essere un indice di attivazione cognitiva. Si sottolinea quindi l'importanza, nel trattamento dell'insonnia, di considerare non solo misure di sonno oggettive ma anche gli altri aspetti cognitivi, quali l'attenzione selettiva per gli stimoli sonno-correlati. Inoltre, in una prospettiva di prevenzione, la presenza di un diverso processo di riconoscimento di stimoli sonno correlati rispetto a stimoli neutri, in fasi pre-cliniche potrebbe rappresentare un fattore di maggiore vulnerabilità a sviluppare il disturbo di insonnia, soprattutto nei cattivi dormitori che ancora non soddisfano i criteri per la diagnosi di insonnia.

Capitolo 5

Studio 2. Effetto di un training cognitivo sulla stabilità del sonnello pomeridiano²

5.1 Introduzione

Le ricerche pionieristiche di Feinberg mostrano che il sonno è influenzato dal "contenuto" della veglia precedente (Feinberg, 1974). Mentre il classico modello di regolazione del sonno a due processi (Borbély, 1982) evidenzia il ruolo della durata della veglia sulle caratteristiche del sonno successivo (il fattore omeostatico "S", che deve essere dissipato durante il sonno, è infatti funzione del tempo di veglia precedente), Feinberg propone che il sonno sia modulato anche dalla intensità dell'attività cerebrale di veglia (in termini di quantità e qualità di attività fisica e cognitiva), misurata attraverso l'attività metabolica cerebrale. Questa ipotesi ha ricevuto nel tempo ampie conferme sperimentali sia nell'animale che nell'uomo. Nei ratti sono state descritte delle modifiche nelle caratteristiche del sonno in seguito ad un incremento dell'attività metabolica in veglia (Feinberg e Campbell, 1993; Campbell e Feinberg, 1996 a, b).

L'ipotesi che la qualità della veglia influisca sul sonno è stata successivamente avvalorata da numerosi studi che hanno mostrato significative modifiche nelle caratteristiche del sonno successivo ad una sessione di apprendimento.

Queste modifiche a carico del sonno post-apprendimento sono state osservate utilizzando un particolare approccio sperimentale, che si basa sul confronto tra un sonno di base ed un episodio di sonno preceduto da una sessione di apprendimento. In questo tipo di disegni sperimentali, è previsto che l'apprendimento pre-sonno determini significative modifiche nel sonno successivo. Il miglioramento di alcune caratteristiche del sonno, rifletterebbe il loro ruolo nel consolidamento di memorie (Peigneux et al., 2001a). Le modifiche post apprendimento sono state documentate in diverse misure del sonno. Per quanto riguarda il sonno notturno, in seguito alla somministrazione di diverse tipologie di compiti di apprendimento è stato descritto un aumento nella durata di alcuni stadi, come il sonno REM (ad esempio De Koninck et al., 1989) e lo stadio 2 del sonno NREM (Meier-Koll et al., 1999) oltre ad un incremento nel numero degli spindle (ad esempio Fogel et al., 2007; Tamaki et al., 2009), delle sharp wave ripple (Eschenko et al., 2008; Molle et al., 2009), delle caratteristiche fasiche del sonno REM (ad esempio Smith e Lapp, 1991) e della densità delle onde P (Datta, 2000).

Anche negli studi che hanno utilizzato un paradigma di sonno diurno, è stato descritto un aumento della spindle activity in seguito all'apprendimento di liste di parole

semanticamente non correlate tra loro (Schmidt et al., 2006; Ruch et al., 2012). In uno studio di Ruch et al. (2012), l'esecuzione di un compito dichiarativo prima di un sonnello diurno, ha determinato un aumento nell'attività delta e nelle oscillazioni lente durante lo stadio 2 del sonno NREM.

La maggior parte degli studi citati in precedenza ha indagato le modifiche che si verificano in specifiche componenti o eventi del sonno post-apprendimento. È sorprendente che solo pochi studi abbiano invece studiato l'effetto dell'apprendimento sulla continuità, la stabilità e l'organizzazione del sonno, viste le evidenze sul ruolo di questi parametri nei processi di consolidamento sonno-dipendente (per una revisione vedi Conte e Ficca, 2013). Ottenere un miglioramento delle misure di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno, in seguito a sessioni di apprendimento, avrebbe notevoli implicazioni cliniche dal momento che tali parametri sembrano essere indicatori della qualità del sonno oggettiva (Bonnet, 1985, 1989) e soggettivamente percepita (Åkerstedt et al., 1994).

Studi condotti sul sonno notturno hanno poi mostrato che lo svolgimento di un programma di training cognitivo da parte di anziani insonni favorisce l'addormentamento e il mantenimento del sonno (Haimov e Shatil, 2013); è stato osservato inoltre come lo svolgimento di un compito di memoria dichiarativa sia in grado di aumentare continuità (misurata in termini di frequenza di risvegli), stabilità (misurata in termini di transizioni di stato e frequenza di arousal) e organizzazione (la quantità di cicli di sonno e tempo trascorso in cicli) del sonno in un campione sia di giovani adulti (Mango et al., 2016) che di soggetti anziani (Conte et al., 2012). Tuttavia, ad oggi non esistono ricerche che abbiano indagato questi parametri di sonno utilizzando un paradigma di sonno diurno.

Un limite riscontrato nella maggior parte degli studi che hanno indagato il rapporto tra sonno e memoria, è la validità ecologica del tipo di compito utilizzato. Infatti, i processi di apprendimento che si realizzano nella vita di tutti i giorni, e che potrebbero influire sulle caratteristiche del sonno notturno, raramente si costituiscono come puramente dichiarativi o procedurali, bensì come apprendimenti che attivano contemporaneamente più processi cognitivi di tipo diverso (Conte e Ficca, 2013).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare l'effetto di un training cognitivo ecologico (un gioco di parole interattivo che richieda l'attivazione simultanea di più funzioni cognitive) sul sonno diurno, e più nello specifico sulle misure di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno. In un campione di giovani adulti, è stato utilizzato un disegno entro i soggetti, nel quale le caratteristiche di un sonnello di base sono state messe a confronto con le caratteristiche di un sonnello post-apprendimento.

5.2 Metodo

5.2.1 Partecipanti

Per lo studio sono stati reclutati trentotto studenti universitari (F=23, M=15; range di età: 19-30 anni, età media: 22.1 ± 2.4 anni).

I partecipanti sono stati sottoposti ad uno screening preliminare che prevedeva una breve intervista ad hoc per raccogliere informazioni sullo stato di salute e sullo stile di vita.

I soggetti sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione: (1) età tra 18 e 30 anni; (2) nessuna lamentela soggettiva di problemi di sonno, sonnolenza diurna o alterazione del ritmo sonno-veglia (3) assenza di disturbi somatici o psichiatrici, sia acuti che cronici; (4) assenza di disturbi respiratori in sonno; (5) nessun precedente di abuso di droghe o alcool; (6) limitato consumo di alcool e caffè (non più di due tazze di caffè e un bicchiere di bevanda alcolica/die); (7) propensione ad effettuare un sonnellino pomeridiano, valutata su una scala Likert a 5 punti (includendo solo i soggetti con punteggio ≥ 3); (8) scarsa frequenza con cui i soggetti giocavano a Ruzzle valutata tramite scala Likert a 5 punti (includendo solo i soggetti con punteggio ≤ 3 e che avessero ottenuto un punteggio ≤ 500 in una sessione di prova).

Il protocollo di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico locale ed i partecipanti hanno dato il loro consenso per la partecipazione allo studio.

5.2.2 Procedura

Lo studio prevedeva un sonnellino pomeridiano di adattamento cui seguivano due condizioni sperimentali di sonno pomeridiano (BL e TR). Nella condizione di base (BL) il soggetto veniva invitato ad andare a letto per 2 ore durante le quali gli veniva richiesto di dormire. Analogamente nella condizione TR (Training Cognitivo) il soggetto aveva a disposizione due ore per dormire, ma a differenza della condizione BL il sonnellino era preceduto da un compito di apprendimento.

Per ogni partecipante, l'intervallo tra le due condizioni sperimentali variava tra i tre ed i sette giorni. L'ordine delle condizioni è stato bilanciato tra i soggetti in maniera random.

Per le tre notti precedenti ciascuna sessione di registrazione polisonnografica, ai soggetti era richiesto di mantenere orari regolari di addormentamento e le proprie abitudini di sonno e veglia. Venivano inoltre istruiti a mantenere un livello di funzionamento in veglia il più regolare possibile, evitando attività molto impegnative da un punto di vista cognitivo (quali risolvere giochi enigmistici, giocare a carte etc...), soprattutto quando non abituali. Per il controllo delle suddette variabili, ai soggetti era richiesta la compilazione di un diario del sonno ed un diario ad hoc per annotare le attività della veglia.

Nei giorni di registrazione, i soggetti raggiungevano il laboratorio del sonno alle ore 13:00 e lo sperimentatore procedeva al montaggio degli elettrodi. Nella condizione BL, i soggetti andavano a dormire al termine del montaggio degli elettrodi, mentre nella condizione TR i soggetti svolgevano il training cognitivo e subito dopo andavano a dormire. Per controllare i livelli di fatica, in entrambe le condizioni sperimentali i soggetti compilavano una scala visuo analogica (Visual Analogue Scale, VAS, 0 cm= non molto stanco e 10 cm=molto stanco) (Hewlett et al., 2011), subito prima di coricarsi.

Nella condizione TR, al risveglio, trascorsi 15 minuti per la dissipazione della sleep inertia (Signal et al., 2012), i soggetti eseguivano una sessione di re-test.

Le registrazioni poligrafiche del sonno sono state eseguite seguendo le procedure standard (Rechtschaffen e Kales, 1968), con un polisonnigrafo multi-channel (Galileo EB Neuro).

5.2.3 Training cognitivo

Il training consisteva in un compito ecologico che richiedeva l'attivazione simultanea di più funzioni cognitive: nello specifico, una rivisitazione del gioco interattivo "Ruzzle". Per la realizzazione del compito è stato programmato un software ad hoc in maniera da poter presentare ad ogni soggetto esattamente la stessa configurazione di stimoli.

Dal gioco originale Ruzzle sono state selezionate random trenta partite, in seguito classificate in tre diversi livelli di difficoltà ("facile", "intermedio", "difficile") sulla base del punteggio massimo realizzabile (un punteggio massimo di basso valore corrispondeva ad una partita più difficile).

Per ottenere un livello di difficoltà omogeneo in tutte le fasi del training, da ciascuno di questi tre livelli sono state selezionate casualmente ventidue partite, in seguito distribuite in modo tale da costituire le quattro fasi di cui era costituito il training cognitivo.

Per ogni partita il giocatore aveva a disposizione due minuti di tempo per formare il maggior numero possibile di parole di senso compiuto con le sedici lettere a disposizione su una griglia 4×4 che appariva sullo schermo (un tablet touch-screen).

Dal momento che le sequenze di lettere utilizzate per creare le parole potevano includere caselle con punteggi diversi, il giocatore era sollecitato ad usare simultaneamente più funzioni cognitive (memoria di lavoro, memoria semantica, problem solving, decision making).

Il programma di training durava approssimativamente 40 minuti e veniva eseguito secondo il seguente schema:

- a) *fase di inizio*: 3 partite consecutive, seguite da 2 minuti di pausa;
- b) *fase di addestramento*: 5 sessioni, ognuna costituita da 2 partite consecutive seguite da 1.5 min di pausa e da 5 minuti di pausa finale;

c) *fase pre-sonno*: 6 partite consecutive, durante le quali i soggetti dovevano cercare di ottenere il più alto punteggio possibile ed individuare il maggior numero di parole possibili.

Al re-test al risveglio, i soggetti svolgevano 3 partite consecutive (*fase post-sonno*).

La performance dei soggetti ad ogni partita è stata valutata tenendo conto del punteggio totale ottenuto (S_{GLOB}) e del numero di parole trovate sul numero di parole possibili (S_{WORD}) (la percentuale di parole rilevate, sul numero totale di parole disponibili).

5.2.4 Misure del Sonno

Ciascuna polisonnografia è stata siglata da almeno due ricercatori "in cieco", secondo la metodica convenzionale (Iber et al., 2007). Per verificare l'accordo nella siglatura sono stati selezionati random dieci tracciati, in seguito siglati da un altro ricercatore. L'accordo inter-osservatori (Inter-rater agreement) era del 93.3%.

Le classiche variabili del sonno prese in considerazione sono state: a): tempo trascorso a letto (time in bed, (TIB): il tempo totale trascorso dallo spegnimento della luce fino al risveglio finale del mattino successivo, espresso in minuti); b) tempo di sonno totale (Total Sleep Time (TST): il tempo totale trascorso dalla prima epoca di Stadio 1 del sonno fino al risveglio finale, espresso in minuti); c) : tempo di sonno effettivo (Actual Sleep Time (AST): il tempo totale trascorso in sonno, espresso in minuti); d): latenza di addormentamento (Sleep Onset Latency (SOL): il tempo totale trascorso dallo spegnimento della luce fino alla comparsa dello Stadio 1 del sonno, espresso in minuti); e) : efficienza del sonno (Sleep Efficiency (SE): la percentuale di AST su TIB), misura del sonno trascorso in stati (percentuale di sonno trascorsa in Stadio 1, Stadio 2, Sonno ad onde lente e sonno REM sull'AST), f): percentuale di veglia dopo l'inizio del sonno (veglia intra-sonno: quantità totale di tempo trascorso in veglia dall'inizio dello Stadio 1 fino al risveglio finale al mattino (espressa in minuti) sul TST).

Per valutare la qualità del sonno sono stati utilizzati i parametri (vedi Conte et al., 2012) relativi a: continuità (frequenza e durata dei risvegli), stabilità del sonno (transizioni di stato, frequenza di arousal, numero e durata dei periodi di "Incertezza Funzionale" (Functional Uncertainty, FU) e organizzazione del sonno (numero di cicli di sonno completi, TCT cioè tempo totale trascorso in cicli (minuti), percentuale di TCT su AST, durata media dei cicli).

5.3 Analisi dei dati

Le analisi statistiche sono state eseguite con il programma Statistical Package for Social Sciences (SPSS versione 16.0). Poiché i dati non si distribuivano secondo una distribuzione normale, sono state utilizzate statistiche non parametriche.

Per confrontare i parametri del sonno fra la condizione di BL e la condizione di TR e per valutare la presenza di un apprendimento dalla sessione pre-sonno alla valutazione post-sonno, è stato eseguito un test di Wilcoxon (ad una coda) assumendo le ipotesi di: a) miglioramento nelle misure di continuità e stabilità del sonno dalla condizione BL alla condizione TR; e b) una migliore performance dalla sessione di training pre-sonno alla sessione di training post-sonno.

Per effettuare la correzione di test multipli senza incorrere in un rischio troppo elevato di errore di II tipo (vedi ad esempio Benjamini e Hochberg, 1995), abbiamo applicato la correzione di Bonferroni alle misure del sonno ed alle analisi della fatica: il valore convenzionale di alfa ($p \leq .05$) è stato suddiviso in quattro, ovvero per il numero delle "dimensioni" di sonno prese in considerazione per la nostra ricerca ("classiche variabili del sonno", "continuità del sonno", "stabilità del sonno", "organizzazione del sonno" (Conte et al., 2012). Pertanto, il livello di significatività statistica è stato fissato a $p \leq .0125$.

Il livello alfa è stato mantenuto a $p \leq .05$ per le analisi relative ai punteggi S_{GLOB} e ai punteggi S_{WORD} .

Per controllare che i livelli di fatica nella condizione TR non differissero rispetto a quelli nella condizione BL, sono stati confrontati i dati ottenuti alle VAS nelle due condizioni, attraverso un test di Wilcoxon (a due code).

Lo studio della correlazione fra i valori di fatica e le misure del sonno, sia nella condizione BL che nella condizione TR, è stato eseguito applicando il coefficiente di correlazione di Spearman.

5.4 Risultati

5.4.1 Misure quantitative del sonno

Nella condizione TR rispetto a BL sono risultate significativamente più elevate le quantità di tempo di sonno totale (TST), AST e l'efficienza del sonno, mentre si è ridotta la latenza di addormentamento. È stato inoltre rilevato un aumento nella percentuale di Stadio 2 e una diminuzione nella percentuale di Stadio 1 e nella percentuale di veglia intrasonno, anche se tali modifiche non risultano significative per un livello di alfa di 0.0125.

Le quantità di Sonno ad Onde Lente e di sonno REM non differiscono nelle due condizioni (**Tabella 2**).

	BL	TR	Wilcoxon's z	P valore
Tempo di Sonno Totale (min)	89.5 ± 31.5	101.7 ± 23.7	-2.602	.004
Tempo di Sonno Effettivo (min)	67.9 ± 29.7	84.9 ± 28.6	-3.858	<.001
Latenza di Addormentamento (min)	16.5 ± 12.7	12.4 ± 12.5	-2.884	.002
Stadio 1 NREM (%)	32.6 ± 15.1	27.5 ± 14.2	-1.835	.033 #
Stadio 2 NREM (%)	44.1 ± 16.4	47.4 ± 14.9	-1.835	.033 #
Sonno ad Onde Lente (%)	17.4 ± 15.5	20.7 ± 17.7	-.675	.249
Sonno REM (%)	5.9 ± 8.6	5.6 ± 7.3	-.228	.410
Veglia intrasonno (%)	22.45 ± 19.6	16.93 ± 16.7	-2.038	.021 #
Efficienza del Sonno (%)	55.6 ± 24.1	69.2 ± 22.6	-3.966	<.001

Tabella 2 Media ± deviazione standard delle misure quantitative del sonno nelle condizioni BL e TR. I p valori significativi sono riportati in grassetto.

Valori non significativi applicando la correzione di Bonferroni

5.4.2 Continuità del Sonno

Nella condizione TR, la frequenza totale di risvegli per ora di TST è risultata significativamente ridotta rispetto alla condizione BL (BL: 7.54±4.69 vs. TR: 5.44±3.49, Wilcoxon's z = -2.407, p=.008). Anche le frequenze di risvegli di breve (BL: 5.29±4.25 vs. TR: 3.89±2.94, Wilcoxon's z = -1.587, p=.05) e di lunga durata (BL: 2.25±1.98 vs. TR: 1.55±1.57, Wilcoxon's z = -2.168, p=.015) risultano ridotte nella condizione TR rispetto alla condizione BL, anche se applicando la correzione di Bonferroni tali risultati non raggiungono la significatività statistica. Non sono emerse differenze nella durata media dei risvegli (min) (BL: 9.33±19.99 vs. TR: 2.98±3.69, Wilcoxon's z = -1.411, ns).

5.4.3 Stabilità del Sonno

La frequenza di transizioni di stato è ridotta nella condizione TR rispetto a BL (BL: 23.93±9.32 vs. TR: 21.41±8.71, Wilcoxon's z = -1.588, p=.05), anche se questo dato non mantiene la significatività applicando la correzione di Bonferroni.

Non sono emerse differenze tra le due condizioni per le seguenti variabili: frequenza di arousal (BL: 5.1±3.2 vs. TR: 5.06±2.74, Wilcoxon's z = .000, ns) misure di incertezza funzionale quali: frequenza dei periodi di FU per ora di TST (BL: 2.38±3.53 vs. TR: 1.88±1.23, Wilcoxon's z = -.033, ns), durata media (min) dei periodi di FU (BL: 4.25±2.14 vs. TR: 4.11±1.67, Wilcoxon's z = -.545, ns), e percentuale di TFU su TST (BL: 16.53±11.51 vs. TR: 15.23±11.79, Wilcoxon's z = -.641, ns).

5.4.4 Organizzazione del Sonno

Nessuna misura di organizzazione del sonno è risultata essere diversa nelle due condizioni sperimentali: numero di cicli di sonno (BL: 0.39 ± 0.82 vs. TR: 0.45 ± 0.64 , Wilcoxon's $z = -1.000$, ns), durata media (min) dei cicli di sonno (BL: 12.35 ± 5.57 vs. TR: 12.73 ± 6.92 , Wilcoxon's $z = -.140$, ns), TCT (BL: 14.56 ± 8.68 vs. TR: 5.10 ± 8.04 , Wilcoxon's $z = -.687$, ns), TCT% (BL: 5 ± 9.48 vs. TR: 5.07 ± 7.8 , Wilcoxon's $z = -.260$, ns).

5.4.5 Performance Cognitiva

Per il punteggio che indica il numero di parole trovate sul numero di parole possibili (S_{WORD}) è stato mostrato un significativo effetto apprendimento (pre-sonno: 7.9 ± 3.6 vs. post-sonno: 8.5 ± 3.5 , Wilcoxon's $z = -2.181$, $p = .015$). Invece, la variabile che indica il punteggio totale ottenuto (S_{GLOB}), non ha mostrato una significativa differenza nei punteggi pre- e post-sonno (pre-sonno: 555.5 ± 333.8 vs. post-sonno: 554.6 ± 331.7 , Wilcoxon's $z = -.087$, ns).

5.4.6 Fatica

Il livello di fatica riportato dai soggetti è risultato significativamente più elevato nella condizione TR rispetto alla condizione BL (BL: 3.9 ± 1.7 vs. TR: 5.5 ± 1.8 , Wilcoxon's $z = -3.158$, $p = .002$). Tuttavia non sono emerse significative correlazioni tra il livello di fatica e le misure del sonno.

5.5 Discussione

I risultati del nostro studio supportano l'ipotesi secondo la quale le caratteristiche del sonno sono significativamente influenzate dalla manipolazione del livello di attività cognitiva della veglia precedente.

Inoltre questo studio conferma i risultati ottenuti da lavori precedenti (Conte et al., 2012; Haimov e Shatil, 2013), ma utilizza un compito differente, ovvero un training ecologico che richiede l'attivazione simultanea di diversi sistemi di memoria, e per questo rassomiglia maggiormente ai processi di apprendimento che si realizzano nella vita di tutti i giorni.

In accordo ad un precedente studio, condotto sul sonno notturno di soggetti anziani (Conte et al., 2012), i nostri risultati mostrano che il training cognitivo ha migliorato il sonnello post-apprendimento, non solo aumentandone la durata, ma soprattutto migliorandone la continuità e la stabilità rispetto ad un sonnello di base, come risulta da un'aumentata efficienza del sonno e da una riduzione nella frequenza dei risvegli e delle transizioni di stato.

Da un punto di vista metodologico vogliamo sottolineare che abbiamo scelto di utilizzare un'analisi visiva del sonno poiché, sulla base di studi precedenti (Conte et al., 2012; Mango et al., 2016), riteniamo che questo tipo di analisi sia più indicata per lo studio delle variabili di stabilità, continuità ed organizzazione. Inoltre l'approccio statistico piuttosto conservativo che abbiamo deciso di adottare (correzione di Bonferroni per test multipli), riducendo il rischio di errore di tipo I, aumenta il rischio di errore di tipo II: pertanto, riteniamo che sia importante prestare attenzione anche ai risultati (in particolare a quello relativo alla stabilità del sonno), che non hanno mantenuto la significatività statistica in seguito all'applicazione della correzione, ma che mostrano un trend interessante. Infine i miglioramenti che abbiamo osservato nelle caratteristiche del sonno successivo al training cognitivo, potrebbero essere dovuti all'utilizzo di un paradigma di sonno diurno. Questo infatti differisce dal sonno notturno per diverse caratteristiche, tra cui una minore efficienza del sonno (Kanady et al., 2011; Bianchi et al., 2012) ed una maggiore instabilità (Dinges, 1992). La peggiore qualità del sonnello diurno rende quindi più facile individuare dei cambiamenti microstrutturali del sonno, conseguenti allo svolgimento di compiti pre-sonno. L'utilizzo di un paradigma di sonno diurno limita la validità esterna del nostro studio, in quanto non ci permette di generalizzare i risultati al sonno notturno (e soprattutto a popolazioni cliniche quali gli insonni).

I nostri risultati inoltre suggeriscono l'utilità di considerare la continuità e la stabilità del sonno come indici di qualità oggettiva e soggettiva del sonno stesso. Molti studi hanno mostrato una compromissione nelle funzioni cognitive di base e di alto livello, conseguenti ad un sonno frammentato e quindi di cattiva qualità (per una revisione vedi Stepanski, 2002). Inoltre, anche se nel nostro lavoro non è stata indagata la qualità soggettiva del sonno, è stato riportato che la percezione di un sonno di buona qualità è significativamente associata ad un episodio di sonno stabile e continuo (Keklund e Akerstedt, 1997; Laffan et al., 2010).

In analogia all'effetto di ricompattamento che il training ha indotto sul sonno, che si esprime con una riduzione nella frequenza dei risvegli e delle transizioni di stato, il miglioramento del punteggio *S_{WORD}* al risveglio suggerisce che i cambiamenti che si sono verificati nel sonno post-apprendimento riflettano il processo di consolidamento mnestico sonno-dipendente. Nello specifico, la riduzione della frammentazione e dell'instabilità del sonno confermano l'ipotesi sequenziale (Ambrosini e Giuditta, 2001; Stickgold et al., 2000; Ficca e Salzarulo, 2004), che sottolinea l'importanza di una cooperazione tra sonno REM e NREM, piuttosto che la superiorità di uno stato rispetto all'altro, per il consolidamento mnestico (per una revisione Conte e Ficca, 2013). Ciò implica che la discontinuità e l'instabilità del sonno potrebbero essere dannosi poiché impedirebbero la continua interazione NREM-REM. In altri termini, l'aumento della continuità e della stabilità

del sonno che si realizzano nella condizione TR e che permettono la continua alternanza delle sequenze NREM-REM, sono requisito essenziale per il consolidamento mnestico ed il rimodellamento di materiale appreso prima dell'addormentamento.

Nel nostro studio non è stato rilevato un miglioramento dell'organizzazione del sonno (cioè un aumento nel numero e nella durata dei cicli di sonno) nel sonno post-training, come potevamo attenderci in accordo con l'ipotesi sequenziale. Tuttavia, questo risultato potrebbe essere dovuto al fatto che brevi episodi di sonno diurno, non hanno un numero medio di cicli tale da consentire il rilevamento di variazioni significative a carico dell'organizzazione del sonno (Ficca et al., 2010).

Infine, questi dati sono in accordo non solo con risultati precedenti del nostro gruppo, che hanno mostrato cambiamenti nei parametri di sonno notturno in seguito allo svolgimento di compiti di memoria dichiarativa (Conte et al., 2012) (Mango et al., 2016), ma anche con molti altri studi che hanno dimostrato l'importanza di un sonno continuo per il consolidamento delle memorie (Tartar et al., 2006; Dang-Vu et al., 2010; Rolls et al., 2011; van Liempt et al., 2011).

Tuttavia, per rafforzare l'ipotesi che sia uno specifico apprendimento a determinare dei cambiamenti nelle caratteristiche del sonno successivo, sarebbe auspicabile aggiungere una condizione di veglia, possibilmente in un paradigma di sonno notturno, che renda possibile realizzare analisi di correlazione tra i parametri del sonno e le misure di performance.

Nella condizione TR, i soggetti hanno riportato maggiori livelli di fatica rispetto al sonnello di base, quindi non possiamo escludere che le modifiche che si verificano nelle caratteristiche del sonno siano, almeno in parte, attribuibili a questa variabile.

Tuttavia dalle analisi di correlazione tra la fatica e le misure del sonno non è stata trovata nessuna relazione, né nella condizione BL né nella condizione TR, inoltre non è emerso un incremento del Sonno ad Onde Lente, che generalmente si verifica in seguito a fatica o in seguito ad un'attività che richiede un grande sforzo cognitivo (Horne e Walmsley, 1976).

Per chiarire questi aspetti, in studi successivi, potrebbe essere importante confrontare la condizione di apprendimento con una condizione di controllo (cioè una condizione, paragonabile alla condizione TR, ma con un compito simile che non richieda apprendimento).

I risultati di questo studio possono avere importanti implicazioni applicative, sia per la clinica che per la medicina psicosociale, mettendo in discussione il principio secondo cui l'incremento del livello di attivazione psicofisiologica causato dall'attività cognitiva che precede il sonno, ridurrebbe la propensione e la qualità del sonno (ad esempio Higuchi et al., 2005; Wuyts et al., 2012).

Sebbene non possiamo escludere che i soggetti fossero notevolmente attivati dall'esecuzione del compito, abbiamo trovato una riduzione nella latenza di addormentamento e nel numero dei risvegli. Quindi, potremo ipotizzare che i meccanismi responsabili del consolidamento sonno-dipendente siano in grado di agire sui processi di apprendimento, contrastando gli effetti negativi dell'incremento di attivazione e quindi migliorando la propensione e la continuità del sonno. Inoltre come discusso in precedenza, la scarsa validità esterna di questo studio non ci consente di generalizzare i risultati ottenuti ad un episodio di sonno che non sia un sonnellino diurno: è per tale motivo che stiamo applicando questo protocollo di ricerca al sonno notturno.

In conclusione, i nostri dati suggeriscono che un programma di training cognitivo potrebbe migliorare la qualità del sonno in soggetti sani. Inoltre in accordo ai risultati ottenuti in pazienti anziani insonni (Haimov e Shatil, 2013), e in considerazione dell'importanza dei trattamenti non farmacologici per la cura dei disturbi del sonno, questo studio offre la possibilità di valutare sessioni pianificate di apprendimento (a basso costo e facilmente accessibili), come trattamenti alternativi al farmaco o come strategie complementari da introdurre nelle terapie comportamentali standard per la cura dei disturbi del sonno, allo scopo di ottenere un sensibile miglioramento della qualità del sonno.

Capitolo 6

Studio 3. Effetto di un training cognitivo ecologico, rispetto ad un compito di controllo attivo, sulle caratteristiche oggettive del sonno notturno e sulla percezione soggettiva della sua qualità

6.1 Introduzione

Precedenti studi (Conte et al., 2012; Mango et al., 2016) hanno mostrato come un compito di memoria dichiarativa somministrato prima dell'inizio del sonno determini dei cambiamenti nei parametri oggettivi dell'episodio di sonno successivo, soprattutto rispetto alle variabili di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno. Un recente studio (Arzilli et al., accettato per pubblicazione), descritto nel capitolo precedente, ha indagato l'effetto di un compito cognitivo di complessità maggiore e con un più elevato grado di ecologicità sul sonnello pomeridiano, mostrando un effetto positivo sulla continuità e stabilità dell'episodio di sonno e sulla sua efficienza. Rimane, invece, ancora inesplorato l'effetto di tale training sulle caratteristiche e sulla struttura dell'episodio principale di sonno (sonno notturno) e sulla percezione di buona o cattiva qualità da parte del soggetto.

Lo studio presentato in questo capitolo, che si costituisce come studio pilota, ha lo scopo di: a) valutare gli effetti del training cognitivo utilizzato nello studio precedente (studio 2) sulle caratteristiche del sonno notturno e sulla qualità del sonno soggettivamente percepita; b) confrontare gli effetti della condizione di training cognitivo con quelli ottenuti con una condizione in cui il sonno è preceduto dallo svolgimento di un compito di controllo attivo (con caratteristiche simili ad un compito di vigilanza psicomotoria) per controllare l'effetto di possibili variabili intervenienti.

Estendere lo studio al sonno notturno, offre la possibilità di ampliare le analisi anche a caratteristiche del sonno quali per esempio quelle legate alla sua organizzazione, che la breve durata del sonnello diurno non ci ha permesso di indagare nello studio precedente. Tale studio permetterà, inoltre, di avere una stima della dimensione campionaria, utile per stabilire la numerosità del campione che sarà necessaria per la pianificazione dello studio definitivo.

6.2 Metodo

6.2.1 Partecipanti

Sono stati reclutati 6 soggetti (F=4, M=2; range di età: 22-45 anni, età media: 28±10.8 anni) che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: (1) età tra 18 e 45 anni; (2) assenza di disturbi somatici o psichiatrici, sia acuti che cronici; (3) assenza di disturbi

respiratori in sonno; (4) nessun precedente di abuso di droghe o alcool; (5) limitato consumo di alcool e caffè (non più di due tazze di caffè e un bicchiere di bevanda alcolica/die); (6) scarsa frequenza con cui i soggetti giocavano a Ruzzle valutata tramite scala Likert a 5 punti (includendo solo i soggetti con punteggio ≤ 3 e che avessero ottenuto un punteggio ≤ 500 in una sessione di prova del gioco stesso).

6.2.2 Procedura

Lo studio ha previsto una notte di adattamento a cui seguivano tre condizioni sperimentali di sonno (BL, TR e AC), eseguite in ordine bilanciato. Nella condizione di base (BL) ciascun soggetto veniva invitato ad andare a dormire rispettando i suoi orari abituali di addormentamento e risveglio. Anche nella condizione TR ciascun soggetto andava a dormire rispettando i suoi orari abituali, ma a differenza della condizione BL, il sonno era preceduto da un compito di apprendimento. La condizione di controllo attivo (AC) era analoga alla condizione di TR, ma differiva da quest'ultima per il compito di controllo, eseguito prima del sonno.

Per ogni partecipante, l'intervallo tra le condizioni sperimentali variava tra i tre ed i sette giorni.

Per i tre giorni precedenti ad ogni sessione di registrazione, i soggetti dovevano mantenere il loro abituale ritmo sonno-veglia. Se i soggetti erano soliti avere un sonnello pomeridiano questo era permesso anche durante la sessione sperimentale, tuttavia non doveva differire né in lunghezza né nel posizionamento circadiano, rispetto all'abituale sonno diurno. Inoltre veniva richiesto ai soggetti di mantenere regolari attività quotidiane, ed evitare attività cognitive (quali la lettura, la risoluzione di puzzle, il giocare a carte, etc.) nei giorni di registrazione, soprattutto se queste attività non erano abituali.

Per controllare queste variabili, ai soggetti veniva chiesto di compilare un diario del sonno ed un breve diario ad hoc per annotare le attività giornaliere nei tre giorni che precedevano ogni notte di registrazione.

Per controllare i livelli di sonnolenza e di fatica, nelle diverse condizioni sperimentali i soggetti hanno compilato una scala visuo analogica (Visual Analogue Scale, VAS) (Hewlett et al., 2011) per la fatica ed una scala per la sonnolenza a 9 punti (Karolinska Sleepiness Scale, Åkerstedt e Gillberg, 1990). Nelle condizioni TR ed AC i livelli di sonnolenza e fatica sono stati valutati: a) prima dell'esecuzione del training cognitivo/compito di controllo attivo, b) prima dell'addormentamento, c) al momento del risveglio. Nella condizione di BL invece, i soggetti segnalavano i loro livelli di sonnolenza e di fatica prima dell'addormentamento e al momento del risveglio.

Al risveglio nelle condizioni di BL, TR ed AC i soggetti compilavano la SSA (Standardized Self-rating Scale, SSA; Saletu et al., 1987), una scala che indaga la qualità soggettiva del

sonno, la qualità del risveglio e problemi somatici. La SSA è costituita da 20 item suddivisi in tre sotto scale, che corrispondono ai tre costrutti indagati. Ad ogni item è attribuito un valore da 0 a 3, dove punteggi più bassi implicano una migliore qualità del sonno.

Nella condizione TR, al risveglio, trascorsi 30 minuti per la dissipazione della sleep inertia, i soggetti eseguivano una sessione di re-test al compito di training cognitivo, che avevano eseguito la sera precedente.

Le registrazioni poligrafiche del sonno sono state eseguite seguendo le procedure standard (Rechtschaffen e Kales, 1968), con un polisonnografo multi-channel (BluNet).

Il protocollo di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico locale ed i partecipanti hanno dato il loro consenso per la partecipazione allo studio.

6.2.3 Training cognitivo

Il training consisteva nello stesso compito descritto nello studio precedente (studio 2), somministrato secondo le stesse modalità.

La performance dei soggetti ad ogni partita è stata valutata tenendo conto del punteggio totale ottenuto (S_{GLOB}) (la percentuale del punteggio ottenuto, sul massimo punteggio ottenibile) e del numero di parole trovate sul numero di parole possibili (S_{WORD}) (la percentuale di parole rilevate, sul numero totale di parole disponibili).

6.2.4 Compito di Controllo Attivo

Il compito di controllo consisteva in un videogioco, eseguito su di un tablet touch-screen, con caratteristiche simili allo Psychomotor Vigilance Task (Dorrian et al., 2005) che non richiedeva l'attivazione di processi di apprendimento. Nello specifico il soggetto deve toccare il più velocemente possibile delle palline che compaiono sullo schermo quando queste cambiano colore, diventando rosse. La durata del compito di controllo attivo era equivalente alla durata del training cognitivo. Anche il numero, il posizionamento e la durata delle pause sono state equivalenti nelle condizioni TR e AC.

6.2.5 Misure del Sonno

Ciascuna polisonnografia è stata siglata da almeno due ricercatori "in cieco", secondo la metodica convenzionale (Iber et al., 2007).

Le classiche variabili del sonno prese in considerazione sono state: a) tempo trascorso a letto (time in bed, (TIB): il tempo totale trascorso dallo spegnimento della luce fino al risveglio finale del mattino successivo, espresso in minuti); b) tempo di sonno totale (Total Sleep Time (TST): il tempo totale trascorso dalla prima epoca di Stadio 1 del sonno fino al risveglio finale, espresso in minuti); c) tempo di sonno effettivo (Actual Sleep Time (AST): il tempo totale trascorso in sonno, espresso in minuti); d) latenza di

addormentamento (Sleep Onset Latency (SOL): il tempo totale trascorso dallo spegnimento della luce fino alla comparsa dello Stadio 1 del sonno, espresso in minuti); e) efficienza del sonno (Sleep Efficiency (SE): la percentuale di AST su TIB), misura del sonno trascorso in stati (percentuale di sonno trascorsa in Stadio 1, Stadio 2, Sonno ad onde lente e sonno REM sull'AST); f) percentuale di veglia dopo l'inizio del sonno (veglia intra-sonno: quantità totale di tempo trascorso in veglia dall'inizio dello Stadio 1 fino al risveglio finale al mattino (espressa in minuti) sul TST).

Per valutare la qualità del sonno sono stati utilizzati i parametri (vedi Conte et al., 2012) relativi a: continuità (numero e durata dei risvegli), stabilità del sonno (transizioni di stato, frequenza di arousal, numero e durata dei periodi di "Incertezza Funzionale" (Functional Uncertainty, FU) e organizzazione del sonno (numero di cicli di sonno completi, TCT cioè tempo totale trascorso in cicli (minuti), percentuale di TCT su AST, durata media dei cicli).

6.3 Analisi dei dati

Le analisi dei dati effettuate si limitano a statistiche descrittive vista la ridotta ampiezza del campione.

Sono state calcolate la media e la deviazione standard dei parametri di sonno nelle condizioni di BL, TR ed AC.

Sono stati inoltre calcolati i punteggi di performance ottenuti al training cognitivo nella sessione pre-sonno ed al risveglio (post-sonno).

Inoltre è stato calcolato il valore mediano dei livelli di fatica e di sonnolenza per ciascuna sessione di rilevazione, nelle tre condizioni di BL, TR e AC.

Per la valutazione della qualità soggettiva del sonno sono state prese in esame le prime due sotto scale della SSA, calcolando i punteggi medi per ciascuna scala e totali, nelle tre condizioni (BL, TR, AC).

In virtù della natura esplorativa di questo studio abbiamo condotto un'analisi per determinare la stima della dimensione dell'effetto (ES *Effect Size*) utilizzando l'indice *eta quadro parziale*.

Sulla base della stima della dimensione dell'effetto abbiamo eseguito un'analisi di potenza a priori con alfa .05 e potenza .80 (Cohen, 1988) per calcolare la dimensione campionaria minima da raggiungere per l'esecuzione di ricerche future, per ciascuna variabile considerata.

6.4 Risultati

6.4.1 Misure quantitative del sonno

Nelle tre condizioni sperimentali BL, TR ed AC le quantità di tempo di sonno totale (TST) e AST e le percentuali di sonno trascorse in stadi non sembrano differire tra di loro (**Tabella 3**). Solo la percentuale di veglia intra-sonno risulta leggermente maggiore nella condizione AC, rispetto alle altre due condizioni (**Tabella 3**).

Le variabili di efficienza del sonno e latenza di addormentamento risultano simili nelle tre condizioni (**Tabella 3**).

	BL	TR	AC
Tempo di Sonno Totale (min)	446.4 ± 91.5	453.0 ± 36.3	458.0 ± 59.18
Tempo di Sonno Effettivo (min)	420.41 ± 100.20	419.58 ± 50.23	415.08 ± 92.72
Latenza di Addormentamento (min)	10.75 ± 6.37	8.0 ± 4.25	11.75 ± 9.14
Stadio 1 NREM (%)	14.18 ± 8.94	13.82 ± 9.52	9.32 ± 5.31
Stadio 2 NREM (%)	47.70 ± 11.80	48.73 ± 10.27	48.12 ± 6.80
Sonno ad Onde Lente (%)	18.31 ± 14.05	18.21 ± 11.06	20.08 ± 14.10
Sonno REM (%)	19.79 ± 8.04	19.23 ± 2.29	22.47 ± 6.48
Veglia intra-sonno (%)	6.38 ± 4.93	7.49 ± 6.48	10.93 ± 11.64
Efficienza del Sonno (%)	91.32 ± 5.73	90.88 ± 6.5	87.22 ± 10.66

Tabella 3 Media ± deviazione standard delle misure quantitative del sonno nelle tre condizioni BL, TR e AC.

6.4.2 Continuità del Sonno

Nella condizione TR, il numero totale dei risvegli risulta essere ridotto rispetto alla condizione BL, e leggermente inferiore rispetto alla condizione AC (BL: 21.67±10.27; TR: 18.33±8.48; AC: 18.50±17.32). La durata media (min) dei risvegli si mostra simile nelle condizioni TR e BL, mentre risulta aumentata nella condizione AC rispetto alle altre due condizioni (BL: 1.17±0.55, TR: 1.61±0.98, AC: 3.32±3.56).

6.4.3 Stabilità del Sonno

La frequenza di transizioni di stato si riduce nella condizione TR rispetto alle altre due condizioni (BL: 17.82±3.59; TR: 14.85±3.91; AC: 17.98±4.78, **Figura 7**).

Anche la frequenza di arousal è migliore nella condizione TR rispetto alle condizioni BL ed AC (BL: 6.11 ± 1.92 ; TR: 4.98 ± 1.24 ; AC: 6.0 ± 1.72).

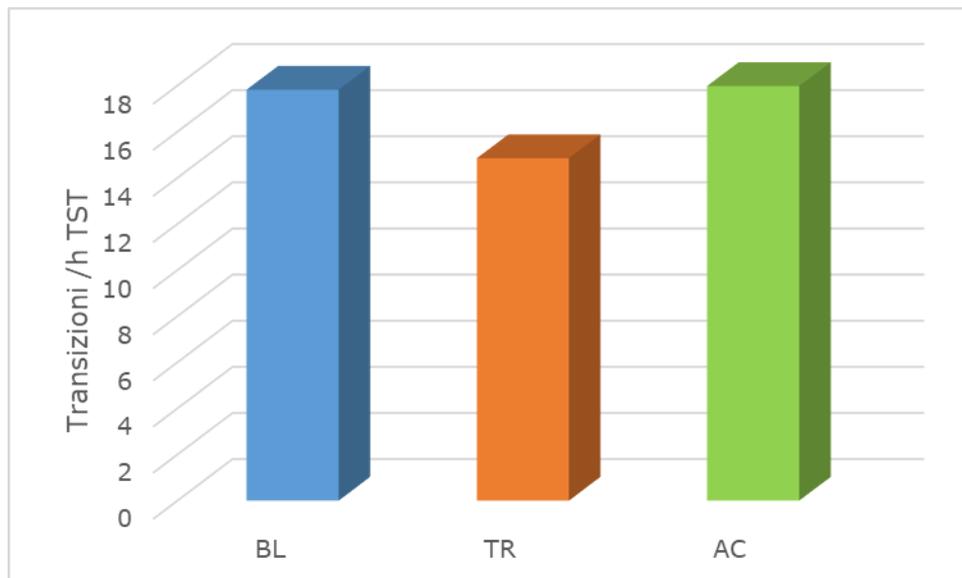


Figura 7 Frequenza di transizioni di stato nelle condizioni BL, TR e AC. La frequenza è espressa dal numero medio di eventi per ogni ora di Tempo di Sonno Totale (TST).

In merito alle misure di incertezza funzionale, la frequenza dei periodi di FU per ora di TST (BL: 3.13 ± 4.93 ; TR: 0.83 ± 0.37 ; AC: 1.29 ± 0.91) e la percentuale di TFU su TST (BL: 10.01 ± 3.04 ; TR: 6.63 ± 2.83 ; AC: 10.97 ± 7.33 , **Figura 8**) risultano essere inferiori in TR rispetto alle altre due condizioni, mentre la durata media (min) dei periodi di FU (BL: 4.59 ± 2.22 ; TR: 4.86 ± 0.62 ; AC: 5.10 ± 1.05) si mostra simile tra le tre condizioni.

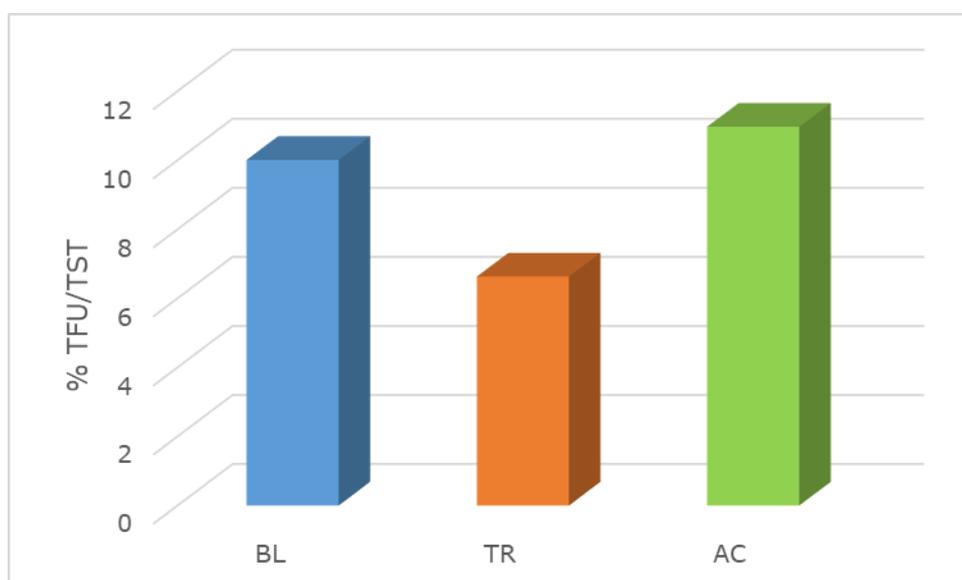


Figura 8 Percentuale di tempo di sonno trascorso in periodi di "Incertezza funzionale" (%TFU) in rapporto al Tempo di Sonno Totale (TST).

6.4.4 Organizzazione del Sonno

Le misure di organizzazione del sonno risultano migliori nella condizione TR rispetto alle altre due condizioni sperimentali: numero di cicli di sonno (BL: 1.67 ± 1.86 ; TR: 2.50 ± 2.07 ; AC: 1.50 ± 1.52), durata media (min) dei cicli di sonno (BL: 57.38 ± 47.38 ; TR: 73.26 ± 45.14 ; AC: 52.17 ± 40.41), TCT (BL: 130.75 ± 139.04 ; TR: 196.75 ± 145.77 ; AC: 117.67 ± 119.82 , **Figura 9**), TCT% (BL: 31.36 ± 32.78 ; TR: 44.73 ± 30.77 ; AC: 27.44 ± 26.37).

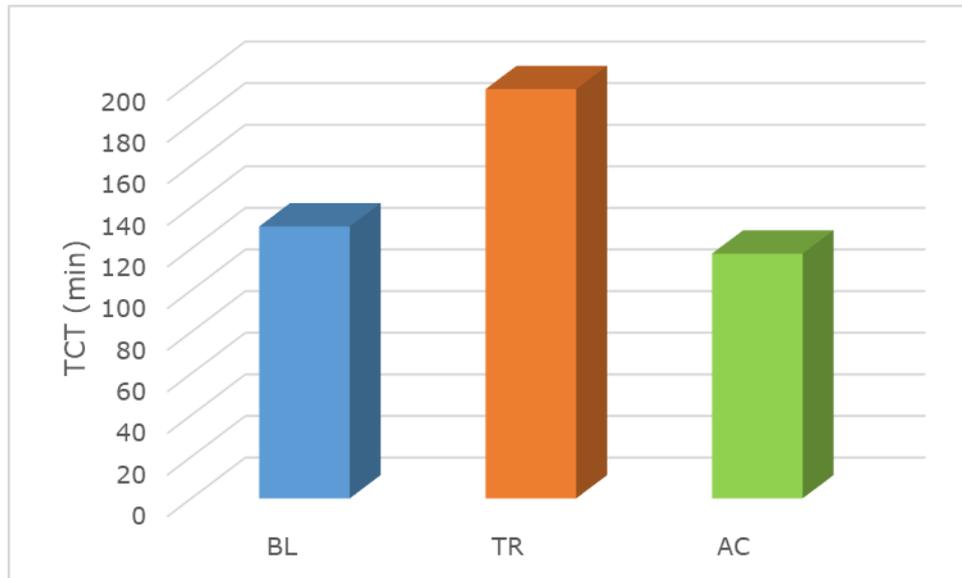


Figura 9 Minuti di sonno trascorsi in cicli di sonno completi (TCT), nelle tre condizioni BL, TR, AC.

6.4.5 Dimensione degli effetti e numerosità campionaria

Gli indici della dimensione dell'effetto per ogni misura del sonno sono riportati nella **Tabella 4**.

	BL	TR	AC	η_p^2
Tempo di Sonno Totale (min)	446.4 ± 91.5	453.0 ± 36.3	458.0 ± 59.18	0.02
Tempo di Sonno Effettivo (min)	420.41 ± 100.20	419.58 ± 50.23	415.08 ± 92.72	0.01
Latenza di Addormentamento (min)	10.75 ± 6.37	8.0 ± 4.25	11.75 ± 9.14	0.11
Stadio 1 NREM (%)	14.18 ± 8.94	13.82 ± 9.52	9.32 ± 5.31	0.39
Stadio 2 NREM (%)	47.70 ± 11.80	48.73 ± 10.27	48.12 ± 6.80	0.01
Sonno ad Onde Lente (%)	18.31 ± 14.05	18.21 ± 11.06	20.08 ± 14.10	0.05
Sonno REM (%)	19.79 ± 8.04	19.23 ± 2.29	22.47 ± 6.48	0.15
Veglia intra-sonno (%)	6.38 ± 4.93	7.49 ± 6.48	10.93 ± 11.64	0.26
Efficienza del Sonno (%)	91.32 ± 5.73	90.88 ± 6.5	87.22 ± 10.66	0.34
Numero totale dei risvegli	21.67±10.27	18.33±8.48	18.50±17.32	0.08
Durata media dei risvegli (min)	1.17±0.55	1.61±0.98	3.32±3.56	0.35
Frequenza di transizioni	17.82±3.59	14.85±3.91	17.98±4.78	0.18
Frequenza di arousal	6.11±1.92	4.98±1.24	6.0±1.72	0.34
Frequenza periodi di FU per ora di TST	3.13±4.93	0.83±0.37	1.29±0.91	0.19
TFU/TST	10.01±3.04	6.63±2.83	10.97±7.33	0.20
Numero di cicli di sonno	1.67±1.86	2.50±2.07	1.50±1.52	0.47
Durata Media dei Cicli	57.38±47.38	73.26±45.14	52.17±40.41	0.10
TCT	130.75±139.04	196.75±145.77	117.67±119.82	0.57
TCT %	31.36±32.78	44.73±30.77	27.44±26.37	0.50

Tabella 4 Media ± deviazione standard delle misure del sonno nelle tre condizioni BL, TR e AC. Indici di dimensione dell'effetto (eta quadro parziale, η_p^2) per ciascuna variabile di sonno analizzata.

In considerazione della natura del fenomeno oggetto di indagine e le modalità necessarie per indagarlo, la stima della numerosità campionaria è stata riportata solo per le variabili che presentano una dimensione dell'effetto $\geq .40$ (**Tabella 5**), in quanto per dimensioni dell'effetto inferiori il numero minimo di soggetti sarebbe troppo elevato per realizzare lo studio.

	η_p^2	Stima della dimensione campionaria
Numero di cicli di sonno	0.47	25
TCT	0.57	18
TCT %	0.50	23

Tabella 5 Eta quadro parziale (η_p^2) e stima della dimensione campionaria per le variabili di sonno che presentano una dimensione dell'effetto $\geq .40$

6.4.6 Performance Cognitiva

Sia per la variabile S_{GLOB} (pre-sonno: 3.61 ± 2.14 vs. post-sonno: 4.19 ± 1.56) che per la variabile S_{WORD} (pre-sonno: 5.98 ± 2.55 vs. post-sonno: 6.12 ± 2.07), i punteggi aumentano dalla fase pre- alla fase post-sonno.

6.4.7 Sonnolenza e Fatica

Nella condizione TR, dopo aver eseguito il training cognitivo i valori mediani di sonnolenza e fatica sono maggiori, rispetto a quelli rilevati prima dell'inizio del training cognitivo. Anche nella condizione AC è emerso un leggero incremento nel valore mediano di sonnolenza e fatica al termine del compito di controllo rispetto alla valutazione svolta prima del compito (**Tabella 6**).

	TR		AC	
	Pre-compito	Post-compito	Pre-compito	Post-compito
VAS	5.85	6.55	6.55	7.15
KSS	5	6.5	6	7

Tabella 6 Valore mediano di fatica (VAS) e sonnolenza (KSS), misurato prima (pre-compito) e dopo (post-compito) l'esecuzione del compito di training (nella condizione TR) e compito di controllo attivo (nella condizione AC).

Il valore mediano di sonnolenza al momento dell'addormentamento (Pre-sonno), è risultato essere maggiore nelle due condizioni TR ed AC rispetto a BL (**Tabella 7**).

Risultati simili sono stati ottenuti per il livello di fatica (**Tabella 7**).

	Pre - sonno		
	BL	TR	AC
VAS	5.65	6.55	7.15
KSS	6	6.5	7

Tabella 7 Valore mediano di fatica (VAS) e sonnolenza (KSS), misurato al momento dell'addormentamento, nelle tre condizioni BL, TR e AC.

Al risveglio dalla condizione BL il valore mediano di sonnolenza è maggiore rispetto al valore mediano misurato al risveglio nelle condizioni TR ed AC (**Tabella 8**).

Anche per quanto riguarda il livello di fatica i soggetti mostrano un valore mediano maggiore nella condizione BL rispetto alle condizioni TR e AC (**Tabella 8**).

	Risveglio		
	BL	TR	AC
VAS	3.95	3.1	3.2
KSS	5	3	3.5

Tabella 8 Valore mediano di fatica (VAS) e sonnolenza (KSS), misurato al risveglio nelle tre condizioni BL, TR e AC.

6.4.8 Qualità Soggettiva del Sonno

Dalle analisi delle prime due sotto scale della Standardized Self-rating Scale (SSA), è emerso un punteggio nella sotto scala "Qualità del Sonno" (Subscore 1) e nella sotto scala "Qualità del risveglio" (Subscore 2) inferiore nella condizione TR rispetto alle condizioni BL e AC. Anche il punteggio totale è inferiore nella condizione TR rispetto a BL ed AC (**Tabella 9**).

	SSA		
	BL	TR	AC
Subscore 1	7.17	5.17	6.17
Subscore 2	9.00	6.83	10.33
	16.17	12.00	16.50

Tabella 9 Media dei punteggi ottenuti nelle prime due sotto scale (Subscore 1, Qualità del sonno e Subscore 2 Qualità del risveglio) della Standardized Self-rating Scale.

6.5 Discussione

I risultati preliminari di questo studio pilota supportano l'ipotesi (Conte et al., 2012) secondo la quale le caratteristiche del sonno possono essere influenzate dalla manipolazione del livello di attività cognitiva della veglia precedente.

Le modifiche osservate in seguito al training riguardano sia le caratteristiche oggettive del sonno notturno che quelle soggettive.

L'esercizio cognitivo ha portato ad un sonno successivo più continuo e stabile, come dimostrato dalla minore frequenza di arousal, numero di risvegli e frequenza di transizioni di stato, oltre che dalla riduzione della frequenza dei periodi di incertezza funzionale e della percentuale del tempo trascorso in incertezza funzionale rispetto al tempo di sonno totale. Inoltre anche l'organizzazione del sonno, espressa dal numero di cicli completi di

sonno, dalla durata media dei cicli, dalla quantità di tempo trascorso in cicli (TCT) e dalla percentuale di tempo trascorso in cicli sul tempo di sonno totale (%TCT), risulta migliorata nella condizione TR. Tali miglioramenti sono in linea con i dati ottenuti nel nostro precedente studio condotto sul sonno diurno (studio 2), dal quale non erano emerse modifiche a livello dell'organizzazione del sonno, probabilmente a causa della breve durata dell'episodio di sonno diurno e del conseguente numero ridotto di cicli di sonno (Ficca et al., 2010).

A questi cambiamenti oggettivi si associa anche una migliore percezione soggettiva del sonno e una migliore qualità del risveglio nella condizione di training cognitivo, rispetto alle altre condizioni; tali cambiamenti risultano dalla riduzione nei punteggi della scala SSA, e più nello specifico nelle sotto scale "Qualità del Sonno" e "Qualità del risveglio".

Anche i punteggi ottenuti al risveglio relativamente alla sonnolenza e alla fatica riportate dai soggetti suggeriscono che dopo l'esercizio cognitivo il sonno sia stato più riposante rispetto alle altre condizioni.

L'attivazione dei processi di apprendimento risulta nel miglioramento dei punteggi di performance S_{GLOB} ed S_{WORD} dopo il sonno post-training rispetto alla valutazione pre-sonno. È quindi ipotizzabile che il training cognitivo agisca sul sonno – ricompattandolo - attraverso l'azione dei processi di apprendimento che sono essi stessi alla base del training e che riflettono i meccanismi biologici del consolidamento mnestico sonno-dipendente.

Questi dati sono in accordo sia con i precedenti risultati del nostro gruppo (Conte et al., 2012; Mango et al., 2016; Arzilli et al., accettato per la pubblicazione), che con altri studi che hanno dimostrato l'importanza di un sonno continuo per il consolidamento delle memorie (Tartar et al., 2006; Dang-Vu et al., 2010; Rolls et al., 2011; van Liempt et al., 2011).

I risultati di questo studio pilota sono ulteriormente rafforzati dalla presenza di una condizione di controllo, somministrata con le stesse modalità del training cognitivo, ma che non richiede l'attivazione dei processi di apprendimento. L'introduzione di questa condizione ci permette di controllare che le modifiche che si sono verificate nelle caratteristiche del sonno post-apprendimento siano dovute specificatamente al training cognitivo e non all'effetto di altre variabili intervenienti, quali ad esempio la semplice attivazione del soggetto dovuta all'esecuzione di un compito prima dell'addormentamento o il livello di sonnolenza e fatica.

L'esecuzione del compito di controllo, infatti, non ha portato ad un sonno più continuo, stabile ed organizzato, come invece è stato osservato per il training cognitivo. La sola variabile che sembra modificarsi nella condizione di AC è la quantità della veglia intrasonno. L'incremento della veglia intrasonno, potrebbe essere dovuto all'aumentato livello di attivazione psicofisiologica causato dall'attività svolta prima del sonno; infatti

diversi studi hanno mostrato che l'attivazione psicofisiologica prima del sonno ridurrebbe la propensione al sonno e aumenterebbe la quantità di risvegli e veglia intrasonno (ad esempio Owens et al., 1999; Toyran et al., 2002; Johnson et al., 2004; Higuchi et al., 2005; Wuyts et al., 2012).

Tuttavia, nonostante sia possibile ipotizzare un incremento di attivazione pre-sonno anche nella condizione TR rispetto alla condizione BL, come documentato anche dai maggiori livelli di veglia intrasonno, solo in TR abbiamo rilevato un miglioramento dei parametri del sonno; al contrario il sonno in AC sembra paragonabile al sonno di base o addirittura peggiore come dimostrato dall'incremento della veglia intrasonno in questa condizione. Il miglioramento del sonno in TR potrebbe, pertanto, essere dovuto all'attivazione di quei meccanismi responsabili del consolidamento sonno-dipendente innescati dal processo di apprendimento che ha avuto luogo nella veglia precedente, e che contrastano gli effetti dell'incremento di attivazione. Infatti nella condizione di AC, dove c'è un incremento dell'attivazione, ma non si attivano i processi di apprendimento, il sonno non risulta modificato dal compito di controllo.

Questo dato rafforza, quindi, l'ipotesi (Conte e Ficca, 2013) che la quantità e la qualità dell'attività cognitiva quotidiana, deve essere considerata come un ulteriore fattore, il "processo L" (dall'inglese "Learning"), facente parte del modello del sonno e della regolazione dell'allerta, insieme ai classici fattori "S" (dall'inglese "Sleep", espresso dalla durata della veglia precedente) e "C" ("dall'inglese "Circadian", espresso dal momento del giorno).

I risultati di questo studio, in accordo con quelli ottenuti in pazienti anziani insonni (Haimov e Shatil, 2013), potrebbero, inoltre, avere importanti implicazioni cliniche, offrendo la possibilità di valutare sessioni pianificate di apprendimento come trattamenti complementari alle terapie comportamentali standard per la cura dei disturbi del sonno, allo scopo di ottenere un miglioramento della qualità del sonno non solo oggettivo, ma anche soggettivo.

Un'ultima considerazione merita di essere fatta in relazione alla stima delle dimensioni dell'effetto per le variabili prese in considerazione in questo studio pilota. In funzione dei risultati ottenuti dall'analisi di potenza, questo studio suggerisce che in seguito alla manipolazione cognitiva eseguita prima di un episodio di sonno notturno, si riscontrano dimensioni dell'effetto maggiori sugli aspetti organizzativi del sonno quali il numero di cicli, il tempo trascorso in cicli e la percentuale di tempo trascorso in cicli sul tempo di sonno totale. È auspicabile quindi che questo paradigma sperimentale possa essere esteso ad un campione di almeno 25 soggetti, con una potenza statistica di almeno .80, al fine di verificare gli effetti del training cognitivo su quelle misure del sonno che sembrano essere maggiormente sensibili ad esso.

Conclusioni

I risultati delle ricerche presentate in questo elaborato contribuiscono a mettere in evidenza la natura bidirezionale della relazione fra qualità del sonno e processi cognitivi.

Le funzioni cognitive non sono un processo unitario, ma si articolano in diverse componenti, che potrebbero essere influenzate in maniera differente dal sonno (Diekelmann, 2014). Nonostante il sonno abbia un effetto positivo su diverse funzioni cognitive come il linguaggio (Dumay e Gaskell, 2007), la memoria di lavoro (Kuriyama et al., 2008), la creatività (Ritter et al., 2012) e la presa di decisioni (Pace-Schott et al., 2012), la maggior parte delle ricerche che si è occupata di indagare la relazione tra sonno e processi mentali ha esaminato soprattutto i domini della memoria e dell'attenzione (Rasch e Born, 2013).

La memoria è probabilmente uno dei processi cognitivi più importanti, anche in virtù del fatto che è implicata nel funzionamento della maggior parte degli altri processi cognitivi. La capacità di ricordare esperienze passate è fondamentale non solo per vivere il presente, ma ci permette di anticipare e predire eventi e situazioni future. Le nostre memorie e la capacità di apprendere nuove informazioni sono una parte integrante della nostra identità. Alla luce dell'importanza della memoria nella vita di tutti i giorni, è evidente comprendere come il sonno, e soprattutto la qualità del sonno, possa modulare i processi mnestici. Ad oggi sappiamo che il sonno svolge un ruolo attivo nel consolidamento mnestico di informazioni apprese prima di dormire (Maquet, 2001; Walker e Stickgold, 2006; Rasch e Born, 2013). Il sonno facilita la rielaborazione di nuove memorie e l'integrazione di nuove informazioni in network di memorie pre-esistenti (Diekelmann e Born, 2010; Lewis e Durrant, 2011; Stickgold e Walker, 2013). Inoltre, recenti ricerche (Peters et al., 2007; Fogel e Smith, 2006; Peters et al., 2008; Schabus et al., 2006), mostrano che l'apprendimento influisce sull'architettura del sonno, modificandolo. Per esempio, Fogel e Smith (2006) ed Haimov e Shatil (2013), studiando le modifiche del sonno in seguito ad un apprendimento intensivo, hanno riportato che il sonno risulta meno frammentato e più continuo, ovvero più efficiente.

Questi dati sono stati, confermati ed ampliati da due ricerche presentate in questo elaborato (studio 2 e studio 3), che mostrano come un training cognitivo intensivo eseguito in veglia, modifichi la qualità del sonno successivo. I risultati riportati, non solo descrivono un miglioramento nella qualità oggettiva del sonno espressa in termini di continuità, stabilità ed organizzazione del sonno, ma suggeriscono anche un miglioramento nella qualità soggettiva del sonno, e quindi offrono la possibilità di valutare

l'attivazione dei processi di apprendimento prima del sonno come trattamento nella terapia comportamentale per la cura dei disturbi del sonno.

Infatti, come già precedentemente ricordato, l'importanza di questi dati è evidente sia da un punto di vista teorico che applicativo. Da un lato, infatti, possono contribuire a mettere in luce i meccanismi di regolazione del sonno e possono chiarire il dibattito riguardante quali siano i determinanti del consolidamento sonno-dipendente. Dall'altro, dato il crescente interesse nello studio dei trattamenti non farmacologici per la cura dei disturbi del sonno, questi risultati offrono la possibilità di valutare un training cognitivo come un trattamento alternativo, facilmente accessibile ed a basso costo o come una strategia complementare da introdurre nelle terapie comportamentali standard.

La qualità del sonno è anche implicata nel funzionamento mentale durante la veglia, basti pensare alla relazione tra cattiva qualità di sonno e scarse performance scolastiche nel corso dello sviluppo (Stern et al., 2016), oppure ai deficit attentivi e mnemonici conseguenti ad un sonno disturbato, che spesso sono la causa di incidenti stradali e/o infortuni in ambito lavorativo (Dinges, 1995; Akerstedt, 2000; Rosekind, 2005); o ancora alla diminuzione delle performance cognitive e al peggioramento della qualità del sonno in soggetti anziani o affetti da patologie del sonno. Infatti i processi cognitivi in veglia variano in funzione delle caratteristiche qualitative del sonno precedente. Osservazioni in proposito sono state fatte in numerosi studi sperimentali, sia su soggetti normali che su pazienti (ad esempio, Bruin et al., 2017; Scullins e Bliwise, 2015; Cipolli et al., 2013), per valutare se ed in quale modo, le funzioni mentali subiscano gli effetti di un'alterazione del sonno.

Nel primo studio riportato in questo elaborato, svolto su un campione di soggetti insonni, è stato messo in evidenza come la qualità del sonno moduli il funzionamento cognitivo di questi soggetti. Infatti, anche se gli insonni, rispetto al gruppo di controllo di buoni dormitori, non hanno mostrato una compromissione nell'esecuzione di un compito di priming, è emersa comunque la presenza di una relazione tra cattiva qualità del sonno e processi cognitivi. Infatti la condizione di "insonne" sembra modulare i processi di riconoscimento di certi stimoli, portando questi soggetti ad identificare più facilmente gli stimoli legati al sonno, rispetto agli stimoli neutri, anche quando il processo di identificazione dello stimolo visivo è reso più difficile da una limitata quantità di informazione fisica. Questi dati sembrano suggerire quindi che la presenza, negli insonni, di diversi processi che si attivano per il riconoscimento degli stimoli sonno-correlati rispetto agli stimoli neutri potrebbe rappresentare un indicatore di maggiore vulnerabilità a sviluppare l'insonnia, soprattutto in cattivi dormitori che ancora non soddisfano i criteri per la diagnosi di insonnia.

Viste le importanti implicazioni cliniche e psicosociali della relazione tra sonno e processi cognitivi, ci sembrano quindi importanti ulteriori indagini che approfondiscano da una parte lo studio del rapporto tra qualità del sonno e processi di apprendimento, e più in generale processi cognitivi, ma anche che forniscano dati utili per pianificare nuovi trattamenti per l'insonnia e/o metodi di "diagnosi" precoce per prevenire l'insorgenza del disturbo.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare tutte le persone che hanno condiviso con me questi anni e questo progetto di ricerca.

Voglio ringraziare la Prof.ssa Maria Pia Viggiano e il Prof. Gianpaolo Donzelli, poiché senza il loro supporto questa tesi non esisterebbe.

Un ringraziamento particolare va alla Prof.ssa Fiorenza Giganti per avermi guidato nel mio percorso di ricerca, dimostrandosi sempre disponibile e seguendo tutte le fasi del mio lavoro.

Un ringraziamento va poi al Professor Gianluca Ficca e alla Dott.ssa Francesca Conte per il prezioso contributo teorico e metodologico.

Sono inoltre molto grata alle mie colleghe di lavoro, Valentina e Claudia, che hanno condiviso con me momenti di gioia e di difficoltà.

Ringrazio inoltre la mia famiglia per essermi stata sempre vicina e Marco per avermi incoraggiato, supportato e dato ottimi consigli quando avevo più bisogno.

Bibliografia

- Achermann, P., & Borbély, A. A. (1990). Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *Journal of biological rhythms*, 5(2), 141-157.
- Aeschbach, D., Cutler, A. J., & Ronda, J. M. (2008). A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *Journal of Neuroscience*, 28(11), 2766-2772.
- Åkerstedt, T., & Fröberg, J. E. (1977). Psychophysiological circadian rhythms in women during 72 h of sleep deprivation. *Waking Sleeping*, 1, 387-394.
- Åkerstedt, T., Fröberg, J. E., Friberg, Y., & Wetterberg, L. (1979). Melatonin excretion, body temperature and subjective arousal during 64 hours of sleep deprivation. *Psychoneuroendocrinology*, 4(3), 219-225.
- Åkerstedt, T., & Gillberg, M. (1981). Sleep disturbances and shift work. *Night and shiftwork: Biological and social aspects*.
- Åkerstedt, T., & Folkard, S. (1990). A model of human sleepiness. *Sleep*, 90, 310-313.
- Åkerstedt, T., & Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience*, 52(1-2), 29-37.
- Åkerstedt, T., Hume, K. E. N., Minors, D., & Waterhouse, J. I. M. (1994). The subjective meaning of good sleep, an intraindividual approach using the Karolinska Sleep Diary. *Perceptual and motor skills*, 79(1), 287-296.
- Åkerstedt, T. (2000). Consensus statement: fatigue and accidents in transport operations. *Journal of sleep research*, 9(4), 395-395.
- Ambrosini, M. V., & Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 477-490.
- American Academy of Sleep Medicine (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. *Terminology and Technical Specifications*. Westchester: AASM.
- American Academy of Sleep Medicine (2014). International classification of sleep disorders, 3rd edn. *American Academy of Sleep Medicine*, Darien.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali. Quinta edizione, DSM-5. Raffaello Cortina Editore, 2014.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1998). Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107(2), 69-83.
- Anderer P., Klösch G., Gruber G., Trenker E., Pascual-Marqui R.D., Zeitlhofer J., Barbanj M.J., Rappelsberger P., Saletu B. (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience*, 103, 581-592.
- Antony, J. W., Gobel, E. W., O'hare, J. K., Reber, P. J., & Paller, K. A. (2012). Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nature neuroscience*, 15(8), 1114-1116.
- Araújo, T., Jarrin, D. C., Leanza, Y., Vallières, A., & Morin, C. M. (2017). Qualitative studies of insomnia: Current state of knowledge in the field. *Sleep medicine reviews*, 31, 58-69.
- Arzilli, C., Cerasuolo, M., Conte, F., Bittoni, V., Gatteschi, C., Albinni, B., Giganti, F., & Ficca, G. (accepted for publication). Effects of cognitive activity on a daytime nap. *Behavioral Sleep Medicine*.
- Aschoff, J., & Wever, R. (1976, October). Human circadian rhythms: a multioscillatory system. In *Federation proceedings* (Vol. 35, No. 12, pp. 236-232).
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- Asher, G., & Schibler, U. (2011). Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell metabolism*, 13(2), 125-137.
- Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van IJzendoorn, M. H., & Van Someren, E. J. (2012). Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychological bulletin*, 138(6), 1109.
- Backhaus, J., & Junghanns, K. (2006). Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep medicine*, 7(6), 508-512.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological psychiatry*, 60(12), 1324-1330.
- Baglioni, C., Lombardo, C., & Violani, C. (2006). Il ruolo dell'arousal nell'insonnia: una rassegna della letteratura. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale*, 12(3), 285.
- Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Lombardo, C., & Riemann, D. (2010). Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep medicine reviews*, 14(4), 227-238.

- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., ... & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders*, 135(1), 10-19.
- Ballesio, A., & Lombardo, C. (2016). Commentary: The Relationship between Sleep Complaints, Depression, and Executive Functions on Older Adults.
- Barakat M., Doyon J., Debas K., Vandewalle G., Morin A., Poirier G., Martin N., Lafortune M., Karni A., Ungerleider L.G., Benali H., Carrier J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavior Brain Research*, 217, 117-121.
- Barclay, N. L., & Ellis, J. G. (2013). Sleep-related attentional bias in poor versus good sleepers is independent of affective valence. *Journal of sleep research*, 22(4), 414-421.
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory: III. Controlling for time-of-day effects. *Journal of experimental psychology*, 96(2), 321.
- Başar-Eroglu, C., Strüber, D., Schürmann, M., Stadler, M., & Başar, E. (1996). Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1), 101-112.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine*, 2(4), 297-307.
- Battagliese, G., & Lombardo, C. (2011). L'attentional bias nella psicopatologia. *Psicoterapia Cognitivo Comportamentale*, 17(1), 75-98.
- Batterink, L. J., Westerberg, C. E., & Paller, K. A. (2017). Vocabulary learning benefits from REM after slow-wave sleep. *Neurobiology of Learning and Memory*, 144, 102-113.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-8.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. K., & Steer, R. A. (1998). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometrics properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
- Beebe, D. W. (2011). Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 58(3), 649-665.
- Benedetti, F., Riccaboni, R., Locatelli, C., Poletti, S., Dallaspezia, S., & Colombo, C. (2014). Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(2), 133-140.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)*, 289-300.
- Berger, H. (1930). Electroencephalogram of humans. *Journal fur Psychologie und Neurologie*, 40, 160-179.
- Bianchi, M. T., Wang, W., & Klerman, E. B. (2012). Sleep misperception in healthy adults: implications for insomnia diagnosis. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 8(5), 547.
- Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., ... & Stone, K. L. (2014). Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*, 37(4), 655-663.
- Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Bliwise, D. L., Foley, D. J., Vitiello, M. V., Ansari, F. P., Ancoli-Israel, S., & Walsh, J. K. (2009). Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep medicine*, 10(5), 540-548.
- Boivin, D. B., Czeisler, C. A., Dijk, D. J., Duffy, J. F., Folkard, S., Minors, D. S., ... & Waterhouse, J. M. (1997). Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Archives of general psychiatry*, 54(2), 145-152.
- Bonnet, M. H. (1985). Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep*, 8(1), 11-19.
- Bonnet, M.H. (1989). The effect of sleep fragmentation on sleep and performance in younger and older subjects. *Neurobiology of Aging*, 10, 21-25.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*, 18(7), 581-588.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997). Hyperarousal and insomnia. *Sleep medicine reviews*, 1(2), 97-108.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (2003). Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*, 7(4), 297-310.
- Bonnet, M.H. (2011). Acute sleep deprivation. In: Kryger, MH.; Roth, T.; Dement, WC., editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th edition. Philadelphia: Saunders. 54-66.
- Borbély, A. A. (1980). Sleep: circadian rhythm versus recovery process. *Functional states of the brain: their determinants*. Elsevier, Amsterdam, 151-161.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*.

- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6), 559-570.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2), 131-143.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., ... & Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2 (15) O PET study. *Brain: a journal of neurology*, 120(7), 1173-1197.
- Broomfield, N. M., & Espie, C. A. (2003). Initial insomnia and paradoxical intention: An experimental investigation of putative mechanisms using subjective and actigraphic measurement of sleep. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 31(3), 313-324.
- Buchegger, J., & Meier-Koll, A. (1988). Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Perceptual and motor skills*, 67(2), 635-645.
- Buckhalt, J. A., El-Sheikh, M., Keller, P. S., & Kelly, R. J. (2009). Concurrent and longitudinal relations between children's sleep and cognitive functioning: The moderating role of parent education. *Child development*, 80(3), 875-892.
- Buckner, R. L., Petersen, S. E., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Squire, L. R., & Raichle, M. E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *Journal of Neuroscience*, 15(1), 12-29.
- Burns, J. W., Crofford, L. J., & Chervin, R. D. (2008). Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep medicine*, 9(6), 689-696.
- Butters, N., Heindel, W. C., & Salmon, D. P. (1990). Dissociation of implicit memory in dementia: Neurological implications. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28(4), 359-366.
- Buysse, D. J., Reynolds, 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.
- Buysse, D. J., Thompson, W., Scott, J., Franzen, P. L., Germain, A., Hall, M., ... & Kupfer, D. J. (2007). Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep medicine*, 8(3), 198-208.
- Buysse, D. J. (2013). Insomnia. *Jama*, 309(7), 706-716.
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex*, 6, 81-92.
- Cai, D. J., Mednick, S. A., Harrison, E. M., Kanady, J. C., & Mednick, S. C. (2009). REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(25), 10130-10134.
- Cajochen, C., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., Graw, P., & Wallach, D. (2004). Circadian modulation of sequence learning under high and low sleep pressure conditions. *Behavioural brain research*, 151(1), 167-176.
- Campbell, I. G., & Feinberg, I. (1996a). Noncompetitive NMDA channel blockade during waking intensely stimulates NREM delta. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 276(2), 737-742.
- Campbell, I. G., & Feinberg, I. (1996b). NREM delta stimulation following MK-801 is a response of sleep systems. *Journal of neurophysiology*, 76(6), 3714-3720.
- Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N. B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31(5), 619-626.
- Carskadon, M. A., Harvey, K., & Dement, W. C. (1981). Acute restriction of nocturnal sleep in children. *Perceptual and Motor Skills*, 53(1), 103-112.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1982). Nocturnal determinants of daytime sleepiness. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Carskadon, M. A., Mancuso, J., Keenan, S., Littell, W., & Dement, W. C. (1986). Sleepiness following oversleeping. *Sleep Res*, 15, 70.
- Cellini, N., de Zambotti, M., Covassin, N., Sarlo, M., & Stegagno, L. (2014). Impaired off-line motor skills consolidation in young primary insomniacs. *Neurobiology of learning and memory*, 114, 141-147.
- Chakrabarti, S. (2014). Chronotherapeutics for affective disorders: A clinician's manual for light and wake therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 140(4), 574.
- Chambers, A. M. (2017). The role of sleep in cognitive processing: focusing on memory consolidation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8(3).
- Cipolli, C., Mazzetti, M., & Plazzi, G. (2013). Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 17(2), 91-103.
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience letters*, 403(1), 52-56.
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current directions in psychological science*, 1(3), 98-101.

- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Conte, F., Carobbi, G., Errico, B.M., & Ficca, G. (2012). The effects of pre-sleep learning on sleep continuity, stability, and organization in elderly individuals. *Frontiers in Neurology*, 3, 109.
- Conte, F., & Ficca, G. (2013). Caveats on psychological models of sleep and memory: a compass in an overgrown scenario. *Sleep medicine reviews*, 17(2), 105-121.
- Conte, F., Arzilli, C., Errico, B. M., Giganti, F., Iovino, D., & Ficca, G. (2014). Sleep Measures Expressing 'Functional Uncertainty' in Elderlies' Sleep. *Gerontology*, 60(5), 448-457.
- Couyoumdjian, A., Sdoia, S., Tempesta, D., Curcio, G., Rastellini, E., De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2010). The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. *Journal of sleep research*, 19(1-Part-I), 64-70.
- Curie, T., Maret, S., Emmenegger, Y., & Franken, P. (2015). In vivo imaging of the central and peripheral effects of sleep deprivation and suprachiasmatic nuclei lesion on PERIOD-2 protein in mice. *Sleep*, 38(9), 1381-1394.
- Czeisler, C. A., Weitzman, E. D., Moore-Ede, M. C., Zimmerman, J. C., & Knauer, R. S. (1980). Human sleep- Its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210(4475), 1264-1267.
- Daan, S., Beersma, D. G., & Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(2), R161-R183.
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Gregoire, J. P., Savard, J., & Baillargeon, L. (2009). Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep medicine*, 10(4), 427-438.
- Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2014). Sleep deprivation therapy for depression. In *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function* (pp. 483-502). Springer Berlin Heidelberg.
- Dang-Vu, T. T., McKinney, S. M., Buxton, O. M., Solet, J. M., & Ellenbogen, J. M. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology*, 20(15), R626-R627.
- Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20(22), 8607-8613.
- Datta, S. (2003). Activation of phasic pontine wave (P-wave): a mechanism of learning and memory processing. *Sleep and brain plasticity*, 135-156.
- Davis, H., Davis, P. A., Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1937). Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science*.
- de Almondes, K. M., Costa, M. V., Malloy-Diniz, L. F., & Diniz, B. S. (2016). The relationship between sleep complaints, depression, and executive functions on older adults. *Frontiers in psychology*, 7.
- de Bruin, E. J., Dewald-Kaufmann, J. F., Oort, F. J., Bögels, S. M., & Meijer, A. M. (2015). Differential effects of online insomnia treatment on executive functions in adolescents. *Sleep medicine*, 16(4), 510-520.
- de Bruin, E. J., van Run, C., Staaks, J., & Meijer, A. M. (2017). Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 32, 45-57.
- De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., & Coulombe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *International Journal of Psychophysiology*, 8(1), 43-47.
- Deboer, T. (2007). Technologies of sleep research. *Cellular and molecular life sciences*, 64(10), 1227.
- Deboer, T. (2009). Sleep and sleep homeostasis in constant darkness in the rat. *Journal of sleep research*, 18(3), 357-364.
- Deboer, T. (2013). Behavioral and electrophysiological correlates of sleep and sleep homeostasis. In *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function* (pp. 1-24). Springer Berlin Heidelberg.
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of experimental psychology*, 53(5), 339.
- Devoto, A., & Violani, C. (2009). Curare l'insonnia senza farmaci. *Metodi di valutazione e intervento cognitivo-comportamentale*. Carocci Faber Editors Roma.
- Dewald-Kaufmann, J. F., Meijer, A. M., Oort, F. J., Kerkhof, G. A., & Bögels, S. M. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: a meta-analytic review. *Sleep medicine reviews*, 14(3), 179-189.
- Dewald-Kaufmann, J. F., Oort, F. J., Bögels, S. M., & Meijer, A. M. (2013a). Why sleep matters: differences in daytime functioning between adolescents with low and high chronic sleep reduction and short and long sleep durations. *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*, 13.
- Dewald-Kaufmann, J. F., Oort, F. J., & Meijer, A. M. (2013b). The effects of sleep extension on sleep and cognitive performance in adolescents with chronic sleep reduction: an experimental study. *Sleep medicine*, 14(6), 510-517.

- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep medicine reviews*, 13(5), 309-321.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(2), 114.
- Diekelmann, S. (2014). Sleep for cognitive enhancement. *Frontiers in systems neuroscience*, 8.
- Dijk, D. J., Beersma, D. G., & Daan, S. (1987). EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms*, 2(3), 207-219.
- Dinges, D. F. (1992). Adult napping and its effects on ability to function. In *Why we nap* (pp. 118-134). Birkhäuser Boston.
- Dinges, D. F. (1995). An overview of sleepiness and accidents. *Journal of sleep research*, 4(s2), 4-14.
- Dissanyaka, C., Cvetkovic, D., Abdullah, H., Ahmed, B., & Penzel, T. (2016, December). Classification of healthy and insomnia subjects based on wake-to-sleep transition. In *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2016 IEEE EMBS Conference on* (pp. 480-483). IEEE.
- Dollman, J., Ridley, K., Olds, T., & Lowe, E. (2007). Trends in the duration of school-day sleep among 10-to 15-year-old South Australians between 1985 and 2004. *Acta Paediatrica*, 96(7), 1011-1014.
- Done, D. J., & Hajilou, B. B. (2005). Loss of high-level perceptual knowledge of object structure in DAT. *Neuropsychologia*, 43(1), 60-68.
- Dorrian, J., Rogers, N. L., & Dinges, D. F. (2005). *Psychomotor vigilance performance: Neurocognitive assay sensitive to sleep loss* (Doctoral dissertation, Marcel Dekker).
- Downey, R., & Bonnet, M. H. (1987). Performance during frequent sleep disruption. *Sleep*, 10(4), 354-363.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Tahar, A. H., Benali, H., ... & Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental Brain Research*, 195(1), 15-26.
- Drake, C., Kryger, M., & Phillips, B. (2005). National Sleep Foundation. 2005 sleep in America poll: summary of findings.
- Drummond, S. P., Bischoff-Grethe, A., Dinges, D. F., Ayalon, L., Mednick, S. C., & Meloy, M. J. (2005). The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep*, 28(9), 1059-1068.
- Drummond, S., Paulus, M. P., & Tapert, S. F. (2006). Effects of two nights sleep deprivation and two nights recovery sleep on response inhibition. *Journal of sleep research*, 15(3), 261-265.
- Duffy, J. F., Willson, H. J., Wang, W., & Czeisler, C. A. (2009). Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(7), 1245-1251.
- Dumay, N., & Gaskell, M. G. (2007). Sleep-associated changes in the mental representation of spoken words. *Psychological Science*, 18(1), 35-39.
- Ekstrand, B. R. (1967). Effect of sleep on memory. *Journal of experimental psychology*, 75(1), 64.
- Empson, J. A. C., & Clarke, P. R. F. (1970). Rapid eye movements and remembering. *Nature*, 227(5255), 287-288.
- Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M., Born, J., & Sara, S. J. (2008). Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learning & Memory*, 15(4), 222-228.
- Espie, C. A. (2002). Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annual review of psychology*, 53(1), 215-243.
- Espie, C. A., Broomfield, N. M., MacMahon, K. M., Macphee, L. M., & Taylor, L. M. (2006). The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. *Sleep Medicine Reviews*, 10(4), 215-245.
- Esposito, M. J., Occhionero, M., & Cicogna, P. (2015). Sleep deprivation and time-based prospective memory. *Sleep*, 38(11), 1823-1826.
- Fagioli, I., & Salzarulo, P. (1995). *Psicologia e fisiologia del sonno*. S. Sirigatti, Manuale di Psicologia Generale. Torino: UTET.
- Fallone, G., Acebo, C., Arnedt, J. T., Seifer, R., & Carskadon, M. A. (2001). Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. *Perceptual and motor skills*, 93(1), 213-229.
- Fallone, G., Acebo, C., Seifer, R., & Carskadon, M. A. (2005). Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. *Sleep*, 28(12), 1561-1567.
- Feinberg, I. (1974). Changes in sleep cycle patterns with age. *Journal of psychiatric research*, 10(3), 283-306.
- Feinberg, I. (1989). Effects Maturation and Aging on Slow Wave Sleep in Man. *Slow Wave Sleep, Pathological and Functional Aspects*, 31-48.

- Feinberg, I., Thode, H. C., Chugani, H. T., & March, J. D. (1990). Gamma distribution model describes maturational curves for delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *Journal of theoretical biology*, 142(2), 149-161.
- Feinberg, I., & Campbell, I. G. (1993). Ketamine administration during waking increases delta EEG intensity in rat sleep. *Neuropsychopharmacology*, 9(1), 41-48.
- Feinberg, I. (2010). Waking brain states and homeostatic requirement. Commentary on Franken, P. (2007). The quality of waking and process S. *Sleep*, 30, 126-127.
- Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2001). How much sleep do we need?. *Sleep medicine reviews*, 5(2), 155-179.
- Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., & Salzarulo, P. (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behavioural Brain Research*, 112, 159-163.
- Ficca, G., & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep medicine*, 5(3), 225-230.
- Ficca, G., Axelsson, J., Mollicone, D. J., Muto, V., & Vitiello, M. V. (2010). Naps, cognition and performance. *Sleep medicine reviews*, 14(4), 249-258.
- Filtness, A. J., Reyner, L. A., & Horne, J. A. (2012). Driver sleepiness—comparisons between young and older men during a monotonous afternoon simulated drive. *Biological psychology*, 89(3), 580-583.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. *Journal of sleep research*, 15(3), 250-255.
- Fogel, S. M., Smith, C. T., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural brain research*, 180(1), 48-61.
- Fogel S.M., Smith C.T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 35, 1154-1165.
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18(6), 425-432.
- Folkard, S. (1979). Time of day and level of processing. *Memory & Cognition*, 7(4), 247-252.
- Folkard, S., & Monk, T. H. (1980). Circadian rhythms in human memory. *British Journal of Psychology*, 71(2), 295-307.
- Folkard, S., & Åkerstedt, T. (1987). Towards a model for the prediction of alertness and/or fatigue on different sleep/wake schedules. *Contemporary advances in shiftwork research*. Krakow: Medical Academy, 231-40.
- Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 83-94.
- Fortier-Brochu, É., & Morin, C. M. (2014). Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep*, 37(11), 1787-1798.
- Frank, M. G., & Cantera, R. (2014). Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*, 37(9), 491-501.
- Franklin, K. A., & Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*, 7(8), 1311.
- Fredriksen, K., Rhodes, J., Reddy, R., & Way, N. (2004). Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child development*, 75(1), 84-95.
- Fulda, S., & Schulz, H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 423-445.
- Gagnon, P., De Koninck, J., & Broughton, R. (1985). Reappearance of electroencephalogram slow waves in extended sleep with delayed bedtime. *Sleep*, 8(2), 118-128.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature neuroscience*, 3(12), 1335.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, 22(15), 6830-6834.
- Gais, S., & Born, J. (2004a). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, 11(6), 679-685.
- Gais, S., & Born, J. (2004b). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(7), 2140-2144.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., ... & Maquet, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(47), 18778-18783.
- Genzel, L., Dresler, M., Wehrle, R., Grözinger, M., & Steiger, A. (2009). Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep*, 32(3), 302-310.
- Giganti, F., Arzilli, C., Conte, F., Toselli, M., Viggiano, M. P., & Ficca, G. (2014). The effect of a daytime nap on priming and recognition tasks in preschool children. *Sleep*, 37(6), 1087-1093.
- Giganti, F., & Viggiano, M. P. (2015). How semantic category modulates preschool children's visual memory. *Child Neuropsychology*, 21(6), 849-855.

- Giganti, F., Aisa, B., Arzilli, C., Viggiano, M. P., Cerasuolo, M., Conte, F., & Ficca, G. (2017). Priming recognition in good sleepers and in insomniacs. *Journal of Sleep Research*, 26(3), 345-352.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural brain research*, 69(1), 157-166.
- Göder, R., Scharffetter, F., Aldenhoff, J.B., & Fritzer, G. (2007). Visual declarative memory is associated with non-rapid eye movement sleep and sleep cycles in patients with chronic nonrestorative sleep. *Sleep Medicine*, 8, 503-508.
- Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2009, September). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. In *Seminars in neurology* (Vol. 29, No. 04, pp. 320-339). ©Thieme Medical Publishers.
- Gottselig, J. M., Adam, M., Retey, J. V., Khatami, R., Achermann, P., & Landolt, H. P. (2006). Random number generation during sleep deprivation: Effects of caffeine on response maintenance and stereotypy. *Journal of Sleep Research*, 15, 31-40.
- Gregory, A. M., Rijdsdijk, F. V., & Eley, T. C. (2006). A twin-study of sleep difficulties in school-aged children. *Child development*, 77(6), 1668-1679.
- Gregory, A. M., Van der Ende, J., Willis, T. A., & Verhulst, F. C. (2008). Parent-reported sleep problems during development and self-reported anxiety/depression, attention problems, and aggressive behavior later in life. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(4), 330-335.
- Gruber, R., Grizenko, N., Schwartz, G., Bellingham, J., Guzman, R., & Joober, R. (2007). Performance on the continuous performance test in children with ADHD is associated with sleep efficiency. *Sleep*, 30(8), 1003-1009.
- Gruber, R., Xi, T., Frenette, S., Robert, M., Vannasinh, P., & Carrier, J. (2009). Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep*, 32(3), 343-350.
- Gruber, R., Wiebe, S., Montecalvo, L., Brunetti, B., Amsel, R., & Carrier, J. (2011). Impact of sleep restriction on neurobehavioral functioning of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep*, 34(3), 315-323.
- Haimov, I., Hanuka, E., & Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behavioral sleep medicine*, 6(1), 32-54.
- Haimov, I., & Shatil, E. (2013). Cognitive training improves sleep quality and cognitive function among older adults with insomnia. *PLoS One*, 8(4), e61390.
- Harris, K., Spiegelhalder, K., Espie, C. A., MacMahon, K. M., Woods, H. C., & Kyle, S. D. (2015). Sleep-related attentional bias in insomnia: A state-of-the-science review. *Clinical psychology review*, 42, 16-27.
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000). The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of experimental psychology: Applied*, 6(3), 236.
- Harrison, Y., Horne, J. A., & Rothwell, A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging?. *Sleep*, 23(8), 1067-1073.
- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour research and therapy*, 40(8), 869-893.
- Hauri, P. J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta Neurologica Belgica*, 97(2), 113-117.
- Hennevin, E., Huetz, C., & Edeline, J. M. (2007). Neural representations during sleep: from sensory processing to memory traces. *Neurobiology of learning and memory*, 87(3), 416-440.
- Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue)(FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life *Arthritis care & research*, 63(S11).
- Higuchi, S., Motohashi, Y., Liu, Y., & Maeda, A. (2005). Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *Journal of sleep research*, 14(3), 267-273.
- Hikosaka, O., Miyashita, K., Miyachi, S., Sakai, K., & Lu, X. (1998). Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum in visuomotor sequence learning. *Neurobiology of learning and memory*, 70(1), 137-149.
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., ... & Neubauer, D. N. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, 1(1), 40-43.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*, 4(2), 97-110.

- Horne, J. A., & Walmsley, B. (1976). Daytime visual load and the effects upon human sleep. *Psychophysiology*, 13(2), 115-120.
- Horne, J. (1988). Why we sleep: the functions of sleep in humans and other mammals. Oxford University Press.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78.
- Huber, R., Tononi, G., Cirelli, C. (2007) Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep*, 30:129–139.
- Huupponen, E., Himanen, S. L., Hasan, J., & Värri, A. (2004). Automatic quantification of light sleep shows differences between apnea patients and healthy subjects. *International journal of psychophysiology*, 51(3), 223-230.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. (2007). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, 48-49.
- Iglowstein, I., Jenni, O. G., Molinari, L., & Largo, R. H. (2003). Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*, 111(2), 302-307.
- Jackson, M. L., Gunzelmann, G., Whitney, P., Hinson, J. M., Belenky, G., Rabat, A., & Van Dongen, H. P. (2013). Deconstructing and reconstructing cognitive performance in sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*, 17(3), 215-225.
- Jansson-Fröjmark, M., Bermås, M., & Kjellén, A. (2013). Attentional bias in insomnia: the dot-probe task with pictorial stimuli depicting daytime fatigue/malaise. *Cognitive therapy and research*, 37(3), 534-546.
- Jenni, O. G., & Carskadon, M. A. (2012). Sleep behavior and sleep regulation from infancy through adolescence: normative aspects. *Sleep Medicine Clinics*, 7(3), 529-538.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Kasen, S., First, M. B., & Brook, J. S. (2004). Association between television viewing and sleep problems during adolescence and early adulthood. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 158(6), 562-568.
- Jones, K., & Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 463-475.
- Jones, B. T., Macphee, L. M., Broomfield, N. M., Jones, B. C., & Espie, C. A. (2005). Sleep-related attentional bias in good, moderate, and poor (primary insomnia) sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 249.
- Kamdar, B. B., Kaplan, K. A., Kezirian, E. J., & Dement, W. C. (2004). The impact of extended sleep on daytime alertness, vigilance, and mood. *Sleep medicine*, 5(5), 441-448.
- Kanady, J. C., Drummond, S., & Mednick, S. C. (2011). Actigraphic assessment of a polysomnographic-recorded nap: A validation study. *Journal of sleep research*, 20(1pt2), 214-222.
- Kerklund, G., & Åkerstedt, T. (1997). Objective components of individual differences in subjective sleep quality. *Journal of sleep research*, 6(4), 217-220.
- Killgore, W. D., Kahn-Greene, E. T., Grugle, N. L., Killgore, D. B., & Balkin, T. J. (2009). Sustaining executive functions during sleep deprivation: a comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Sleep*, 32(2), 205-216.
- Killgore, W.D.S. (2010) Effects of sleep deprivation on cognition. In: G. A. Kerkhof and H. P. A. Van Dongen (Eds.) *Human sleep and cognition: basic research*, 185, 105.
- Kishi, A., Natelson, B. H., Togo, F., Struzik, Z. R., Rapoport, D. M., & Yamamoto, Y. (2010, August). Sleep stage transitions in chronic fatigue syndrome patients with or without fibromyalgia. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE* (pp. 5391-5394). IEEE.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1998). Brain plasticity and behavior. *Annual review of psychology*, 49(1), 43-64.
- Kopasz, M., Loessl, B., Hornyak, M., Riemann, D., Nissen, C., Piosczyk, H., & Voderholzer, U. (2010). Sleep and memory in healthy children and adolescents—a critical review. *Sleep medicine reviews*, 14(3), 167-177.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature neuroscience*, 10(9), 1206.
- Krieg, E. F., Chrislip, D. W., Letz, R. E., Otto, D. A., Crespo, C. J., Brightwell, W. S., & Ehrenberg, R. L. (2001). Neurobehavioral test performance in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurotoxicology and teratology*, 23(6), 569-589.
- Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of sleep research*, 18(4), 436-446.
- Krueger, J. M., & Obäl, F. (1993). A neuronal group theory of sleep function. *Journal of sleep research*, 2(2), 63-69.
- Kuriyama, K., Mishima, K., Suzuki, H., Aritake, S., & Uchiyama, M. (2008). Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 28(40), 10145-10150.

- Kurnatowski, P., Putyński, L., Łapienis, M., & Kowalska, B. (2008). Physical and emotional disturbances in children with adenotonsillar hypertrophy. *The Journal of Laryngology & Otology*, 122(9), 931-935.
- Laffan, A., Caffo, B., Swihart, B. J., & Punjabi, N. M. (2010). Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. *Sleep*, 33(12), 1681-1686.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of sleep research*, 17(1), 3-10.
- Lal, C., Strange, C., & Bachman, D. (2012). Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*, 141(6), 1601-1610.
- Lazar, A. S., Lazar, Z. I., & Dijk, D. J. (2015). Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage*, 116, 123-134.
- Léger, D., Scheuermaier, K., Philip, P., Paillard, M., & Guilleminault, C. (2001a). SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosomatic medicine*, 63(1), 49-55.
- Léger, D., Stal, V., Guilleminault, C., Raffray, T., Dib, M., & Paillard, M. (2001b). Les consequences diurnes de l'insomnie: impact sur la qualite de vie. *Revue neurologique*, 157(10), 1270-1278.
- Li, Y., Liu, H., Weed, J. G., Ren, R., Sun, Y., Tan, L., & Tang, X. (2016). Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia. *Sleep medicine*, 24, 124-130.
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 305-322.
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull*, 136(3), 375-389.
- Lo, J. C., Dijk, D. J., & Goeger, J. A. (2014). Comparing the effects of nocturnal sleep and daytime napping on declarative memory consolidation. *PLoS one*, 9(9), e108100.
- 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.
- Lowden, A., Anund, A., Kecklund, G., Peters, B., & Åkerstedt, T. (2009). Wakefulness in young and elderly subjects driving at night in a car simulator. *Accident Analysis & Prevention*, 41(5), 1001-1007.
- Lundh, L. G., Froding, A., Gyllenhammar, L., Broman, J. E., & Hetta, J. (1997). Cognitive bias and memory performance in patients with persistent insomnia. *Cognitive Behaviour Therapy*, 26(1), 27-35.
- Macmahon, K. M., Broomfield, N. M., & Espie, C. A. (2006). Attention bias for sleep-related stimuli in primary insomnia and delayed sleep phase syndrome using the dot-probe task. *Sleep*, 29(11), 1420-1427.
- Maggi, S., Langlois, J. A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D. J., & Enzi, G. (1998). Sleep Complaints in Community-Dwelling Older Persons: Prevalence, Associated Factors, and Reported Causes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 161-168.
- Mai, E., & Buysse, D. J. (2008). Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep medicine clinics*, 3(2), 167-174.
- Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K., & Leconte, P. (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiology & behavior*, 46(4), 639-642.
- Mango, D., Albinni, B., Conte, F., Giganti, F., & Ficca, G. (2016, September). The effects of learning monologues on subsequent sleep in actors and non-actors. In *Journal of sleep research* (vol. 25, pp. 116-117). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley-Blackwell.
- 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., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., ... & Luxen, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature neuroscience*, 3(8), 831.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052.
- Maquet, P., Schwartz, S., Passingham, R., & Frith, C. (2003a). Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 23(4), 1432-1440.
- Maquet, P., Smith, C., & Stickgold, R. (2003b). *Sleep and brain plasticity*. Oxford University Press UK.
- Marchetti, L. M., Biello, S. M., Broomfield, N. M., Macmahon, K., & Espie, C. A. (2006). Who is pre-occupied with sleep? A comparison of attention bias in people with psychophysiological insomnia, delayed sleep phase syndrome and good sleepers using the induced change blindness paradigm. *Journal of Sleep Research*, 15(2), 212-221.
- Mary, A., Schreiner, S., & Peigneux, P. (2013). Accelerated long-term forgetting in aging and intra-sleep awakenings. *Frontiers in psychology*, 16(4), 750.

- Matricciani, L., Olds, T., & Petkov, J. (2012a). In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, 16(3), 203-211.
- Matricciani, L. A., Olds, T. S., Blunden, S., Rigney, G., & Williams, M. T. (2012b). Never enough sleep: a brief history of sleep recommendations for children. *Pediatrics*, 129(3), 548-556.
- Mazzone, G., Massetani, S., Gori, S., Orlandi, G., Formicola, G., Murri, L., & Salzarulo, P. (1994). Sleep organization influences words recall in the elderly. *Journal of Sleep Research*, 3, 162.
- Mazzone, G., Gori, S., Formicola, G., Gneri, C., Massetani, R., Murri, L., & Salzarulo, P. (1999). Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *Journal of Sleep Research*, 8, 185-188.
- McCrae, C. S., Vathauer, K. E., Dzierzewski, J. M., & Marsiske, M. (2012). Habitual sleep, reasoning, and processing speed in older adults with sleep complaints. *Cognitive therapy and research*, 36(2), 156-164.
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(3742), 1351-1358.
- Mednick, S. C., Nakayama, K., Cantero, J. L., Atienza, M., Levin, A. A., Pathak, N., & Stickgold, R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nature neuroscience*, 5(7), 677.
- Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature neuroscience*, 6(7), 697.
- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C., & Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perceptual and motor skills*, 88(3_suppl), 1141-1159.
- Mendelson, W. B., Garnett, D., Gillin, J. C., & Weingartner, H. (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry research*, 12(3), 235-250.
- Milner, C. E., Fogel, S. M., & Cote, K. A. (2006). Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biological psychology*, 73(2), 141-156.
- Mindell, J. A., & Meltzer, L. J. (2008). Behavioural sleep disorders in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore*, 37(8), 722-728.
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J., & Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *European Journal of Neuroscience*, 29(5), 1071-1081.
- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., Owens, J., Kapur, V., Boehlecke, B., ... & Pancer, J. (2007). Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*, 30(4), 519-529.
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J. P., & Merette, C. (2006). Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep medicine*, 7(2), 123-130.
- Naismith, S., Winter, V., Gotsopoulos, H., Hickie, I., & Cistulli, P. (2004). Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(1), 43-54.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS one*, 2(4), e341.
- Nissen, C., Kloepper, C., Feige, B., Piosczyk, H., Spiegelhalder, K., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2011). Sleep-related memory consolidation in primary insomnia. *Journal of sleep research*, 20(1pt2), 129-136.
- Nofzinger, E. A., Mintun, M. A., Wiseman, M., Kupfer, D. J., & Moore, R. Y. (1997). Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain research*, 770(1), 192-201.
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Guilleminault, C. (1997). How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep*, 20(9), 715-723.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273.
- Orban, P., Rauchs, G., Baiteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet, P., & Peigneux, P. (2006). Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(18), 7124-7129.
- Orff, H. J., Drummond, S. P., Nowakowski, S., & Perlis, M. L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep*, 30(9), 1205-1211.
- Owens, J., Maxim, R., McGuinn, M., Nobile, C., Msall, M., & Alario, A. (1999). Television-viewing habits and sleep disturbance in school children. *Pediatrics*, 104(3), e27-e27.
- Owens, J. (2007). Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Sleep Medicine Clinics*, 2(3), 353-361.
- Pace-Schott, E. F., Hutcherson, C. A., Bemporad, B., Morgan, A., Kumar, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2009). Failure to find executive function deficits following one night's total sleep deprivation in university students under naturalistic conditions. *Behavioral Sleep Medicine*, 7(3), 136-163.

- Pace-Schott, E. F., Nave, G., Morgan, A., & Spencer, R. (2012). Sleep-dependent modulation of affectively guided decision-making. *Journal of sleep research*, 21(1), 30-39.
- Palmblad, J., Petrini, B., Wasserman, J., & Åkerstedt, T. (1979). Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosomatic Medicine*, 41(4), 273-278.
- Parrino, L., Ferri, R., Bruni, O., & Terzano, M. G. (2012). Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 27-45.
- Patrick, G. T. W., & Gilbert, J. A. (1896). Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa: On the effects of loss of sleep. *Psychological Review*, 3(5), 469.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001a). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12(18), A111-A124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Delbeuck, X., Degueldre, C., Aerts, J., ... & Maquet, P. (2001b). Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. *Neuroimage*, 14(3), 701-708.
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Mendelson, W. B., Bootzin, R. R., & Wyatt, J. K. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *Journal of sleep research*, 6(3), 179-188.
- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(5), 817-829.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *Journal of sleep research*, 17(1), 23-33.
- Peters, J. D., Biggs, S. N., Bauer, K. M., Lushington, K., Kennedy, D., Martin, J., & Dorrian, J. (2009). The sensitivity of a PDA-based psychomotor vigilance task to sleep restriction in 10-year-old girls. *Journal of sleep research*, 18(2), 173-177.
- Philip, P., Taillard, J., Sagaspe, P., Valtat, C., Sanchez-Ortuno, M., Moore, N., ... & Bioulac, B. (2004). Age, performance and sleep deprivation. *Journal of sleep research*, 13(2), 105-110.
- Picchioni, D., Duyn, J. H., & Horovitz, S. G. (2013). Sleep and the functional connectome. *Neuroimage*, 80, 387-396.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(4), 534-547.
- Plihal, W., & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36(5), 571-582.
- Ramos, A. R., Dong, C., Rundek, T., Elkind, M. S., Boden-Albala, B., Sacco, R. L., & Wright, C. B. (2014). Sleep duration is associated with white matter hyperintensity volume in older adults: the Northern Manhattan Study. *Journal of sleep research*, 23(5), 524-530.
- Randazzo, A. C., Muehlbach, M. J., Schweitzer, P. K., & Walsh, J. K. (1998). Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10-14. *Sleep*, 21(8), 861-868.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological reviews*, 93(2), 681-766.
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., ... & Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395-401.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of sleep research*, 14(2), 123-140.
- Rauchs, G., Lebreton, K., Bertran, F., Pélerin, A., Clochon, P., Denise, P., ... & Eustache, F. (2006). Effects of partial sleep deprivation on within-format and cross-format priming. *Sleep*, 29(1), 58-68.
- Rauchs, G., Orban, P., Schmidt, C., Albouy, G., Balteau, E., Degueldre, C., ... & Maquet, P. (2008). Sleep modulates the neural substrates of both spatial and contextual memory consolidation. *PLoS One*, 3(8), e2949.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Public health service*.
- Regestein, Q. R., Friebely, J., Shifren, J. L., Scharf, M. B., Wiita, B., Carver, J., & Schiff, I. (2004). Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause*, 11(2), 198-207.
- Reynolds, C. F., Redline, S., & for the DSM-V Sleep-Wake Disorders Workgroup and Advisors. (2010). The DSM-V Sleep-Wake Disorders Nosology: An Update and an Invitation to the Sleep Community. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(1), 9-10.
- Riedel, B. W., & Lichstein, K. L. (2000). Insomnia and daytime functioning. *Sleep medicine reviews*, 4(3), 277-298.
- Ritter, S. M., Strick, M., Bos, M. W., Van Baaren, R. B., & Dijksterhuis, A. P. (2012). Good morning creativity: task reactivation during sleep enhances beneficial effect of sleep on creative performance. *Journal of sleep research*, 21(6), 643-647.

- Rolls, A., Colas, D., Adamantidis, A., Carter, M., Lanre-Amos, T., Heller, H.C., & de Lecea, L. (2011). Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), 13305-13310.
- Rosa, R. R., & Bonnet, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, 62(4), 474-482.
- Rosekind, M. R. (2005). Underestimating the societal costs of impaired alertness: safety, health and productivity risks. *Sleep medicine*, 6, S21-S25.
- Roth, T. (2007). Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(5 Suppl), S7.
- Ruch, S., Marques, O., Duss, S. B., Oppliger, D., Reber, T. P., Koenig, T., ... & Henke, K. (2012). Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia*, 50(10), 2389-2396.
- Rusterholz, T., & Achermann, P. (2011). Topographical aspects in the dynamics of sleep homeostasis in young men: individual patterns. *BMC neuroscience*, 12(1), 84.
- Sadeh, A. (1994). Assessment of intervention for infant night waking: parental reports and activity-based home monitoring. *Journal of consulting and clinical psychology*, 62(1), 63.
- Sadeh, A., Sharkey, M., & Carskadon, M. A. (1994). Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep*, 17(3), 201-207.
- Sadeh, A., Gruber, R., & Raviv, A. (2002). Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child development*, 73(2), 405-417.
- Sadeh, A., Gruber, R., & Raviv, A. (2003). The effects of sleep restriction and extension on school-age children: What a difference an hour makes. *Child development*, 74(2), 444-455.
- Sagaspe, P., Sanchez-Ortuno, M., Charles, A., Taillard, J., Valtat, C., Bioulac, B., & Philip, P. (2006). Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain and cognition*, 60(1), 76-87.
- Sagaspe, P., Taillard, J., Amiéva, H., Beck, A., Rascol, O., Dartigues, J. F., ... & Philip, P. (2012). Influence of age, circadian and homeostatic processes on inhibitory motor control: a Go/Nogo task study. *PLoS one*, 7(6), e39410.
- Sahlem, G. L., Kalivas, B., Fox, J. B., Lamb, K., Roper, A., Williams, E. N., ... & Guille, C. (2014). Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study. *Journal of psychiatric research*, 59, 101-107.
- Saletu, B., Wessely, P., Grünberger, J., & Schultes, M. (1987). Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen schlafanstoßenden Benzodiazepin, Cinolazepam, mittels eines Selbstbeurteilungsbogens für Schlaf- und Aufwachqualität (SSA). *Neuropsychiatrie*, 1(4), 169-176.
- Salzarulo, P. (1973). Les phases transitionnelles veille-sommeil et sommeil lent-sommeil rapide en psychophysiologie humaine. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*, 3(1), 69-86.
- Salzarulo, P., Formicola, G., Lombardo, P., Gori, S., Rossi, L., Murri, L., & Cipolli, C. (1997). Functional uncertainty, aging and memory processes during sleep. *Acta neurologica belgica*, 97(2), 118-122.
- Salzarulo, P. (1998). Momenti per dormire: sonno diurno e sonno notturno. In M.W., Battacchi, M., Bosinelli, P.E., Ricci Bitti, G., Trombini (Ed.), *Le ragioni della psicologia. Saggi in onore di Renzo Canestrani* (pp. 197-203). Milano: Franco Angeli.
- Salzarulo, P., Gori, S., & Murri, L. (1998). Organizzazione e disorganizzazione del ritmo sonno-veglia. *Ital. J. Neurol. Sci*, 19, S112-S114.
- Salzarulo, P., & Giganti, F. (2003). Il primo sonno: sviluppo dei ritmi sonno-veglia nel bambino. Bollati Boringhieri.
- Salzarulo, P. (2015). Dinamiche psicologiche dell'insonnia. *Borla*, Roma.
- Sampaio, R. A. C., Sewo Sampaio, P. Y., Yamada, M., Tsuboyama, T., & Arai, H. (2014). Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults. *Geriatrics & gerontology international*, 14(3), 628-635.
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-: highlights and modifications. *Chest Journal*, 146(5), 1387-1394.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... & Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479-1485.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Pecherstorfer, T., & Klösch, G. (2005). Influence of midday naps on declarative memory performance and motivation. *Somnologie*, 9(3), 148-153.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klösch, G., ... & Zeitlhofer, J. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1738-1746.

- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., ... & Zeitlhofer, J. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain research*, 1191, 127-135.
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Münch, M., ... & Cajochen, C. (2006). Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *Journal of Neuroscience*, 26(35), 8976-8982.
- Schneider-Helmert, D. (1986). Twenty-four-hour sleep-wake function and personality patterns in chronic insomniacs and healthy controls. *Sleep*, 10(5), 452-462.
- Schoen, L. S., & Badia, P. (1984). Facilitated Recall Following RFM And NREM Naps. *Psychophysiology*, 21(3), 299-306.
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspectives on Psychological Science*, 10(1), 97-137.
- Sejnowski T.J., Destexhe A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research*, 886, 208-223.
- Shekleton, J. A., Rogers, N. L., & Rajaratnam, S. M. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep medicine reviews*, 14(1), 47-60.
- Short, M. A., & Banks, S. (2014). The functional impact of sleep deprivation, sleep restriction, and sleep fragmentation. In *Sleep deprivation and disease* (pp. 13-26). Springer New York.
- Signal, T. L., van den Berg, M. J., Mulrine, H. M., & Gander, P. H. (2012). Duration of sleep inertia after napping during simulated night work and in extended operations. *Chronobiology international*, 29(6), 769-779.
- Skaggs, W. E., & McNaughton, B. L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271(5257), 1870-1873.
- Smith, C. (1985). Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9(2), 157-168.
- Smith C.T., Lapp L. (1986). Prolonged increases in both PS and number of REMs following a shuttle avoidance task. *Physiology & Behavior*, 36, 1053-1057.
- Smith, C. T., Aubrey, J. B., & Peters, K. R. (2004). Different roles for REM and stage 2 sleep in motor learning: A proposed model. *Psychologica Belgica*, 44, 81-104.
- Smith, C., & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14(4), 325-330.
- Smith, C., & MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *Journal of sleep research*, 3(4), 206-213.
- Smith, C. (1996). Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behavioural brain research*, 78(1), 49-56.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 491-506.
- Spiegelhalter, K., Kyle, S. D., Feige, B., Prem, M., Nissen, C., Espie, C. A., & Riemann, D. (2010). The impact of sleep-related attentional bias on polysomnographically measured sleep in primary insomnia. *Sleep*, 33(1), 107-112.
- Steenari, M. R., Vuontela, V., Paavonen, E. J., Carlson, S., Fjällberg, M., & Aronen, E. T. (2003). Working memory and sleep in 6-to 13-year-old schoolchildren. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(1), 85-92.
- Stefanski, M., Schulze, K., Bateman, D., Kairam, R., Pedley, T. A., Masterson, J., & James, L. S. (1984). A scoring system for states of sleep and wakefulness in term and preterm infants. *Pediatric research*, 18(1), 58-62.
- Stenuit, P., & Kerkhofs, M. (2005). Age modulates the effects of sleep restriction in women. *Sleep*, 28(10), 1283-1288.
- Stepanski, E. J. (2002). The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep*, 25(3), 268-276.
- Stern, D., Lessem, G., Sampey, M., & Anderson, G. (2016). Sleep vs. Academic Performance. *ACE* 471; Fall 2015.
- Sternberg, D. A., Ballard, K., Hardy, J. L., Katz, B., Doraiswamy, P. M., & Scanlon, M. (2013). The largest human cognitive performance dataset reveals insights into the effects of lifestyle factors and aging. *Frontiers in human neuroscience*, 7.
- Sterniczuk, R., Theou, O., Rusak, B., & Rockwood, K. (2013). Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Current Alzheimer research*, 10(7), 767-775.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(2), 246-254.
- Stickgold, R. (2009). How do I remember? Let me count the ways. *Sleep medicine reviews*, 13(5), 305-308.
- Sugawara, S. K., Koike, T., Kawamichi, H., Makita, K., Hamano, Y. H., Takahashi, H. K., ... & Sadato, N. (2017). Qualitative differences in offline improvement of procedural memory by daytime napping and overnight sleep: an fMRI study. *Neuroscience Research*, 20.

- Swihart, B. J., Caffo, B., Bandeen-Roche, K., & Punjabi, N. M. (2008). Characterizing sleep structure using the hypnogram. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(4), 349-357.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13–15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, 31(2), 204-211.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2009). Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA. *Clinical Neurophysiology*, 120(5), 878-886.
- Tartar, J.L., Ward, C.P., McKenna, J.T., Thakkar, M., Arrigoni, E., McCarley, R.W., Brown, R.E., & Strecker, R.E. (2006). Hippocampal synaptic plasticity and spatial learning are impaired in a rat model of sleep fragmentation. *European Journal of Neuroscience*, 23(10), 2739-2748.
- Tassi, P., & Muzet, A. (2000). Sleep inertia. *Sleep medicine reviews*, 4(4), 341-353.
- Taub, J. M., Globus, G. G., Phoebus, E., & Drury, R. (1971). Extended sleep and performance. *Nature*, 233(5315), 142-143.
- Taub, J. M., & Berger, R. J. (1973). Performance and mood following variations in the length and timing of sleep. *Psychophysiology*, 10(6), 559-570.
- Taylor, L. M., Espie, C. A., & White, C. A. (2003). Attentional bias in people with acute versus persistent insomnia secondary to cancer. *Behavioral Sleep Medicine*, 1(4), 200-212.
- Terzano, M. G., Parrino, L., Smerieri, A., Chervin, R., Chokroverty, S., Guilleminault, C., ... & Thomas, R. (2002). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep medicine*, 3(2), 187-199.
- Thoman, E. B. (1975). Sleep and wake behaviors in neonates: Consistencies and consequences. *Merrill-Palmer Quarterly of Behavior and Development*, 21(4), 295-314.
- Thoman, E. B. (1990). Sleeping and waking states in infants: a functional perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14(1), 93-107.
- Thoman, E. B., & Acebo, C. (1995). Monitoring of sleep in neonates and young children. *Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia: WB Saunders*, 55-68.
- Tilley, A. J., & Empson, J. A. C. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biological psychology*, 6(4), 293-300.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*, 62(2), 143-150.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*, 10(1), 49-62.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34.
- Totterdell, P., Reynolds, S., Parkinson, B., & Briner, R. B. (1994). Associations of sleep with everyday mood, minor symptoms and social interaction experience. *Sleep*, 17(5), 466-475.
- Toyran, M., Ozmert, E., & Yurdakök, K. (2002). Television viewing and its effect on physical health of schoolage children. *The Turkish journal of pediatrics*, 44(3), 194-203.
- Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A., & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of learning and memory*, 86(2), 241-247.
- Tucker, M. A., & Fishbein, W. (2008). Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31(2), 197-203.
- Tucker, A. M., Whitney, P., Belenky, G., Hinson, J. M., & Van Dongen, H. P. (2010). Effects of sleep deprivation on dissociated components of executive functioning. *Sleep*, 33(1), 47-57.
- Valencia-Flores, M., Bliwise, D. L., Guilleminault, C., Cilveti, R., & Clerk, A. (1996). Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(2), 197-210.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Jama*, 284(7), 861-868.
- Van Dongen, H. P. A., Caldwell Jr, J. A., & Caldwell, J. L. (2011). 9 Individual differences in cognitive vulnerability to fatigue in the laboratory and in the workplace. *Progress in brain research*, 190, 145.
- van Liempt, S., Vermetten, E., Lentjes, E., Arends, J., & Westenberg, H. (2011). Decreased nocturnal growth hormone secretion and sleep fragmentation in combat-related posttraumatic stress disorder; potential predictors of impaired memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1361-1369.
- Vannucci, M., Viggiano, M. P., & Argenti, F. (2001). Identification of spatially filtered stimuli as function of the semantic category. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 475-478.
- Varkevisser, M., & Kerkhof, G. A. (2005). Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *Journal of Sleep Research*, 14(1), 49-59.

- Verschoor, G. J., & Holdstock, T. L. (1984). REM bursts and REM sleep following visual and auditory learning. *South African Journal of Psychology, 14*(3), 69-74.
- Vertes, R. P., & Eastman, K. E. (2000). REM sleep is not committed to memory. *Behavioral and Brain Sciences, 23*(6), 1057-1063.
- Viggiano, M. P., Vannucci, M., & Righi, S. (2004). A new standardized set of ecological pictures for experimental and clinical research on visual object processing. *Cortex, 40*(3), 491-509.
- Viggiano, M. P., Righi, S., & Galli, G. (2006). Category-specific visual recognition as affected by aging and expertise. *Archives of gerontology and geriatrics, 42*(3), 329-338.
- Viggiano, M. P., Gori, G., Zaccara, G., Righi, S., Vannucci, M., & Giovannelli, F. (2007). Category-specific visual identification of filtered objects in Alzheimer's disease. *Archives of gerontology and geriatrics, 44*(2), 125-139.
- Viggiano, M. P., Galli, G., Corte, V. L., & Ragazzoni, A. (2010). Temporal dynamics of memory-related effects in older and young adults: An event-related potential study. *Experimental aging research, 36*(2), 206-229.
- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C. H., & Morin, C. M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 55*(1), 54.
- Violani, C., Devoto, A., Lucidi, F., Lombardo, C., & Russo, P. M. (2004). Validity of a short insomnia questionnaire: the SDQ. *Brain Research Bulletin, 63*(5), 415-421.
- Voss, J. L., & Paller, K. A. (2008). Brain substrates of implicit and explicit memory: The importance of concurrently acquired neural signals of both memory types. *Neuropsychologia, 46*(13), 3021-3029.
- Vriend, J. L., Davidson, F. D., Corkum, P. V., Rusak, B., McLaughlin, E. N., & Chambers, C. T. (2012). Sleep quantity and quality in relation to daytime functioning in children. *Children's Health Care, 41*(3), 204-222.
- Vriend, J. L., Davidson, F. D., Corkum, P. V., Rusak, B., Chambers, C. T., & McLaughlin, E. N. (2013). Manipulating sleep duration alters emotional functioning and cognitive performance in children. *Journal of pediatric psychology, 38*(10), 1058-1069.
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature, 427*(6972), 352-355.
- Wagner, U., & Born, J. (2008). Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress, 11*(1), 28-41.
- Wahistrom, K. (2002). Changing times: Findings from the first longitudinal study of later high school start times. *Nassp Bulletin, 86*(633), 3-21.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron, 35*(1), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature, 425*(6958), 616-620.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron, 44*(1), 121-133.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu. Rev. Psychol., 57*, 139-166.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nature Reviews Neuroscience, 11*(3), 218-218.
- Wang, Y., Ai, L., Luo, J., Li, R., Chai, Y., He, X., ... & Li, Y. (2017). Effect of adherence on daytime sleepiness, fatigue, depression and sleep quality in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients undertaking nasal continuous positive airway pressure therapy. *Patient preference and adherence, 11*, 769.
- Webb, W. B. (1969). Twenty-four-hour sleep cycling. *Sleep physiology and pathology. Philadelphia: Lippincott*, 53-65.
- Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1971). Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science, 174*(4016), 1354-1356.
- Wever, R. A. (1979). Influence of physical workload on freerunning circadian rhythms of man. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 381*(2), 119-126.
- Wilson, M.A., & McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science, 265*, 676-679.
- Wolfson, A. R., & Carskadon, M. A. (1998). Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child development, 69*(4), 875-887.
- Wong, K. K., Grunstein, R. R., Bartlett, D. J., & Gordon, E. (2006). Brain function in obstructive sleep apnea: results from the Brain Resource International Database. *Journal of integrative neuroscience, 5*(01), 111-121.
- Woods, H., Marchetti, L. M., Biello, S. M., & Espie, C. A. (2009). The clock as a focus of selective attention in those with primary insomnia: an experimental study using a modified Posner paradigm. *Behaviour research and therapy, 47*(3), 231-236.

- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Vol. 1). World Health Organization.
- Wuyts, J., De Valck, E., Vandekerckhove, M., Pattyn, N., Bulckaert, A., Berckmans, D., ... & Cluydts, R. (2012). The influence of pre-sleep cognitive arousal on sleep onset processes. *International Journal of Psychophysiology*, *83*(1), 8-15.
- Wyatt, J. K., Ritz-De Cecco, A., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *277*(4), R1152-R1163.
- Yaroush, R., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory: II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of experimental psychology*, *88*(3), 361.
- Yoo, S. S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*, *10*(3), 385.
- Yu, J., Rawtaer, I., Mahendran, R., Collinson, S. L., Kua, E. H., & Feng, L. (2016). Depressive symptoms moderate the relationship between sleep quality and cognitive functions among the elderly. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *38*(10), 1168-1176.
- Zavada, A., Strijkstra, A. M., Boerema, A. S., Daan, S., & Beersma, D. G. (2009). Evidence for differential human slow-wave activity regulation across the brain. *Journal of sleep research*, *18*(1), 3-10.